

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

XALKORI 200 mg tvrdé tobolky  
XALKORI 250 mg tvrdé tobolky

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

### XALKORI 200 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 200 mg krizotinibu.

### XALKORI 250 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 250 mg krizotinibu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

### XALKORI 200 mg tvrdé tobolky

Tvrdé želatinové tobolky bílé a růžové barvy, neprůhledné, s potiskem „Pfizer“ na víčku a označením „CRZ 200“ na těle tobolky.

### XALKORI 250 mg tvrdé tobolky

Tvrdé želatinové tobolky růžové barvy, neprůhledné, s potiskem „Pfizer“ na víčku a označením „CRZ 250“ na těle tobolky.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek XALKORI v monoterapii je indikován jako:

- léčba první linie dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) pozitivním na kinázu anaplastického lymfomu (ALK)
- léčba dospělých pacientů s již dříve léčeným pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) pozitivním na kinázu anaplastického lymfomu (ALK)
- léčba dospělých pacientů s ROS1-pozitivním pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC)
- léčba pediatrických pacientů (ve věku  $\geq 6$  až  $< 18$  let) s relabujícím nebo refrakterním systémovým anaplastickým velkobuněčným lymfomem (ALCL) pozitivním na kinázu anaplastického lymfomu (ALK)
- léčba pediatrických pacientů (ve věku  $\geq 6$  až  $< 18$  let) s rekurentním nebo refrakterním, neresekovatelným zánětlivým myofibroblastickým nádorem (IMT) pozitivním na kinázu anaplastického lymfomu (ALK)

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem XALKORI má být zahájena a vedena pod dohledem lékaře se zkušenostmi s podáváním protinádorových léčivých přípravků.

## Testování ALK a ROS1

K výběru pacientů pro léčbu přípravkem XALKORI je nezbytná přesná a ověřená analýza ALK nebo ROS1 (viz bod 5.1 informace o testech používaných v klinických studiích).

Stav ALK-pozitivního NSCLC, ROS1-pozitivního NSCLC, ALK-pozitivního ALCL nebo ALK-pozitivního IMT je třeba stanovit před zahájením léčby krizotinibem. Hodnocení mají provádět laboratoře s prokázanou zkušeností v používání specifické technologie (viz bod 4.4).

## Dávkování

### *Dospělí pacienti s ALK-pozitivním nebo ROS1-pozitivním pokročilým NSCLC*

Doporučená dávka krizotinibu je 250 mg dvakrát denně (500 mg denně) užívaná bez přerušení.

### *Pediatričtí pacienti s ALK-pozitivním ALCL nebo ALK-pozitivním IMT*

Doporučené dávkování krizotinibu u pediatrických pacientů s ALCL nebo IMT je 280 mg/m<sup>2</sup> perorálně dvakrát denně až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Doporučená zahajovací dávka krizotinibu u pediatrických pacientů podle plochy povrchu těla (body surface area, BSA) je uvedena v tabulce 1. V případě potřeby získajte požadovanou dávku kombinací tobolek krizotinibu v různých silách. U pediatrických pacientů je třeba před předepsáním krizotinibu vyhodnotit jejich schopnost polykat tablety vcelku. Pediatrickým pacientům podávejte krizotinib pod dohledem dospělé osoby.

V tabulce 1 je uvedeno dávkování krizotinibu u pediatrických pacientů, kteří dokážou polykat tablety vcelku.

**Tabulka 1. Pediatričtí pacienti: zahajovací dávkování krizotinibu**

<b>Plocha povrchu těla (BSA)*</b>	<b>Dávka (dvakrát denně)</b>	<b>Celková denní dávka</b>
0,60–0,80 m <sup>2</sup>	200 mg (1 × 200mg tableta)	400 mg
0,81–1,16 m <sup>2</sup>	250 mg (1 × 250mg tableta)	500 mg
1,17–1,51 m <sup>2</sup>	400 mg (2 × 200mg tableta)	800 mg
1,52–1,69 m <sup>2</sup>	450 mg (1 × 200mg tableta + 1 × 250mg tableta)	900 mg
≥ 1,70 m <sup>2</sup>	500 mg (2 × 250mg tableta)	1000 mg

\* Doporučené dávkování u pacientů s BSA nižší než 0,60 m<sup>2</sup> nebylo stanoveno.

## *Úprava dávky*

Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti může být nezbytné přerušit dávkování a/nebo snížit dávky.

### *Dospělí pacienti s ALK-pozitivním nebo ROS1-pozitivním pokročilým NSCLC*

U 1722 dospělých pacientů s ALK-pozitivním nebo ROS1-pozitivním NSCLC léčených krizotinibem v klinických studiích byly neutropenie, zvýšené transaminázy, zvracení a nauzea nejčastějšími nežádoucími účinky (≥ 3 %) spojenými s přerušением léčby. Nejčastějšími nežádoucími účinky (≥ 3 %) spojenými se snížením dávky, byly zvýšené transaminázy a neutropenie. Je-li snížení dávky nezbytné u pacientů léčených perorálně 250 mg krizotinibu dvakrát denně, dávka krizotinibu se sníží následovně.

- První snížení dávky: přípravek XALKORI v dávce 200 mg užívaných perorálně dvakrát denně
- Druhé snížení dávky: přípravek XALKORI v dávce 250 mg užívaných perorálně jednou denně
- Trvalé vysazení, pokud pacient není schopen snášet přípravek XALKORI v dávce 250 mg užívaných perorálně jednou denně

Pokyny pro snižování dávek u hematologické a nehematologické toxicity jsou uvedeny v tabulkách 2 a 3. U pacientů léčených nižší dávkou krizotinibu než 250 mg dvakrát denně postupujte podle pokynů pro snižování dávek uvedených v tabulkách 2 a 3.

**Tabulka 2. Dospělí pacienti: úprava dávky přípravku XALKORI - hematologické toxicity<sup>a,b</sup>**

Stupeň dle CTCAE <sup>c</sup>	Léčba přípravkem XALKORI
Stupeň 3	Pozastavit, dokud nedojde ke zmírnění na stupeň $\leq 2$ , poté pokračovat ve stejném dávkování
Stupeň 4	Pozastavit, dokud nedojde ke zmírnění na stupeň $\leq 2$ , poté pokračovat při následné nižší dávce <sup>d,e</sup>

a. S výjimkou lymfopenie (není-li spojena s klinickými příhodami, např. oportunními infekcemi).

b. U pacientů, u kterých dojde k rozvoji neutropenie a leukopenie, viz body 4.4 a 4.8.

c. Obecná terminologická kritéria Národního onkologického institutu (NCI – National Cancer Institute) definující nežádoucí účinky.

d. V případě rekurence pozastavit, dokud nedojde ke zmírnění na stupeň  $\leq 2$ , poté pokračovat v dávkování 250 mg jednou denně. Trvale vysadit v případě dalšího objevení příznaků stupně 4.

e. U pacientů léčených dávkou 250 mg jednou denně nebo u pacientů, u nichž byla dávka snížena na 250 mg jednou denně, přerušit během vyhodnocení.

**Tabulka 3. Dospělí pacienti: úprava dávky přípravku XALKORI - nehematologické toxicity**

Stupeň dle CTCAE <sup>a</sup>	Léčba přípravkem XALKORI
Stupeň 3 nebo 4 zvýšení alaninaminotransferázy (ALT) nebo aspartátaminotransferázy (AST) se stupněm $\leq 1$ celkového bilirubinu	Pozastavit, dokud nedojde ke zmírnění na stupeň $\leq 1$ nebo na výchozí stav, poté pokračovat s dávkou 250 mg jednou denně a zvýšit dávku na 200 mg dvakrát denně, jestliže je klinicky tolerována <sup>b,c</sup>
Stupeň 2, 3 nebo 4 zvýšení ALT nebo AST se současným stupněm 2, 3 nebo 4 celkového zvýšení bilirubinu (v nepřítomnosti cholestázy nebo hemolýzy)	Trvale vysadit
Jakýkoli stupeň intersticiálního plicního onemocnění (ILD) / pneumonitidy	Pozastavit v případě podezření na ILD/pneumonitidu a trvale vysadit, je-li diagnostikována ILD/pneumonitida související s léčbou <sup>d</sup>
Stupeň 3 prodloužení QTc	Pozastavit, dokud nedojde ke zmírnění na stupeň $\leq 1$ , provést kontrolu a popřípadě upravit ionty, poté pokračovat při následné nižší dávce <sup>b,c</sup>
Stupeň 4 prodloužení QTc	Trvale vysadit
Stupeň 2,3 bradykardie <sup>d,e</sup>  Symptomatická, může být závažná nebo ze zdravotního hlediska významná, indikovaná lékařská intervence	Pozastavit, dokud nedojde ke zmírnění na stupeň $\leq 1$ nebo dosažení srdečního rytmu 60 a více  Vyhodnotit souběžně podávané léčivé přípravky, o nichž je známo, že přispívají k bradykardii, jakož i hypertenziva  Jestliže je zjištěno a ukončeno souběžné podávání léčivého přípravku, který přispívá k bradykardii, nebo je dávka tohoto léku upravena, pokračujte v podávání s předchozí dávkou, jakmile dojde ke zmírnění na stupeň $\leq 1$ nebo k dosažení srdečního rytmu 60 a více.  Jestliže není zjištěn žádný souběžně podávaný léčivý přípravek, který přispívá k bradykardii, nebo není léčba takovými léčivými

Stupeň dle CTCAE <sup>a</sup>	Léčba přípravkem XALKORI
	přípravky ukončena nebo není upraveno jejich dávkování, pokračujte se sníženým dávkováním <sup>c</sup> , jakmile dojde ke zmírnění na stupeň ≤ 1 nebo k dosažení srdečního rytmu 60 a více.
Stupeň 4 bradykardie <sup>d,e,f</sup> Život ohrožující následky, indikovaná naléhavá intervence	Trvale vysadit, pokud není zjištěn žádný souběžně podávaný léčivý přípravek, který přispívá k bradykardii  Jestliže je zjištěno a ukončeno souběžné podávání léčivého přípravku, který přispívá k bradykardii, nebo je dávka tohoto léčivého přípravku upravena, pokračujte s 250 mg jednou denně <sup>c</sup> , jakmile dojde ke zmírnění na stupeň ≤ 1 nebo k dosažení srdečního rytmu 60 a více, často monitorujte.
Stupeň 4 poruchy zraku (ztráta zraku)	Přerušit během vyšetřování těžké ztráty zraku

a. Obecná terminologická kritéria Národního onkologického institutu (NCI – National Cancer Institute) definující nežádoucí účinky

b. Trvale vysadit v případě dalšího objevení příznaků stupně ≥ 3. Viz body 4.4 a 4.8.

c. U pacientů léčených dávkou 250 mg jednou denně nebo u pacientů, u nichž byla dávka snížena na 250 mg jednou denně, přerušit během vyhodnocení.

d. Viz body 4.4 a 4.8

e. Srdeční rytmus nižší než 60 tepů za minutu.

f. Trvale vysadit z důvodu rekurence.

Pediatrickí pacienti s ALK-pozitivním ALCL nebo ALK-pozitivním IMT

Je-li snížení dávky nezbytné u pacientů léčených doporučenou zahajovací dávkou, dávka přípravku XALKORI se sníží tak, jak je uvedeno v tabulce 4.

**Tabulka 4. Pediatrickí pacienti: doporučené snížení dávky přípravku XALKORI**

Plocha povrchu těla (BSA)	První snížení dávky		Druhé snížení dávky	
	Dávka	Celková denní dávka	Dávka	Celková denní dávka
0,60–0,80 m <sup>2</sup>	250 mg jednou denně	250 mg	Trvale vysadit	
0,81–1,16 m <sup>2</sup>	200 mg dvakrát denně	400 mg	250 mg jednou denně*	250 mg
1,17–1,51 m <sup>2</sup>	250 mg dvakrát denně	500 mg	200 mg dvakrát denně*	400 mg
≥ 1,52 m <sup>2</sup>	400 mg dvakrát denně	800 mg	250 mg dvakrát denně*	500 mg

\* Trvale vysadit u pacientů, kteří po 2 sníženích dávky nejsou schopni krizotinib tolerovat.

Doporučené úpravy dávkování z důvodu hematologických nežádoucích účinků u pediatrických pacientů s ALK-pozitivním ALCL nebo ALK-pozitivním IMT jsou uvedeny v tabulce 5, z důvodu nehematologických nežádoucích účinků pak v tabulce 6.

**Tabulka 5. Pediatričtí pacienti: úprava dávkování přípravku XALKORI z důvodu hematologických nežádoucích účinků**

Stupeň dle CTCAE <sup>a</sup>	Dávkování přípravku XALKORI
<b>Absolutní počet neutrofilů (ANC)</b>	
Stupeň 4 snížení počtu neutrofilů	První výskyt: Pozastavit, dokud nedojde ke zmírnění na stupeň $\leq 2$ , poté pokračovat při následném nižším dávkování.  Druhý výskyt: Trvale vysadit z důvodu rekurence s komplikací febrilní neutropenie nebo infekce. V případě neutropenie stupně 4 bez komplikací buď trvale vysadit, nebo pozastavit, dokud nedojde ke zmírnění na stupeň $\leq 2$ , poté pokračovat při následném nižším dávkování. <sup>b</sup>
<b>Počet trombocytů</b>	
Stupeň 3 snížení počtu trombocytů (se současným krvácením)	Pozastavit, dokud nedojde ke zmírnění na stupeň $\leq 2$ , poté pokračovat ve stejném dávkování.
Stupeň 4 snížení počtu trombocytů	Pozastavit, dokud nedojde ke zmírnění na stupeň $\leq 2$ , poté pokračovat při následném nižším dávkování. Trvale vysadit z důvodu rekurence.
<b>Anemie</b>	
Stupeň 3	Pozastavit, dokud nedojde ke zmírnění na stupeň $\leq 2$ , poté pokračovat ve stejném dávkování.
Stupeň 4	Pozastavit, dokud nedojde ke zmírnění na stupeň $\leq 2$ , poté pokračovat při následném nižším dávkování. Trvale vysadit z důvodu rekurence.

a. Stupeň dle obecných terminologických kritérií Národního onkologického institutu (NCI – National Cancer Institute) definující nežádoucí účinky (CTCAE), verze 4.0.

b. Trvale vysadit u pacientů, kteří po 2 sníženích dávky nejsou schopni přípravek XALKORI tolerovat, pokud není uvedeno jinak v tabulce 4.

Doporučuje se monitorovat kompletní krevní obraz včetně diferenciálních počtů, a to jednou týdně po dobu prvního měsíce léčby a poté nejméně jednou měsíčně s častějším monitorováním v případě výskytu abnormalit stupně 3 nebo 4, horečky nebo infekce.

**Tabulka 6. Pediatričtí pacienti: úprava dávkování přípravku XALKORI z důvodu nehematologických nežádoucích účinků**

Stupeň dle CTCAE <sup>a</sup>	Dávkování přípravku XALKORI
Stupeň 3 nebo 4 zvýšení ALT nebo AST se stupněm $\leq 1$ celkového bilirubinu	Pozastavit, dokud nedojde ke zmírnění na stupeň $\leq 1$ , poté pokračovat při následné nižší dávce.
Stupeň 2, 3 nebo 4 zvýšení ALT nebo AST se současným stupněm 2, 3 nebo 4 zvýšení celkového bilirubinu (v nepřítomnosti cholestázy nebo hemolýzy)	Trvale vysadit.
Jakýkoli stupeň intersticiálního plicního onemocnění/pneumonitidy souvisejícího s lékem	Trvale vysadit.
Stupeň 3 prodloužení QTc	Pozastavit, dokud nedojde ke zmírnění na výchozí stav nebo na QTc nižší než 481 ms, poté pokračovat při následném nižším dávkování.
Stupeň 4 prodloužení QTc	Trvale vysadit.

<b>Stupeň dle CTCAE<sup>a</sup></b>	<b>Dávkování přípravku XALKORI</b>
Stupeň 2, 3 bradykardie <sup>b</sup>  Symptomatická, může být závažná a ze zdravotního hlediska významná, indikovaná lékařská intervence	Pozastavit, dokud nedojde ke zmírnění na klidovou srdeční frekvenci podle věku pacienta (na základě 2,5. percentilu dle norem pro daný věk), a to následovně: 1 až < 2 roky: 91 tepů za minutu nebo více 2 až 3 roky: 82 tepů za minutu nebo více 4 až 5 let: 72 tepů za minutu nebo více 6 až 8 let: 64 tepů za minutu nebo více > 8 let: 60 tepů za minutu nebo více
Stupeň 4 bradykardie <sup>b,c</sup>  Život ohrožující následky, indikovaná naléhavá intervence	Trvale vysadit, pokud není zjištěn žádný souběžně podávaný přípravek, který přispívá k bradykardii.  Jestliže je zjištěno a ukončeno souběžné podávání přípravku, který přispívá k bradykardii, nebo je dávka tohoto přípravku upravena, pokračujte s druhou úrovní snížení dávky v tabulce 4 <sup>c</sup> , jakmile dojde ke zmírnění na stupeň ≤ 1 nebo k dosažení kritérií srdečního rytmu uvedených pro léčbu symptomatické nebo závažné, ze zdravotního hlediska významné bradykardie, často monitorujte.
Stupeň 3 nauzey Neadekvátní perorální příjem po dobu delší než 3 dny, nutná lékařská intervence	Stupeň 3 (navzdory maximální léčebné terapii): Pozastavit, dokud nedojde ke zmírnění, a poté pokračovat při následné nižší úrovni dávky. <sup>d</sup>
Stupeň 3, 4 zvracení Více než 6 epizod za 24 hodin po dobu delší než 3 dny, nutná lékařská intervence, tj. výživa sondou nebo hospitalizace; život ohrožující následky, indikovaná naléhavá intervence	Stupeň 3 nebo 4 (navzdory maximální léčebné terapii): Pozastavit, dokud nedojde ke zmírnění, a poté pokračovat při následné nižší úrovni dávky. <sup>d</sup>
Stupeň 3, 4 průjmu Zvýšení o 7 nebo více stolic za den nad výchozí stav, inkontinence, indikovaná hospitalizace; život ohrožující následky, indikovaná naléhavá intervence	Stupeň 3 nebo 4 (navzdory maximální léčebné terapii): Pozastavit, dokud nedojde ke zmírnění, a poté pokračovat při následné nižší úrovni dávky. <sup>d</sup>
Stupeň 1 (lehké příznaky), 2 (středně těžké příznaky ovlivňující schopnost vykonávat každodenní činnosti odpovídající věku) poruchy zraku	Stupeň 1 nebo 2: Monitorovat příznaky a hlásit jakékoli příznaky odbornému očnímu lékaři. U poruch zraku stupně 2 zvážit snížení dávky.
Stupeň 3, 4 poruchy zraku (ztráta zraku, výrazné zhoršení zraku)	Stupeň 3 nebo 4: Pozastavit za účelem vyšetření těžké ztráty zraku. Trvale vysadit, pokud při vyšetření není zjištěna žádná jiná příčina.

a. Stupeň dle obecných terminologických kritérií Národního onkologického institutu (NCI – National Cancer Institute) definující nežádoucí účinky (CTCAE), verze 4.0.

b. Klidová srdeční frekvence nižší než 2,5. percentil dle norem pro daný věk.

c. Trvale vysadit z důvodu rekurence.

d. Trvale vysadit u pacientů, kteří po 2 sníženích dávky nejsou schopni krizotinib tolerovat, pokud není uvedeno jinak v tabulce 4.

#### *Porucha funkce jater*

Krizotinib je do značné míry metabolizován v játrech. Léčba krizotinibem má být u pacientů s poruchou funkce jater použita s opatrností (viz tabulky 3 a 6 a body 4.4, 4.8 a 5.2).

Úpravy u dospělých pacientů s ALK-pozitivním nebo ROS1-pozitivním pokročilým NSCLC Na základě klasifikace dle National Cancer Institute (NCI) se u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (buď AST > ULN (horní limit normálu) a celkový bilirubin ≤ ULN, nebo jakákoli AST a celkový

bilirubin  $> \text{ULN}$ , ale  $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ ) nedoporučuje úprava zahajovací dávky krizotinibu. Doporučená zahajovací dávka krizotinibu u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (jakákoli AST a celkový bilirubin  $> 1,5 \times \text{ULN}$  a  $\leq 3 \times \text{ULN}$ ) je 200 mg dvakrát denně. Doporučená zahajovací dávka krizotinibu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (jakákoli AST a celkový bilirubin  $> 3 \times \text{ULN}$ ) je 250 mg jednou denně (viz bod 5.2). Úprava dávky krizotinibu podle klasifikace Child-Pugh nebyla u pacientů s poruchou funkce jater studována.

*Úpravy u pediatrických pacientů s ALK-pozitivním ALCL nebo ALK-pozitivním IMT*

Úpravy u pediatrických pacientů vycházejí z klinických studií provedených u dospělých pacientů (viz bod 5.2). U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (buď AST  $> \text{ULN}$  a celkový bilirubin  $\leq \text{ULN}$ , nebo jakákoli AST a celkový bilirubin  $> \text{ULN}$ , ale  $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ ) se úprava zahajovací dávky krizotinibu nedoporučuje. Doporučená zahajovací dávka krizotinibu u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (jakákoli AST a celkový bilirubin  $> 1,5 \times \text{ULN}$  a  $\leq 3 \times \text{ULN}$ ) je první snížení dávky dle BSA, jak je uvedeno v tabulce 4. Doporučená zahajovací dávka krizotinibu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (jakákoli AST a celkový bilirubin  $> 3 \times \text{ULN}$ ) je druhé snížení dávky dle BSA, jak je uvedeno v tabulce 4.

*Porucha funkce ledvin*

Úpravy u dospělých pacientů s ALK-pozitivním nebo ROS1-pozitivním pokročilým NSCLC

U pacientů s lehkou ( $60 \leq \text{clearance kreatininu [Clcr]} < 90 \text{ ml/min}$ ) nebo středně těžkou ( $30 \leq \text{Clcr} < 60 \text{ ml/min}$ ) poruchou funkce ledvin není doporučena úprava zahajovací dávky, neboť populační farmakokinetická analýza neukázala u těchto pacientů žádné klinicky významné změny expozice krizotinibu v ustáleném stavu. Plazmatické koncentrace krizotinibu mohou být u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ( $\text{Clcr} < 30 \text{ ml/min}$ ) zvýšeny. Zahajovací dávka krizotinibu má být upravena na 250 mg užívaných perorálně jednou denně u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nevyžadující peritoneální dialýzu nebo hemodialýzu. Dávka může být zvýšena na 200 mg dvakrát denně na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti po alespoň 4 týdnech léčby (viz body 4.4 a 5.2).

*Úpravy u pediatrických pacientů s ALK-pozitivním ALCL nebo ALK-pozitivním IMT*

Úpravy u pediatrických pacientů vycházejí z informací zjištěných u dospělých pacientů (viz bod 5.2). U pacientů s lehkou ( $60 \leq \text{clearance kreatininu [Clcr]} < 90 \text{ ml/min}$ ) nebo středně těžkou ( $30 \leq \text{Clcr} < 60 \text{ ml/min}$ ) poruchou funkce ledvin vypočtenou pomocí Schwartzovy rovnice není nutná úprava zahajovací dávky. Doporučená zahajovací dávka krizotinibu u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ( $\text{Clcr} < 30 \text{ ml/min}$ ) nevyžadující dialýzu je druhé snížení dávky dle BSA, jak je uvedeno v tabulce 4. Dávka může být zvýšena na první snížení dávky dle BSA, jak je uvedeno v tabulce 4, na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti po alespoň 4 týdnech léčby.

*Starší pacienti*

Není nutná žádná úprava zahajovací dávky (viz body 5.1 a 5.2).

*Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost krizotinibu u pediatrických pacientů s ALK-pozitivním nebo ROS1-pozitivním NSCLC nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Bezpečnost a účinnost krizotinibu byla stanovena u pediatrických pacientů s relabujícím nebo refrakterním ALK-pozitivním systémovým ALCL ve věku od 3 do  $< 18$  let nebo s neresekovatelným, rekurentním nebo refrakterním ALK-pozitivním IMT ve věku od 2 do  $< 18$  let. Nejsou k dispozici žádné údaje o bezpečnosti nebo účinnosti léčby krizotinibem u pediatrických pacientů s ALK-pozitivním ALCL ve věku do 3 let ani u pediatrických pacientů s ALK-pozitivním IMT ve věku do 2 let. U pediatrických pacientů je třeba před předepsáním krizotinibu vyhodnotit jejich schopnost polykat tobolky vcelku. Pediatrickí pacienti (ve věku  $\geq 6$  až  $< 18$  let), kteří jsou schopni polykat tobolky krizotinibu vcelku, mohou být léčeni krizotinibem.

Způsob podání

Tobolky se mají spolknout celé, nejlépe zapít sklenicí vody. Nesmí se drtit, rozpouštět nebo otvírat.

Mohou se užívat s jídlem nebo bez jídla. Grapefruit nebo grapefruitová šťáva mohou zvýšit plazmatickou koncentraci krizotinibu, proto je třeba se jim vyhnout. Třezalka tečkovaná může snížit plazmatickou koncentraci krizotinibu, a je třeba se jí vyhnout (viz bod 4.5).

Pokud pacient vynechá dávku, má ji užít co nejdříve, jakmile si to pacient nebo pečovatel uvědomí, pokud to není méně než 6 hodin do další dávky, v takovém případě pacient vynechanou dávku užít nesmí. Pacienti nesmí užívat 2 dávky najednou jako náhradu za vynechanou dávku.

#### *Pediatrickí pacienti s ALK-pozitivním ALCL nebo ALK-pozitivním IMT*

K prevenci nauzey a zvracení u pediatrických pacientů s ALK-pozitivním ALCL nebo ALK-pozitivním IMT se doporučuje před léčbou krizotinibem a v jejím průběhu podávat antiemetika. K léčbě gastrointestinálních toxicit se doporučují standardní antiemetika a přípravky proti průjmu. Dle klinické potřeby se doporučuje podpůrná péče, například intravenózní nebo perorální hydratace, suplementace elektrolytů a nutriční podpora (viz bod 4.4).

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na krizotinib nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Hodnocení stavu ALK a ROS1

Při vyhodnocování stavu ALK nebo ROS1 u pacienta je důležité zvolit dobře validovanou a robustní metodiku, aby byly vyloučeny falešně negativní nebo falešně pozitivní výsledky.

#### Hepatotoxicita

U pacientů léčených krizotinibem v klinických studiích byla hlášena lékem indukovaná hepatotoxicita (včetně případů s fatálním průběhem u dospělých pacientů), (viz bod 4.8). Testy funkce jater včetně stanovení ALT, AST a celkového bilirubinu mají být prováděny jednou týdně během prvních 2 měsíců léčby a poté jednou měsíčně a dle klinické potřeby, přičemž v případě zvýšení stupně 2, 3 nebo 4 se testování má opakovat častěji. Pacienti, u nichž se rozvine zvýšení transamináz, viz bod 4.2.

#### Intersticiální plicní onemocnění/pneumonitida

U pacientů léčených krizotinibem se může vyskytnout těžké, život ohrožující nebo fatální intersticiální plicní onemocnění (ILD) / pneumonitida. Pacienti s plicními příznaky ukazujícími na ILD/pneumonitidu mají být sledováni. Při podezření na ILD/pneumonitidu je nutné léčbu krizotinibem pozastavit. Lékem indukované ILD/pneumonitida je třeba zvážit při diferenciální diagnostice u pacientů s onemocněními podobajícími se ILD, například: pneumonitidou, radiační pneumonitidou, hypersenzitivní pneumonitidou, intersticiální pneumonitidou, plicní fibrózou, syndromem akutní respirační tísně (ARDS), alveolitidou, plicní infiltrací, pneumonií, plicním edémem, chronickou obstrukční plicní nemocí, pleurálním výpotkem, aspirační pneumonií, bronchitidou, obliterující bronchiolitidou a bronchiektáziemi. Další potenciální příčiny ILD/pneumonitidy mají být vyloučeny. Krizotinib má být trvale vysazen u pacientů s diagnózou ILD/pneumonitidy související s léčbou (viz body 4.2 a 4.8).

#### Prodloužení QT intervalu

V klinických studiích bylo u pacientů léčených krizotinibem pozorováno prodloužení QTc intervalu (viz body 4.8 a 5.2), které může vést ke zvýšenému riziku ventrikulární tachykardie (např. *torsades de pointes*) nebo náhlé smrti. Před zahájením terapie krizotinibem je třeba zvážit přínosy a potenciální rizika u pacientů s preexistující bradykardií, kteří mají prodloužení QTc intervalu v anamnéze nebo mají k prodloužení QTc intervalu predispozice a kteří užívají antiarytmika nebo jiné léčivé přípravky, o nichž je známo, že prodlužují QT interval, a u pacientů s významným preexistujícím srdečním onemocněním a/nebo porušenou rovnováhou elektrolytů. U těchto pacientů má být krizotinib podáván

s opatrností a je nutné provádět pravidelné elektrokardiografické vyšetření (EKG) a vyšetření iontů a renální funkce. Při podávání krizotinibu je třeba provést vyšetření EKG a elektrolytů (např. vápníku, hořčíku, draslíku) v době co nejbližší před první dávkou a doporučuje se pravidelně monitorovat EKG a ionty především na začátku léčby v případě zvracení, průjmů, dehydratace nebo poruchy funkce ledvin. Elektrolyty dle potřeby upravte. Jestliže se QTc zvýší o 60 ms nebo více oproti počáteční hodnotě, ale QTc je < 500 ms, je třeba léčbu krizotinibem pozastavit a konzultovat s kardiologem. Při zvýšení QTc na 500 ms nebo více se musí léčba okamžitě konzultovat s kardiologem. Pacienti, u nichž se rozvine prodloužení QTc, viz body 4.2, 4.8 a 5.2.

### Bradykardie

Bradykardie z jakýchkoli příčin byla v klinických studiích hlášena u 13 % dospělých pacientů s ALK-pozitivním NSCLC nebo ROS1-pozitivním NSCLC a u 17 % pediatrických pacientů s ALK-pozitivním ALCL nebo ALK-pozitivním IMT léčených krizotinibem. U pacientů užívajících krizotinob se může objevit symptomatická bradykardie (např. synkopa, závrať, hypotenze). Celkový účinek krizotinibu na snížení srdečního rytmu se může rozvinout až po několika týdnech od zahájení léčby. Vzhledem ke zvýšenému riziku symptomatické bradykardie se v maximální možné míře vyvarujte podávání krizotinibu v kombinaci s jinými léky vyvolávajícími bradykardii (např. betablokátory, blokátory kalciových kanálů jinými než dihydropyridiny, jako jsou verapamil a diltiazem, klonidin, digoxin). Pravidelně monitorujte srdeční rytmus a krevní tlak. Úprava dávky není nutná v případě asymptomatické bradykardie. Pokyny pro léčbu pacientů, u nichž se rozvine symptomatická bradykardie, najdete v bodech Úprava dávky a Nežádoucí účinky (viz body 4.2 a 4.8).

### Srdeční selhání

V klinických studiích s krizotinibem a během sledování po uvedení na trh bylo jako nežádoucí účinek u dospělých pacientů hlášeno těžké, život ohrožující nebo fatální srdeční selhání (viz bod 4.8).

Jak pacienti s preexistujícími srdečními poruchami, tak pacienti bez nich, kteří užívají krizotinib, mají být sledováni kvůli přítomnosti známek a příznaků srdečního selhání (dyspnoe, edém, rychlý přírůstek tělesné hmotnosti způsobený retencí tekutin). Při zjištění takových příznaků je nutno zvážit přerušení podávání, snížení dávky nebo vysazení.

### Neutropenie a leukopenie

V klinických studiích s krizotinibem u dospělých pacientů s ALK-pozitivním nebo ROS1-pozitivním NSCLC byla velmi často hlášena (12 %) neutropenie stupně 3 nebo 4. V klinických studiích s krizotinibem u pediatrických pacientů s ALK-pozitivním ALCL nebo ALK-pozitivním IMT byla velmi často hlášena (68 %) neutropenie stupně 3 nebo 4. Často byla hlášena (3 %) leukopenie stupně 3 nebo 4 u pacientů s ALK-pozitivním nebo ROS1-pozitivním NSCLC a velmi často (24 %) u pediatrických pacientů s ALK-pozitivním ALCL nebo ALK-pozitivním IMT (viz bod 4.8). U méně než 0,5 % dospělých pacientů s ALK-pozitivním nebo ROS1-pozitivním NSCLC byla v klinických studiích s krizotinibem zaznamenána febrilní neutropenie. U pediatrických pacientů s ALK-pozitivním ALCL nebo ALK-pozitivním IMT byla febrilní neutropenie často hlášena u jednoho pacienta (2,4 %). Kompletní krevní obraz včetně diferenciálního počtu leukocytů má být sledován dle klinické potřeby, s častějším opakováním testování v případě, že jsou pozorovány abnormality stupně 3 nebo 4, nebo pokud se objeví horečka či infekce (viz bod 4.2).

### Gastrointestinální perforace

V klinických studiích s krizotinibem byly hlášeny případy gastrointestinální perforace. V rámci užívání krizotinibu po jeho uvedení na trh byly hlášeny fatální případy gastrointestinální perforace (viz bod 4.8).

U pacientů s rizikem gastrointestinální perforace (např. divertikulitidou v anamnéze, metastázami do trávicího traktu, souběžným užíváním léčivých přípravků se známým rizikem gastrointestinální perforace) je třeba krizotinib používat s opatrností.

Podávání krizotinibu je nutné přerušit, pokud u pacienta dojde ke gastrointestinální perforaci. Pacienty je třeba poučit o prvních příznacích takového stavu a instruovat je, aby se ihned obrátili na lékaře v případě, že se u nich příznaky gastrointestinální perforace projeví.

### Účinky na ledviny

U pacientů účastnících se klinických studií s krizotinibem bylo pozorováno zvýšení kreatininu v krvi a snížení clearance kreatininu. U pacientů léčených krizotinibem v rámci klinických studií a také po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy renálního selhání a akutního renálního selhání. U dospělých pacientů byly rovněž zjištěny případy s fatálním průběhem, případy vyžadující hemodialýzu a případy hyperkalemie 4. stupně. Na počátku a poté během léčby krizotinibem se doporučuje sledovat u pacientů renální funkce. Zvláštní pozornost je třeba věnovat pacientům s rizikovými faktory poruchy funkce ledvin a pacientům s poruchou funkce ledvin v anamnéze (viz bod 4.8).

### Porucha funkce ledvin

U pacientů, kteří mají těžkou poruchu funkce ledvin nevyžadující peritoneální dialýzu ani hemodialýzu, má být dávka krizotinibu upravena (viz body 4.2 a 5.2).

### Účinky na zrak

V klinických studiích s krizotinibem u dospělých pacientů s ALK-pozitivním nebo ROS1-pozitivním NSCLC (n=1722) byl hlášen defekt zrakového pole stupně 4 se ztrátou zraku u 4 (0,2 %) pacientů. Jako možné příčiny ztráty zraku byly uváděny atrofie a porucha optického nervu.

V klinických studiích s krizotinibem u pediatrických pacientů s ALK-pozitivním ALCL nebo ALK-pozitivním IMT se vyskytly oční poruchy u 25 z 41 (61 %) pediatrických pacientů (viz bod 4.8).

U pediatrických pacientů s ALCL nebo IMT je třeba před zahájením léčby krizotinibem provést počáteční oftalmologické vyšetření. Kontrolní oftalmologické vyšetření, včetně vyšetření sítnice, se doporučuje provést do 1 měsíce od zahájení léčby krizotinibem, poté každé 3 měsíce a při výskytu jakýchkoli nových zrakových příznaků. Je třeba, aby zdravotničtí pracovníci poučili pacienty a pečovatele o příznacích oční toxicity a potenciálním riziku ztráty zraku. V případě poruch zraku stupně 2 je třeba příznaky monitorovat a hlásit je odbornému očnímu lékaři a zvážit snížení dávky. V případě jakékoli oční poruchy stupně 3 nebo 4 je třeba léčbu krizotinibem pozastavit za účelem vyšetření. V případě těžké ztráty zraku stupně 3 nebo 4 má být krizotinib trvale vysazen, pokud není zjištěna jiná příčina (viz bod 4.2, tabulka 6).

U každého pacienta s novým vznikem těžké ztráty zraku (nejlépe korigovaná zraková ostrost menší než 6/60 na jednom nebo obou očích) je třeba léčbu krizotinibem přerušit (viz bod 4.2). Je třeba provést oftalmologické vyšetření sestávající z nejlépe korigované zrakové ostrosti, fotografií sítnice, vyšetření zrakového pole, optické koherentní tomografie (OCT) a dalších vyšetření odpovídajících novému výskytu ztráty zraku a jiným zrakovým příznakům dle klinického stavu (viz body 4.2 a 4.8). Neexistuje dostatek informací k charakterizování rizika opětovného zahájení podávání krizotinibu u pacientů, u nichž se rozvinou zrakové příznaky nebo ztráta zraku. Při rozhodování o obnovení podávání krizotinibu je třeba zvážit možný přínos oproti rizikům pro pacienta.

Pokud poruchy zraku přetrvávají nebo se zhorší jejich závažnost, doporučuje se oftalmologické vyšetření, (viz bod 4.8).

### Fotosenzitivita

U pacientů léčených přípravkem Xalkori byla hlášena fotosenzitivita (viz bod 4.8). Pacienty je třeba upozornit, aby se během užívání přípravku Xalkori vyvarovali delšího pobytu na slunci a aby při pobytu venku přijali ochranná opatření (např. použití ochranného oblečení a/nebo opalovacího krému).

### Lékové interakce

Je třeba se vyhnout současnému podávání krizotinibu se silnými inhibitory CYP3A nebo se silnými a středně silnými induktory CYP3A (viz bod 4.5).

Je třeba se vyhnout současnému podávání krizotinibu se substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým oknem (viz bod 4.5). Vyvarujte se podávání krizotinibu v kombinaci s jinými léky vyvolávajícími bradykardii, léčivými přípravky, o nichž je známo, že prodlužují QT interval, a/nebo antiarytmiky (viz bod 4.4 Prodloužení QT intervalu, Bradykardie a bod 4.5).

### Potravinové interakce

Je třeba se vyhnout současnému podávání krizotinibu s grapefruity nebo grapefruitovou šťávou (viz body 4.2 a 4.5).

### Histologický typ jiný než adenokarcinom

U pacientů s ALK-pozitivním nebo ROS1-pozitivním NSCLC s jiným histologickým typem než adenokarcinom, včetně dlaždicobuněčného karcinomu (SCC), jsou dostupné omezené informace (viz bod 5.1).

### Sodíková dieta

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné 200mg nebo 250mg tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

### Pediatrická populace

#### Gastrointestinální toxicita

Krizotinib může u pediatrických pacientů s ALK-pozitivním ALCL nebo ALK-pozitivním IMT způsobovat těžké gastrointestinální toxicity. Zvracení se vyskytlo u 95 % a průjem u 85 % pediatrických pacientů s ALK-pozitivním ALCL nebo ALK-pozitivním IMT.

K prevenci nauzey a zvracení se doporučuje před léčbou krizotinibem a v jejím průběhu podávat antiemetika. K léčbě gastrointestinálních toxicit se doporučují standardní antiemetika a přípravky proti průjmu. Pokud se u pediatrických pacientů rozvine nauzea stupně 3 trvající 3 dny nebo průjem stupně 3 nebo 4 nebo zvracení navzdory maximální léčebné terapii, doporučuje se krizotinib pozastavit, dokud nedojde ke zmírnění, a poté pokračovat s následnou nižší úrovní dávky krizotinibu. Dle klinické potřeby se doporučuje podpurná péče, například hydratace, suplementace elektrolytů a nutriční podpora (viz bod 4.2).

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Farmakokinetické interakce

#### *Látky, které mohou zvyšovat plazmatickou koncentraci krizotinibu*

Očekává se, že současné podávání krizotinibu se silnými inhibitory CYP3A zvyšuje plazmatické koncentrace krizotinibu. Současné podání jednotlivé dávky 150 mg krizotinibu perorálně při podávání ketokonazolu (200 mg dvakrát denně), silného inhibitoru CYP3A, vedlo ke zvýšení systémové expozice krizotinibu, s hodnotami plochy pod křivkou plazmatické koncentrace proti času od nuly do nekonečna ( $AUC_{inf}$ ) a hodnotami maximální pozorované plazmatické koncentrace ( $C_{max}$ ) krizotinibu, které byly přibližně 3,2násobek respektive 1,4násobek hodnot, které byly zaznamenány, pokud byl krizotinib podáván samotný.

Současné podání opakovaných dávek krizotinibu (250 mg jednou denně) s opakovanými dávkami itrakonazolu (200 mg jednou denně), silným inhibitorem CYP3A vedlo ke zvýšení rovnovážných

hodnot  $AUC_{\tau}$  a  $C_{\max}$  krizotininu, které byly přibližně 1,6násobek, respektive 1,3násobek hodnot, které byly zaznamenány, pokud byl krizotinin podáván samotný.

Je třeba se proto vyhnout současnému užívání silných inhibitorů CYP3A (včetně, ovšem nikoli pouze, atazanaviru, ritonaviru, kobicistatu, itraconazolu, ketokonazolu, posakonazolu, vorikonazolu, klarithromycinu, telithromycinu a erthromycinu). Silné inhibitory CYP3A lze použít, pokud možný přínos pro pacienta převáží riziko. V těchto případech musí být pacienti pečlivě sledováni kvůli nežádoucím účinkům krizotininu (viz bod 4.4).

Farmakokinetické simulace (physiologically-based pharmacokinetic - PBPK) predikovaly 17% zvýšení rovnovážných hodnot  $AUC$  krizotininu po léčbě se středně silnými inhibitory CYP3A, diltiazepamem a verapamilem. Proto se doporučuje opatrnost v případě současného užívání krizotininu a středně silných inhibitorů CYP3A.

Grapefruit nebo grapefruitová šťáva mohou rovněž zvýšit plazmatické koncentrace krizotininu a je nutné se jím vyhnout (viz body 4.2 a 4.4).

#### *Látky, které mohou snižovat plazmatickou koncentraci krizotininu*

Současné podání opakovaných dávek krizotininu (250 mg dvakrát denně) s opakovanými dávkami rifampicinu (600 mg jednou denně), silný induktor CYP3A4 vedlo ke snížení rovnovážných hodnot  $AUC_{\tau}$  a  $C_{\max}$  na 84 % respektive 79 %, v porovnání s hodnotami při podávání krizotininu samotného. Je třeba se vyhnout současnému podávání se silnými induktory CYP3A, včetně, ovšem nikoliv pouze, karbamazepinu, fenobarbitalu, fenytoinu, rifampicinu a třezalky tečkované (viz bod 4.4).

Účinek středně silného induktoru, včetně ovšem nikoliv pouze, efavirenzu nebo rifabutinu nebyl jasně stanoven, a proto je třeba se jeho kombinaci s krizotininem vyhnout (viz bod 4.4).

#### *Současné podávání s léčivými přípravky, které zvyšují pH v žaludku*

Rozpustnost krizotininu ve vodě závisí na pH, přičemž nízké (kyselé) pH vede k vyšší rozpustnosti. Podání jednorázové dávky 250 mg krizotininu po léčbě esomeprazolem v dávce 40 mg jednou denně po dobu 5 dnů vedlo k přibližně 10% snížení celkové expozice krizotininu ( $AUC_{\text{inf}}$ ) a nevedlo k žádné změně maximální expozice ( $C_{\max}$ ); rozsah změny celkové expozice krizotininu nebyl klinicky významný. Proto není nutná úprava zahajovací dávky, když se krizotinin podává současně s látkami, které zvyšují pH v žaludku (např. inhibitory protonové pumpy, H<sub>2</sub>-blokátory nebo antacida).

#### *Látky, jejichž plazmatické koncentrace mohou být ovlivněny krizotininem*

Po 28denním podávání krizotininu v dávce 250 mg dvakrát denně pacientům s karcinomem, hodnota  $AUC_{\text{inf}}$  perorálně podaného midazolamu byla 3,7násobek hodnoty zaznamenané při podávání midazolamu samotného. To naznačuje, že krizotinin je středně silným inhibitorem CYP3A. Je proto třeba se vyhnout současnému užívání krizotininu a substrátů CYP3A4 s úzkým terapeutickým oknem, včetně, ovšem nikoliv pouze alfentanilu, cisapridu, cyklosporinu, derivátů ergotaminu, fentanyl, pimozidu, chinidinu, sirolimu, a takrolimu (viz bod 4.4). Pokud je tato kombinace nutná, má být prováděno pečlivé klinické sledování.

*In vitro* studie ukázaly, že krizotinin je inhibitor CYP2B6, a může proto zvyšovat plazmatické koncentrace současně podávaných léčivých přípravků, které jsou metabolizovány CYP2B6 (např. bupropion, efavirenz).

*In vitro* studie na lidských hepatocytech ukázaly, že krizotinin může indukovat pregnanový X receptor (PXR) a enzymy regulované konstitutivním androstanovým receptorem (CAR), (např. CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, UGT1A1). Když byl však krizotinin současně podáván s midazolamem jako zkušební substrátem CYP3A4, nebyla pozorována žádná indukce *in vivo*. Opatrnost je proto nutná při podávání krizotininu v kombinaci s léčivými přípravky, které jsou přednostně metabolizovány těmito enzymy. Účinnost současně podávaných perorálních kontraceptiv může být snížena.

*In vitro* studie ukázaly, že krizotinib je slabým inhibítozem uridin difosfát glukuronosyltransferázy (UGT)1A1 a UGT2B7. Proto může mít krizotinib potenciál ke zvyšování plazmatické koncentrace současně podávaných léčivých přípravků, které jsou metabolizovány převážně prostřednictvím UGT1A1 (např. raltegravir, irinotekan) nebo UGT2B7 (morfin, naloxon).

Na základě *in vitro* studie se předpokládá, že krizotinib inhibuje intestinální P-gp (P-glykoprotein). Podávání krizotinibu s léčivými přípravky, které jsou substráty P-gp (např. digoxin, dabigatran, kolchicin, pravastatin) může zvýšit jejich terapeutický účinek a nežádoucí účinky. Pečlivý klinický dohled se doporučuje, pokud je krizotinib podáván s těmito léčivými přípravky.

Krizotinib je inhibítozem OCT1 a OCT2 *in vitro*. Proto může mít krizotinib potenciál k zvyšování plazmatické koncentrace současně podávaných léčivých přípravků, které jsou substráty OCT1 nebo OCT2 (např. metformin, prokainamid).

### Farmakodynamické interakce

V klinických studiích s krizotinibem bylo pozorováno prodloužení QT intervalu. Z toho důvodu je nutné pečlivě zvážit současné podání krizotinibu s léčivými přípravky, o kterých je známo, že mohou prodloužit QT interval nebo s léčivými přípravky, které mohou indukovat *torsades de pointes* (např. třída IA [chinidin, disopyramid] nebo třída III [např. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid], methadon, cisaprid, moxifloxacin, antipsychotika atd.). V případě kombinace těchto léčivých přípravků je nutné monitorovat QT interval (viz body 4.2 a 4.4).

Bradykardie byla hlášena během klinických studií, proto je nutná opatrnost při podávání krizotinibu vzhledem k riziku extrémní bradykardie při podání v kombinaci s jinými léky vyvolávajícími bradykardii (např. non-dihydropyridinové blokátory kalciového kanálu jako jsou verapamil a diltiazem, beta-blokátory, klonidin, guanfacin, digoxin, meflochin, anticholinesterázy, pilokarpin), (viz body 4.2 a 4.4).

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku je třeba upozornit, aby se v době užívání přípravku XALKORI vyvarovaly otěhotnění.

### Antikoncepce u mužů a žen

V průběhu léčby a po dobu alespoň 90 dnů po ukončení léčby mají být používány vhodné antikoncepční metody (viz bod 4.5).

### Těhotenství

Přípravek XALKORI může způsobit poškození plodu, pokud je podáván těhotným ženám. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Údaje o těhotných ženách užívajících krizotinib nejsou k dispozici. Tento léčivý přípravek lze v těhotenství použít pouze tehdy, pokud klinický stav matky vyžaduje léčbu. Těhotné ženy, pacientky, které otěhotní v době užívání krizotinibu, nebo těhotné partnerky léčených pacientů mají být informovány o možném riziku pro plod.

### Kojení

Není známo, zda se krizotinib a jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Vzhledem k možnému riziku pro dítě mají být matky poučeny, aby při léčbě přípravkem XALKORI nekojily (viz bod 5.3).

## Fertilita

Na základě neklinických bezpečnostních zjištění může léčba přípravkem XALKORI snížit mužskou i ženskou fertilitu (viz bod 5.3). Mužům i ženám mají být před zahájením léčby poskytnuty informace ohledně uchování fertility.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek XALKORI má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Je třeba dbát zvýšené opatrnosti při řízení nebo obsluze strojů, protože se u pacientů se mohou během užívání přípravku XALKORI vyskytnout příznaky bradykardie (např. synkopa, závrať, hypotenze), poruchy vidění nebo únava (viz body 4.2, 4.4 a 4.8).

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Souhrn bezpečnostního profilu u dospělých pacientů s ALK-pozitivním nebo ROS1-pozitivním pokročilým NSCLC

Níže uvedená data reflektují vystavení vlivu přípravku XALKORI u 1669 pacientů s ALK-pozitivním pokročilým NSCLC, kteří se zúčastnili 2 randomizovaných studií fáze 3 (studie 1007 a 1014) a 2 jednoramenných studií (studie 1001 a 1005), a u 53 pacientů s ROS1-pozitivním pokročilým NSCLC, kteří se zúčastnili jednoramenné studie 1001, celkem tedy u 1722 pacientů (viz bod 5.1). Tito pacienti dostávali zahajovací dávku 250 mg perorálně dvakrát denně bez přerušení. Ve studii 1014 činil medián doby trvání hodnocené léčby 47 týdnů u pacientů v rameni s krizotinibem (n=171); medián doby trvání léčby u pacientů, kteří přešli z ramene s chemoterapií na léčbu krizotinibem (n=109), byl 23 týdnů. Ve studii 1007 činil medián doby trvání hodnocené léčby 48 týdnů u pacientů v rameni s krizotinibem (n=172). U pacientů s ALK-pozitivním pokročilým NSCLC byl ve studii 1001 (n=154) medián doby trvání léčby 57 týdnů a ve studii 1005 (n=1063) činil 45 týdnů. U pacientů s ROS1-pozitivním pokročilým NSCLC ve studii 1001 (n=53) byl medián doby trvání léčby 101 týdnů.

Nejzávažnějšími nežádoucími účinky u 1722 pacientů s ALK-pozitivním nebo ROS1-pozitivním pokročilým NSCLC byly hepatotoxicita,ILD/pneumonitida, neutropenie a prodloužení QT intervalu (viz bod 4.4). Nejčastějšími nežádoucími účinky ( $\geq 25\%$ ) u pacientů s ALK-pozitivním nebo ROS1-pozitivním NSCLC byly poruchy zraku, nauzea, průjem, zvracení, otoky, zácpa, zvýšené transaminázy, únava, snížená chuť k jídlu, závrať a neuropatie.

Nejčastějšími nežádoucími účinky ( $\geq 3\%$ , četnost nežádoucích účinků z jakýchkoli příčin) spojenými s přerušением léčby byly neutropenie (11%), zvýšené transaminázy (7%), zvracení (5%) a nauzea (4%). Nejčastějšími nežádoucími účinky ( $\geq 3\%$ , četnost nežádoucích účinků z jakýchkoli příčin) spojenými se snížením dávky byly zvýšené transaminázy (4%) a neutropenie (3%). Nežádoucí účinky z jakýchkoli příčin spojené s trvalým vysazením léčby se vyskytly u 302 (18%) pacientů, přičemž nejčastějšími ( $\geq 1\%$ ) byly ILD (1%) a zvýšené transaminázy (1%).

#### Seznam nežádoucích účinků v tabulkovém formátu

Tabulka 7 uvádí nežádoucí účinky hlášené u 1722 pacientů s ALK-pozitivním nebo ROS1-pozitivním pokročilým NSCLC, kteří byli léčeni krizotinibem ve 2 randomizovaných studiích fáze 3 (studie 1007 a 1014) a 2 jednoramenných klinických studiích (1001 a 1005), (viz bod 5.1).

Nežádoucí účinky uvedené v tabulce 7 jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů a frekvencí, které jsou definovány jako: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

**Tabulka 7. Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích s krizotinibem (n=1722)**

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	Neutropenie <sup>a</sup> (22 %) Anemie <sup>b</sup> (15 %) Leukopenie <sup>c</sup> (15 %)		
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	Snížená chuť k jídlu (30 %)	Hypofosfatemie (6 %)	
<b>Poruchy nervového systému</b>	Neuropatie <sup>d</sup> (25 %) Dysgeusie (21 %)		
<b>Poruchy oka</b>	Poruchy zraku <sup>e</sup> (63 %)		
<b>Srdeční poruchy</b>	Závratě <sup>f</sup> (26 %) Bradykardie <sup>g</sup> (13 %)	Srdeční selhání <sup>h</sup> (1 %) Prodloužení QT na EKG (4 %) Synkopa (3 %)	
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>		Intersticiální plicní onemocnění <sup>i</sup> (3 %)	
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Zvracení (51 %) Průjem (54 %) Nauzea (57 %) Zácpa (43 %) Bolest břicha <sup>j</sup> (21 %)	Ezofagitida <sup>k</sup> (2 %) Dyspepsie (8 %)	Gastrointestinální perforace <sup>l</sup> (< 1 %)
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	Zvýšení transamináz <sup>m</sup> (32 %)	Zvýšení hladiny alkalické fosfatázy v krvi (7 %)	Selhání jater (< 1 %)
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>	Vyrážka (13 %)		Fotosenzitivita (< 1 %)
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>		Ledvinová cysta <sup>n</sup> (3 %) Zvýšený kreatinin v krvi <sup>o</sup> (8 %)	Akutní renální selhání (< 1 %) Renální selhání (< 1 %)
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	Otoky <sup>p</sup> (47 %) Únava (30 %)		
<b>Vyšetření</b>		Snížený testosteron v krvi <sup>q</sup> (2 %)	Zvýšená kreatinfosfokináza v krvi (< 1 %)*

Termíny označující příhody, které odpovídají stejnému zdravotnímu stavu, byly pro potřeby tabulky 7 seskupeny a hlášeny v rámci téhož nežádoucího účinku léčivého přípravku. Termíny skutečně hlášené v rámci studie až do data uzavření údajů a náležící k příslušným nežádoucím účinkům léčivého přípravku jsou uvedeny v závorkách níže.

\* Kreatinfosfokináza nebyla v klinických hodnoceních standardním laboratorním testem.

- a. Neutropenie (febrilní neutropenie, neutropenie, snížený počet neutrofilů).
- b. Anemie (anemie, snížený hemoglobin, hypochromní anemie).
- c. Leukopenie (leukopenie, snížený počet leukocytů).
- d. Neuropatie (pálivý pocit, dyssestezie, mravenčení, porucha chůze, hyperstezie, hypstezie, hypotonie, motorická dysfunkce, svalová atrofie, svalová slabost, neuralgie, neuritida, periferní neuropatie, neurotoxicita, parestezie, periferní motorická neuropatie, periferní senzomotorická neuropatie, periferní sensorická neuropatie, obrna nervus peroneus, polyneuropatie, senzitivní poškození, pálení kůže).
- e. Poruchy vidění (diplopie, halo vidění, fotofobie, fotopsie, rozmazané vidění, snížená zraková ostrost, zraková percepce jasu, poruchy zraku, vizuální perseverace, sklivcové zákalky).
- f. Závrať (porucha rovnováhy, závrať, posturální závrať, presynkopa).
- g. Bradykardie (bradykardie, snížená srdeční frekvence, sinusová bradykardie).

- h. Srdeční selhání (srdeční selhání, městnavé srdeční selhání, snížená ejekční frakce, selhání levé komory, plicní edém). Napříč klinickými studii (n=1722) mělo 19 (1,1 %) pacientů léčených krizotinibem nějaký stupeň srdečního selhání, 8 (0,5 %) pacientů mělo stupeň 3 nebo 4 a u 3 pacientů (0,2 %) mělo fatální průběh.
- i. Intersticiální plicní onemocnění (syndrom akutní respirační tísně, alveolitida, intersticiální plicní onemocnění, pneumonitida).
- j. Bolest břicha (břišní diskomfort, bolest břicha, bolest dolní poloviny břicha, bolest horní poloviny břicha, břišní citlivost).
- k. Ezofagitida (ezofagitida, jícnový vřed).
- l. Gastrointestinální perforace (gastrointestinální perforace, intestinální perforace, perforace tlustého střeva).
- m. Zvýšené transaminázy (zvýšení alaninaminotransferázy, zvýšení aspartátaminotransferázy, zvýšení gama-glutamyltransferázy, zvýšené jaterní enzymy, abnormální jaterní funkce, abnormální funkční jaterní test, zvýšené transaminázy).
- n. Renální cysta (renální absces, renální cysta, krvácení do renální cysty, infekce ledvinové cysty).
- o. Zvýšený kreatinin v krvi (zvýšený kreatinin v krvi, snížení renální clearance kreatininu).
- p. Otok (edém obličeje, generalizovaný edém, lokální zduření, lokální edém, otok, periferní edém, periorbitální edém).
- q. Snížený testosteron v krvi (snížený testosteron v krvi, hypogonadismus, sekundární hypogonadismus).

### Souhrn bezpečnostního profilu u pediatrických pacientů

Populace pro analýzu bezpečnosti u 110 pediatrických pacientů se všemi typy nádorů (ve věku 1 až < 18 let), která zahrnovala 41 pacientů s relabujícím nebo refrakterním systémovým ALK-pozitivním ALCL nebo s neresekovatelným, rekurentním nebo refrakterním ALK-pozitivním IMT, je založena na pacientech, kteří dostávali krizotinib v rámci 2 jednoramenných studií, studii 0912 (n=36) a studii 1013 (n=5). Pacienti ve studii 0912 dostávali krizotinib v zahajovací dávce 100 mg/m<sup>2</sup>, 130 mg/m<sup>2</sup>, 165 mg/m<sup>2</sup>, 215 mg/m<sup>2</sup>, 280 mg/m<sup>2</sup> nebo 365 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně. Ve studii 1013 se krizotinib podával v zahajovací dávce 250 mg dvakrát denně. Celková populace zahrnovala 25 pediatrických pacientů s ALK-pozitivním ALCL ve věku od 3 do < 18 let a 16 pediatrických pacientů s ALK-pozitivním IMT ve věku od 2 do < 18 let. Zkušenosti s použitím krizotinibu u pediatrických pacientů v různých podskupinách (věk, pohlaví a rasa) jsou omezené a nelze z nich vyvodit definitivní závěry. Bezpečnostní profily byly konzistentní napříč podskupinami podle věku, pohlaví a rasy, mezi podskupinami však byly mírné rozdíly v četnostech nežádoucích účinků. Nejčastějšími nežádoucími účinky (≥ 80 %) hlášenými ve všech podskupinách (věk, pohlaví a rasa) byly zvýšené aminotransferázy, zvracení, neutropenie, nauzea, průjem a leukopenie. Nejčastějším závažným nežádoucím účinkem (90 %) byla neutropenie.

Medián doby trvání léčby u pediatrických pacientů se všemi typy nádorů byl 2,8 měsíce. U 11 (10 %) pacientů byla léčba trvale ukončena v důsledku nežádoucí příhody. U 47 (43 %) pacientů bylo přerušeno podávání a u 15 (14 %) pacientů byla snížena dávka. Nejčastějšími nežádoucími účinky (> 60 %) byly zvýšené aminotransferázy, zvracení, neutropenie, nauzea, průjem a leukopenie. Nejčastějším nežádoucím účinkem stupně 3 nebo 4 (≥ 40 %) byla neutropenie.

Medián doby trvání léčby u pediatrických pacientů s ALK-pozitivním ALCL byl 5,1 měsíce. U 1 (4 %) pacienta byla léčba trvale ukončena v důsledku nežádoucí příhody. Jedenáct z 25 (44 %) pacientů s ALK-pozitivním ALCL trvale ukončilo léčbu krizotinibem z důvodu následné transplantace hematopoetických kmenových buněk (HSCT). U 17 (68 %) pacientů bylo přerušeno podávání a u 4 (16 %) pacientů byla snížena dávka. Nejčastějšími nežádoucími účinky (≥ 80 %) byly průjem, zvracení, zvýšené aminotransferázy, neutropenie, leukopenie a nauzea. Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně 3 nebo 4 (≥ 40 %) byly neutropenie, leukopenie a lymfopenie.

Medián doby trvání léčby u pediatrických pacientů s ALK-pozitivním IMT byl 21,8 měsíce. U 4 (25 %) pacientů byla léčba trvale ukončena v důsledku nežádoucí příhody. U 12 (75 %) pacientů bylo přerušeno podávání a u 4 (25 %) pacientů byla snížena dávka. Nejčastějšími nežádoucími účinky (≥ 80 %) byly neutropenie, nauzea a zvracení. Nejčastějším nežádoucím účinkem stupně 3 nebo 4 (≥ 40 %) byla neutropenie.

Bezpečnostní profil krizotinibu u pediatrických pacientů s ALK-pozitivním ALCL nebo s ALK-pozitivním IMT byl obecně konzistentní s tím, který byl dříve stanoven u dospělých s ALK-pozitivním nebo ROS1-pozitivním pokročilým NSCLC, avšak s nějakými odchylkami

v četnostech. Nežádoucí účinky stupně 3 nebo 4 v podobě neutropenie, leukopenie a průjmu byly hlášeny s vyšší četností (rozdíl  $\geq 10\%$ ) u pediatrických pacientů s ALK-pozitivním ALCL nebo ALK-pozitivním IMT než u dospělých pacientů s ALK-pozitivním nebo ROS1-pozitivním NSCLC. Věk, komorbidita a zdravotní stav pacientů v těchto 2 populacích jsou různé, což by mohlo vysvětlovat rozdíly v četnostech.

Nežádoucí účinky u pediatrických pacientů se všemi typy nádorů uvedené v tabulce 8 jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů a frekvencí, které jsou definovány jako: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

**Tabulka 8. Nežádoucí účinky hlášené u pediatrických pacientů (n=110)**

Třídy orgánových systémů	Všechny typy nádorů (n=110)	
	Velmi časté	Časté
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	Neutropenie <sup>a</sup> (71 %) Leukopenie <sup>b</sup> (63 %) Anemie <sup>c</sup> (52 %) Trombocytopenie <sup>d</sup> (21 %)	
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	Hypofosfatemie (30 %) Snížená chuť k jídlu (39 %)	
<b>Poruchy nervového systému</b>	Neuropatie <sup>e</sup> (26 %) Dysgeusie (10 %)	
<b>Poruchy oka</b>	Poruchy zraku <sup>f</sup> (44 %)	
<b>Srdeční poruchy</b>	Bradykardie <sup>g</sup> (14 %) Závratě (16 %)	Prodloužení QT na EKG (4 %)
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Zvracení (77 %) Průjem (69 %) Nauzea (71 %) Zácpa (31 %) Dyspepsie (10 %) Bolest břicha <sup>h</sup> (43 %)	Ezofagitida (4 %)
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	Zvýšení aminotransferáz <sup>i</sup> (87 %) Zvýšení hladiny alkalické fosfatázy v krvi (19 %)	
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>		Vyrážka (3 %)
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	Zvýšený kreatinin v krvi (45 %)	
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	Otoky <sup>j</sup> (20 %) Únava (46 %)	

---

Datum uzavření údajů: 3. září 2019

Termíny označující příhody, které odpovídají stejnému zdravotnímu stavu, byly pro potřeby tabulky 8 seskupeny a hlášeny jako jeden nežádoucí účinek. Termíny skutečně hlášené v rámci studie až do data uzavření údajů a náležící k příslušným nežádoucím účinkům jsou uvedeny v závorkách níže.

- a. Neutropenie (febrilní neutropenie, neutropenie, snížený počet neutrofilů)
- b. Leukopenie (leukopenie, snížený počet leukocytů)
- c. Anemie (anemie, makrocytární anemie, megaloblastová anemie, hemoglobin, snížený hemoglobin, hyperchromní anemie, hypochromní anemie, hypoplastická anemie, mikrocytární anemie, normochromní normocytární anemie)
- d. Trombocytopenie (snížený počet trombocytů, trombocytopenie)
- e. Neuropatie (pocit pálení, porucha chůze, svalová slabost, parestezie, periferní motorická neuropatie, periferní senzorká neuropatie)
- f. Poruchy vidění (fotofobie, fotopsie, rozmazané vidění, snížená zraková ostrost, poruchy zraku, sklivcové zákalky)
- g. Bradykardie (bradykardie, sinusová bradykardie)
- h. Bolest břicha (břišní diskomfort, bolest břicha, bolest v dolní části břicha, bolest v horní části břicha, břišní citlivost)
- i. Zvýšené aminotransferázy (zvýšení alaninaminotransferázy, zvýšení aspartátaminotransferázy, zvýšení gamaglutamyltransferázy)
- j. Otok (edém obličeje, lokální edém, otok, periferní edém, periorbitální edém)

Přestože v klinických hodnoceních s pediatrickými pacienty nebyly pozorovány všechny nežádoucí účinky zjištěné u dospělé populace, je třeba u pediatrických pacientů brát v úvahu stejné nežádoucí účinky jako u dospělých pacientů. U pediatrických pacientů je také třeba brát v úvahu stejná upozornění a opatření jako u dospělých pacientů.

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### Hepatotoxicita

U pacientů má být sledována hepatotoxicita a kontrolována podle doporučení v bodech 4.2 a 4.4.

##### Dospělí pacienti s NSCLC

V klinických studiích došlo k výskytu lékem indukované hepatotoxicity s fatálním průběhem u 0,1 % ze 1722 dospělých pacientů s NSCLC léčených krizotinibem. Současná zvýšení ALT a/nebo AST  $\geq 3 \times$  ULN a celkového bilirubinu  $\geq 2 \times$  ULN bez významných zvýšení alkalické fosfatázy ( $\leq 2 \times$  ULN) byla pozorována u méně než 1 % pacientů léčených krizotinibem.

Zvýšení ALT nebo AST na stupeň 3 nebo 4 byla pozorována u 187 (11 %) a 95 (6 %) dospělých pacientů v tomto pořadí. U sedmnácti (1 %) pacientů bylo nutné trvalé ukončení léčby v souvislosti se zvýšenými transaminázami, což naznačuje, že tyto příhody byly obecně zvládnutelné úpravami dávkování popsanými v tabulce 3 (viz bod 4.2). V randomizované studii 1014 fáze 3 byla pozorována zvýšení ALT nebo AST na stupeň 3 nebo 4 u 15 % a 8 % pacientů užívajících krizotinib oproti 2 % a 1 % pacientů léčených chemoterapií. V randomizované studii 1007 fáze 3 byla pozorována zvýšení ALT nebo AST na stupeň 3 nebo 4 u 18 % a 9 % pacientů užívajících krizotinib a 5 % a < 1 % pacientů léčených chemoterapií.

Zvýšení aminotransferáz se obvykle objevilo během prvních 2 měsíců léčby. Napříč studiemi s krizotinibem u dospělých pacientů s ALK-pozitivním nebo ROS1-pozitivním NSCLC činil medián doby do nástupu zvýšení aminotransferáz 1. nebo 2. stupně 23 dní. Medián doby do nástupu zvýšení aminotransferáz stupně 3 nebo 4 činil 43 dní.

Zvýšení aminotransferáz na stupeň 3 a 4 bylo obecně reversibilní po přerušení léčby. Napříč studiemi s krizotinibem u dospělých pacientů s ALK-pozitivním nebo ROS1-pozitivním NSCLC (n=1722) se vyskytla snížení dávky spojená se zvýšením aminotransferáz u 76 (4 %) pacientů.

U sedmnácti (1 %) pacientů bylo nutné trvalé ukončení léčby.

#### Pediatřiští pacienti

V klinických studiích se 110 pediatrickými pacienty s různými typy nádorů léčenými krizotinibem mělo 70 % pacientů zvýšení AST a 75 % pacientů zvýšení ALT, přičemž u 7 % pacientů se jednalo o zvýšení na stupeň 3 nebo 4 a u 6 % se jednalo o zvýšení na stupeň 3 nebo 4.

#### *Gastrointestinální účinky*

Podpurná léčba má zahrnovat podávání antiemetik. Další podpurná léčba u pediatrických pacientů viz bod 4.4.

#### Dospělí pacienti s NSCLC

Nauzea (57 %), průjem (54 %), zvracení (51 %) a zácpa (43 %) byly nejčastěji uváděnými gastrointestinálními příhodami z jakýchkoli příčin u dospělých pacientů s ALK-pozitivním nebo ROS1-pozitivním NSCLC. Většina těchto příhod byla lehká až středně těžká. Medián doby do nástupu nauzey a zvracení byl 3 dny a četnost výskytu těchto příhod klesla po 3 týdnech léčby. Medián doby do nástupu průjmu byl 13 dnů a do nástupu zácpy 17 dnů. Podpurná léčba u průjmu a zácpy má zahrnovat podávání standardních léků proti průjmům, resp. projímadel.

V klinických studiích s dospělými pacienty s NSCLC léčenými krizotinibem byly hlášeny případy gastrointestinální perforace. V rámci užívání krizotinibu po jeho uvedení na trh byly hlášeny fatální případy gastrointestinální perforace (viz bod 4.4).

#### Pediatřiští pacienti

V klinických hodnoceních byly nejčastěji uváděnými gastrointestinálními příhodami z jakýchkoli příčin u 110 pediatrických pacientů s různými typy nádorů léčených krizotinibem zvracení (77 %), průjem (69 %), nauzea (71 %), bolest břicha (43 %) a zácpa (31 %). U pacientů s ALK-pozitivním ALCL nebo ALK-pozitivním IMT léčených krizotinibem byly nejčastěji uváděnými gastrointestinálními příhodami z jakýchkoli příčin zvracení (95 %), průjem (85 %), nauzea (83 %), bolest břicha (54 %) a zácpa (34 %), (viz bod 4.4). Krizotinib může u pediatrických pacientů s ALCL nebo IMT způsobovat těžké gastrointestinální toxicity.

#### *Prodloužení QT intervalu*

Prodloužení QT může vést k arytmií a je rizikovým faktorem náhlé smrti. Prodloužení QT se může klinicky manifestovat jako bradykardie, závrať a synkopa. Nerovnováha elektrolytů, dehydratace a bradykardie mohou dále zvyšovat riziko prodloužení QTc, a proto se u pacientů s gastrointestinální toxicitou doporučuje periodický monitoring EKG a hladin elektrolytů (viz bod 4.4).

#### Dospělí pacienti s NSCLC

Napříč studiemi u dospělých pacientů s ALK-pozitivním nebo ROS1-pozitivním pokročilým NSCLC byl QTcF (QT upravené metodou podle Fridericia)  $\geq 500$  ms zaznamenán u 34 (2,1 %) z 1619 pacientů s alespoň 1 provedeným vyšetřením EKG po vstupu do studie a maximální zvýšení oproti výchozí hodnotě u QTcF  $\geq 60$  ms bylo pozorováno u 79 (5,0 %) z 1585 pacientů s výchozím vyšetřením EKG a alespoň 1 provedeným vyšetřením EKG po vstupu do studie. Prodloužení QT na EKG stupně 3 a 4 z jakýchkoli příčin bylo hlášeno u 27 (1,6 %) z 1722 pacientů (viz body 4.2, 4.4, 4.5 a 5.2).

V jednoramenné dílčí studii EKG u dospělých pacientů (viz bod 5.2), v níž bylo použito zaslepené ruční měření EKG, mělo 11 pacientů (21 %) zvýšení QTcF oproti výchozí hodnotě  $\geq 30$  až  $< 60$  ms a 1 pacient (2 %) měl zvýšení QTcF oproti výchozí hodnotě  $\geq 60$  ms. Žádní pacienti neměli maximální QTcF  $\geq 480$  ms. Analýza centrální tendence ukazuje, že největší průměrná změna oproti výchozím hodnotám QTcF byla 12,3 ms (95% CI 5,1–19,5 ms, střední hodnota nejmenších čtverců [LS] z analýzy rozptylu [ANOVA]) a došlo k ní 6 hodin po podání dávky 1. dne 2. cyklu. Všechny horní hranice 90% CI pro průměrnou změnu LS oproti výchozím hodnotám QTcF ve všech časových bodech 1. dne 2. cyklu byly  $< 20$  ms.

#### Pediatřiští pacienti

V klinických studiích s krizotinibem u 110 pediatrických pacientů s různými typy nádorů bylo prodloužení QT na EKG hlášeno u 4 % pacientů.

#### *Bradykardie*

Souběžné podávání léčivých přípravků spojených s bradykardií je nutné pečlivě zhodnotit. Pacienty, u nichž se rozvine symptomatická bradykardie, je třeba léčit podle doporučení uvedených v bodech Úprava dávky a Upozornění a opatření (viz body 4.2, 4.4 a 4.5).

#### Dospělí pacienti s NSCLC

Ve studiích s krizotinibem u dospělých pacientů s ALK-pozitivním nebo ROS1-pozitivním pokročilým NSCLC se bradykardie z jakýchkoli příčin vyskytla u 219 (13 %) z 1722 pacientů léčených krizotinibem. Většina příhod byla co do závažnosti lehká. Celkem 259 (16 %) z 1666 pacientů s alespoň 1 posouzením životních funkcí po vstupu do studie mělo tepovou frekvenci < 50 tepů za minutu.

#### Pediatřiští pacienti

V klinických studiích s krizotinibem u 110 pediatrických pacientů s různými typy nádorů byla bradykardie z jakýchkoli příčin hlášena u 14 % pacientů, včetně bradykardie stupně 3 u 1 % pacientů.

#### *Intersticiální plicní onemocnění/pneumonitida*

Pacienti s plicními příznaky ukazujícími naILD/pneumonitidu mají být sledováni. Další potenciální příčinyILD/pneumonitidy mají být vyloučeny (viz body 4.2 a 4.8).

#### Dospělí pacienti s NSCLC

U pacientů léčených krizotinibem se může vyskytovat těžké, život ohrožující nebo fatálníILD/pneumonitida. Napříč studiemi u dospělých pacientů s ALK-pozitivním nebo ROS1-pozitivním NSCLC (n=1722) mělo 50 (3 %) pacientů léčených krizotinibem některý stupeňILD z jakýchkoli příčin, včetně 18 (1 %) pacientů se stupněm 3 nebo 4 a u 8 (< 1 %) pacientů s fatálním průběhem. Podle analýzy pacientů s ALK-pozitivním NSCLC (n=1669) nezávislého hodnotícího výboru mělo 20 (1,2 %) pacientůILD/pneumonitidu, včetně 10 (< 1 %) pacientů s fatálním průběhem. Tyto případy se obecně vyskytly do 3 měsíců od zahájení léčby.

#### Pediatřiští pacienti

ILD/pneumonitida byla v klinických studiích s krizotinibem u pediatrických pacientů s různými typy nádorů hlášena u 1 pacienta (1 %), kdy se jednalo o pneumonitidu stupně 1.

#### *Účinky na zrak*

Pokud poruchy zraku přetrvávají nebo se zhorší jejich závažnost, doporučuje se oftalmologické vyšetření. U pediatrických pacientů je třeba provést počáteční a kontrolní oftalmologická vyšetření (viz body 4.2 a 4.4).

#### Dospělí pacienti s NSCLC

V klinických studiích s krizotinibem u dospělých pacientů s ALK-pozitivním nebo ROS1-pozitivním pokročilým NSCLC (n=1722) byl hlášen defekt zrakového pole stupně 4 se ztrátou zraku u 4 (0,2 %) pacientů. Jako možné příčiny ztráty zraku byly uváděny atrofie a porucha optického nervu (viz bod 4.4).

Poruchy zraku všech stupňů z jakýchkoli příčin, nejčastěji poškození zraku, fotopsie, rozmazané vidění a sklivcové zákalky, byly zaznamenány u 1084 (63 %) z 1722 dospělých pacientů léčených krizotinibem. Z 1084 pacientů s poruchou zraku mělo 95 % pacientů příhody, jejichž závažnost byla lehká. U sedmi (0,4 %) pacientů byla dočasně přerušena léčba a u 2 (0,1 %) pacientů byla v souvislosti s poruchou zraku snížena dávka. U žádného z 1722 pacientů léčených krizotinibem nedošlo k trvalému ukončení léčby v souvislosti s poruchou zraku.

Podle údajů z dotazníků pro vyhodnocení zrakových symptomů (VSAQ-ALK) hlásili dospělí pacienti léčení krizotinibem ve studii 1007 a studii 1014 vyšší incidenci poruch zraku než pacienti léčení

chemoterapií. Poruchy zraku obecně začaly nastupovat během prvního týdne podávání léčivého přípravku. Většina pacientů v rameni léčeném krizotinibem v randomizovaných studiích 1007 a 1014 fáze 3 (> 50 %) hlásila poruchy zraku, které se podle údajů z dotazníku VSAQ-ALK vyskytovaly s četností 4 až 7 dnů za týden, trvaly až 1 minutu a měly lehký nebo žádný vliv na denní činnosti (skóre 0 až 3 z maximálního skóre 10).

Byla provedena oftalmologická dílčí studie využívající přesně daná oční vyšetření v určených časových bodech u 54 dospělých pacientů s NSCLC, kteří užívali krizotinib v dávce 250 mg dvakrát denně. U třiceti osmi (70,4 %) z 54 pacientů došlo k nežádoucí příhodě, která se z jakýchkoli příčin vyskytla během léčby, řadí se do třídy orgánových systémů Poruchy oka, přičemž u 30 pacientů bylo provedeno oční vyšetření. Z těchto 30 pacientů byla hlášena oční abnormalita jakéhokoli typu u 14 (36,8 %) pacientů a u 16 (42,1 %) pacientů nebyl pozorován žádný oční nález. Nejčastější nálezy se týkaly biomikroskopie šterbinovou lampou (21,1 %), fundoskopie (15,8 %) a zrakové ostrosti (13,2 %). U mnoha pacientů byly zaznamenány preexistující oční abnormality a souběžná onemocnění, jež mohly přispět k očním nálezům, a nebylo možné přesvědčivě prokázat kauzální vztah ke krizotinibu. Nevyskytly se žádné nálezy v souvislosti s vyšetřením počtu buněk v komorové vodě a záblesku v přední komoře oční. Zdá se, že žádná ze zrakových poruch spojených s užíváním krizotinibu nesouvisí se změnami nejlepší korigované zrakové ostrosti, sklivce, sítnice či zrakového nervu.

U dospělých pacientů s novým vznikem těžké ztráty zraku stupně 4 je třeba léčbu krizotinibem přerušit a je třeba provést oční vyšetření.

#### *Pediatrickí pacienti*

V klinických studiích s krizotinibem u 110 pediatrických pacientů s různými typy nádorů byly poruchy zraku hlášeny u 48 (44 %) pacientů. Nejčastějšími zrakovými příznaky byly rozmazané vidění (20 %) a poškození zraku (11 %).

V klinických studiích s krizotinibem u 41 pediatrických pacientů s ALK-pozitivním ALCL nebo ALK-pozitivním IMT byly poruchy zraku hlášeny u 25 (61 %) pacientů. Mezi těmito pediatrickými pacienty, u kterých se vyskytly poruchy zraku, měl jeden pacient s IMT myopickou poruchu optického nervu stupně 3, která byla při vstupu do studie stupně 1. Nejčastějšími zrakovými příznaky byly rozmazané vidění (24 %), poškození zraku (20 %), fotopsie (17 %) a sklivcové zákalky (15 %). Všechny příznaky byly stupně 1 nebo 2.

#### *Účinky na nervový systém*

##### *Dospělí pacienti s NSCLC*

Neuropatie z jakýchkoli příčin, jak je definována v tabulce 7, byla zaznamenána u 435 (25 %) z 1722 dospělých pacientů s ALK-pozitivním nebo ROS1-pozitivním pokročilým NSCLC léčených krizotinibem. V těchto studiích byly také velmi často uváděny poruchy chuti, které byly primárně 1. stupně závažnosti.

##### *Pediatrickí pacienti*

V klinických studiích s krizotinibem u 110 pediatrických pacientů s různými typy nádorů byla hlášena neuropatie u 26 % a dysgeuzie u 9 % pacientů.

#### *Renální cysty*

U pacientů, u nichž se rozvinou renální cysty, je třeba zvážit pravidelné sledování pomocí zobrazovacích technik a analýzy moči.

##### *Dospělí pacienti s NSCLC*

Komplexní renální cysty z jakýchkoli příčin byly zaznamenány u 52 (3 %) z 1722 pacientů s ALK-pozitivním nebo ROS1-pozitivním pokročilým NSCLC léčených krizotinibem. U některých pacientů byla pozorována lokální cystická invaze mimo oblast ledvin.

#### Pediatrickí pacienti

V klinických studiích s krizotinibem u 110 pediatrických pacientů s různými typy nádorů nebyly renální cysty hlášeny.

#### *Neutropenie a leukopenie*

Kompletní krevní obraz včetně diferenciálního počtu leukocytů má být sledován dle klinické potřeby, s častějším opakováním testování v případě, že jsou pozorovány abnormality stupně 3 nebo 4, nebo pokud se objeví horečka či infekce. Pacienti, u nichž se rozvinou hematologické laboratorní abnormality, viz bod 4.2.

#### Dospělí pacienti s NSCLC

Napříč studiemi u dospělých pacientů s ALK-pozitivním nebo ROS1-pozitivním pokročilým NSCLC (n=1722) byla neutropenie 3. nebo 4. stupně pozorována u 212 (12 %) pacientů léčených krizotinibem. Medián doby do nástupu jakéhokoli stupně neutropenie byl 89 dní. Neutropenie byla spojena se snížením dávky nebo trvalým ukončením léčby u 3 % a < 1 % pacientů. V klinických studiích s krizotinibem byla febrilní neutropenie zaznamenána u méně než 0,5 % pacientů.

Napříč studiemi u dospělých pacientů s ALK-pozitivním nebo ROS1-pozitivním pokročilým NSCLC (n=1722) byla leukopenie 3. nebo 4. stupně pozorována u 48 (3 %) pacientů léčených krizotinibem. Medián doby do nástupu jakéhokoli stupně leukopenie byl 85 dní. Leukopenie byla spojena se snížením dávky u < 0,5 % pacientů a u žádných pacientů nebyla léčba krizotinibem trvale ukončena v souvislosti s leukopenií.

V klinických studiích krizotinibu u dospělých pacientů s ALK-pozitivním nebo ROS1-pozitivním pokročilým NSCLC byla pozorována snížení leukocytů a neutrofilů na stupeň 3 nebo 4 s frekvencí 4 %, resp. 13 %.

#### Pediatrickí pacienti

V klinických studiích s krizotinibem u 110 pediatrických pacientů s různými typy nádorů byla neutropenie hlášena u 71 % pacientů, včetně neutropenie stupně 3 nebo 4 u 58 (53 %) pacientů. Febrilní neutropenie se vyskytla u 4 (3,6 %) pacientů. Leukopenie byla hlášena u 63 % pacientů, včetně leukopenie stupně 3 nebo 4 pozorované u 18 (16 %) pacientů.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

## **4.9 Předávkování**

Léčba předávkování tímto léčivým přípravkem spočívá v obecných podpurných opatřeních. Proti přípravku XALKORI neexistuje žádné antidotum.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, inhibitory proteinkináz, ATC kód: L01 ED01.

#### Mechanismus účinku

Krizotinib je selektivním nízkomolekulárním inhibitorem receptorové tyrozinokinázy ALK (RTK) a jejích onkogenních variant (tj. případ ALK fúze a vybrané mutace ALK). Krizotinib je také inhibitorem receptoru pro růstový faktor pro hepatocyty (HGFR, c-Met) RTK, ROS1 (c-ros) a

Recepteur d'Origine Nantais (RON) RTK. Krizotinib prokázal v závislosti na koncentraci inhibiční kinázové aktivity ALK, ROS1 a c-Met v biochemických testech a v buněčných testech inhiboval fosforylaci a modulované fenotypy závislé na kináze. Krizotinib prokázal silnou a selektivní aktivitu inhibice růstu a vyvolával apoptózu u nádorových buněk vykazujících fúze ALK (včetně echinodermového s mikrotubuly asociovaného proteinu 4 [EML4]-ALK a nukleofosminu [NPM]-ALK), fúze ROS1 nebo vykazující amplifikaci míst uložení genu *ALK* nebo *MET*. Krizotinib prokázal protinádorový účinek včetně podstatné cytoredukční protinádorové aktivity u myši s nádorovými xenoinplantáty, které exprimovaly fúzní proteiny ALK. Protinádorový účinek krizotinibu byl u nádorů *in vivo* závislý na dávce a souvisel s farmakodynamickou inhibicí fosforylace ALK fúzních proteinů (včetně EML4-ALK a NPM-ALK). Krizotinib také prokázal značnou protinádorovou aktivitu v xenograftových studiích u myši, v nichž byly nádory vytvořeny pomocí panelu buněčných linií NIH-3T3 navržených tak, aby exprimovaly hlavní fúze ROS1 identifikované v nádorech u člověka. Protinádorový účinek krizotinibu byl závislý na dávce a *in vivo* demonstroval korelaci s inhibicí fosforylace ROS1. *In vitro* studie se 2 buněčnými liniemi derivovanými z ALCL (SU-DHL-1 a Karpas-299, obě obsahující NPM-ALK) ukázaly, že krizotinib byl schopný vyvolávat apoptózu, a u buněk Karpas-299 krizotinib inhiboval proliferaci a ALK-zprostředkovanou signalizaci při klinicky dosažitelných dávkách. *In vivo* údaje získané z modelu Karpas-299 vykazovaly kompletní regresi nádoru při dávce 100 mg/kg jednou denně.

### Klinické studie

#### *Dosud neléčený ALK-pozitivní pokročilý NSCLC – randomizovaná studie 1014 fáze 3*

Účinnost a bezpečnost krizotinibu při léčbě pacientů s ALK-pozitivním metastazujícím NSCLC, kteří nebyli dříve léčeni systémovou léčbou kvůli pokročilému onemocnění, byla prokázána v celosvětové, randomizované, otevřené studii 1014.

Úplná analyzovaná populace zahrnovala 343 pacientů s ALK-pozitivním pokročilým NSCLC indetifikovaným pomocí fluorescenční *in situ* hybridizace (FISH) před randomizací: 172 pacientů bylo randomizováno do ramene s krizotinibem a 171 pacientů bylo randomizováno do ramene s chemoterapií (pemetrexed + karboplatina nebo cisplatin; až 6 cyklů léčby). Demografické údaje a charakteristiky onemocnění celkové studované populace byly 62 % žen, medián věku 53 let, výkonnost podle skupiny Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) na počátku 0 nebo 1 (95 %), 51 % běloši a 46 % Asijci, 4 % představovali aktivní kuřáci, 32 % bývalí kuřáci a 64 % nikdy nekouřilo. Charakteristiky onemocnění celkové studované populace byly metastazující onemocnění u 98 % pacientů, u 92 % pacientů byly nádory histologicky klasifikovány jako adenokarcinomy a 27 % pacientů mělo mozkové metastázy.

Dle uvážení zkoušejícího mohli pacienti v léčbě krizotinibem pokračovat i po době progresse onemocnění podle kritérií hodnocení odpovědi solidního nádoru na léčbu (RECIST), jestliže byl u pacienta ještě pozorován klinický přínos léčby. Šedesát pět z 89 (73 %) pacientů léčených krizotinibem a 11 ze 132 (8,3 %) pacientů léčených chemoterapií pokračovalo v léčbě po dobu nejméně 3 týdnů po objektivní progresi onemocnění. Pacienti randomizovaní do ramene s chemoterapií mohli přejít na léčbu krizotinibem při progresi onemocnění podle kritérií RECIST, potvrzené na základě nezávislého radiologického vyhodnocení (independent radiology review, IRR). Jedno sto čtyřicet čtyři (84 %) pacientů ve skupině s chemoterapií bylo následně léčeno krizotinibem.

Krizotinib v porovnání s chemoterapií významně prodloužil primární cíl studie, přežití bez progresse (progression-free survival, PFS), dle hodnocení na základě IRR. Přínos krizotinibu z hlediska PFS byl konzistentní napříč podskupinami pacientů podle výchozích charakteristik, například podle věku, pohlaví, rasy, kouření, doby od diagnózy, stavu výkonnosti podle ECOG a přítomnosti mozkových metastáz. Došlo k numerickému zlepšení v celkovém přežití (overall survival, OS) u pacientů léčených krizotinibem, ačkoliv toto zlepšení nebylo statisticky významné. Údaje o účinnosti z randomizované studie 1014 fáze 3 jsou shrnuty v tabulce 9 a Kaplan-Meierovy křivky PFS a OS jsou znázorněny na obrázku 1 resp. 2.

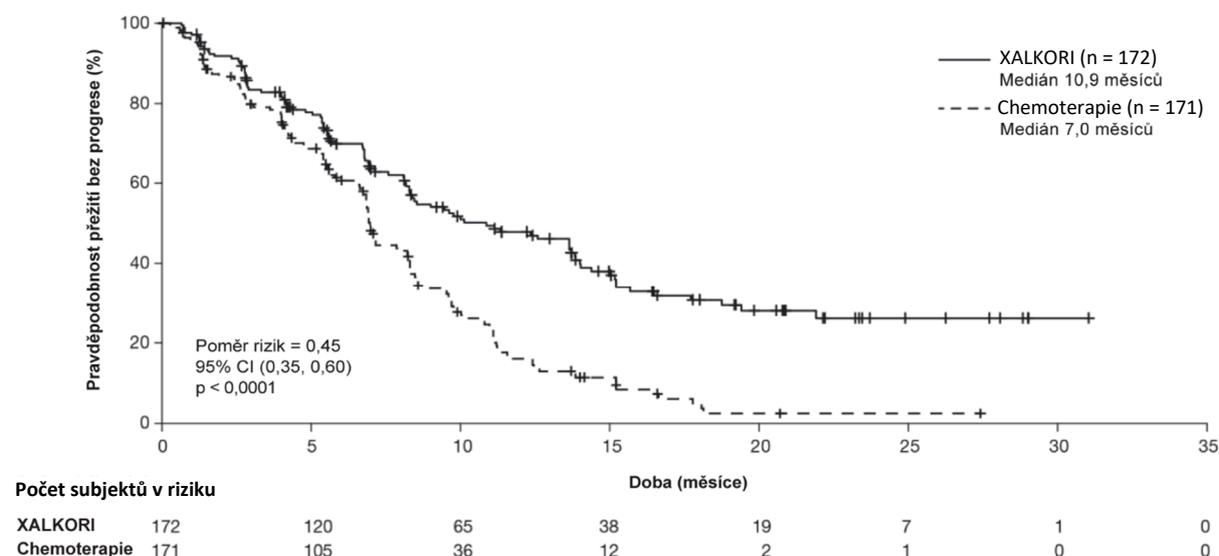
**Tabulka 9. Výsledky účinnosti z randomizované studie 1014 fáze 3 (úplná analyzovaná populace) u pacientů s dosud neléčeným ALK-pozitivním pokročilým NSCLC\***

Parametr léčebné odpovědi	Krizotinib n=172	Chemoterapie n=171
<b>Přežití bez progresse (na základě IRR)</b>		
Počet s příhodou, n (%)	100 (58 %)	137 (80 %)
Medián PFS v měsících (95% CI)	10,9 (8,3; 13,9)	7,0 <sup>a</sup> (6,8; 8,2)
HR (95% CI) <sup>b</sup>	0,45 (0,35; 0,60)	
Hodnota p <sup>c</sup>	< 0,0001	
<b>Celkové přežití<sup>d</sup></b>		
Počet úmrtí, n (%)	71 (41 %)	81 (47 %)
Medián OS v měsících (95% CI)	NR (45,8; NR)	47,5 (32,2; NR)
HR (95% CI) <sup>b</sup>	0,76 (0,55; 1,05)	
Hodnota p <sup>c</sup>	0,0489	
Pravděpodobnost přežití v délce 12 měsíců, <sup>d</sup> % (95% CI)	83,5 (77,0; 88,3)	78,4 (71,3; 83,9)
Pravděpodobnost přežití v délce 18 měsíců, <sup>d</sup> % (95% CI)	71,5 (64,0; 77,7)	66,6 (58,8; 73,2)
Pravděpodobnost přežití v délce 48 měsíců, <sup>d</sup> % (95% CI)	56,6 (48,3; 64,1)	49,1 (40,5; 57,1)
<b>Výskyt objektivní léčebné odpovědi (na základě IRR)</b>		
Výskyt objektivní léčebné odpovědi % (95% CI)	74 % (67; 81)	45 % <sup>e</sup> (37; 53)
Hodnota p <sup>f</sup>	< 0,0001	
<b>Trvání léčebné odpovědi</b>		
Měsíce <sup>g</sup> (95% CI)	11,3 (8,1; 13,8)	5,3 (4,1; 5,8)

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; HR = poměr rizik; IRR = nezávislé radiologické vyhodnocení; n = celkový počet pacientů; NR = nedosaženo; PFS = přežití bez progresse; ORR = výskyt objektivní odpovědi; OS = celkové přežití.

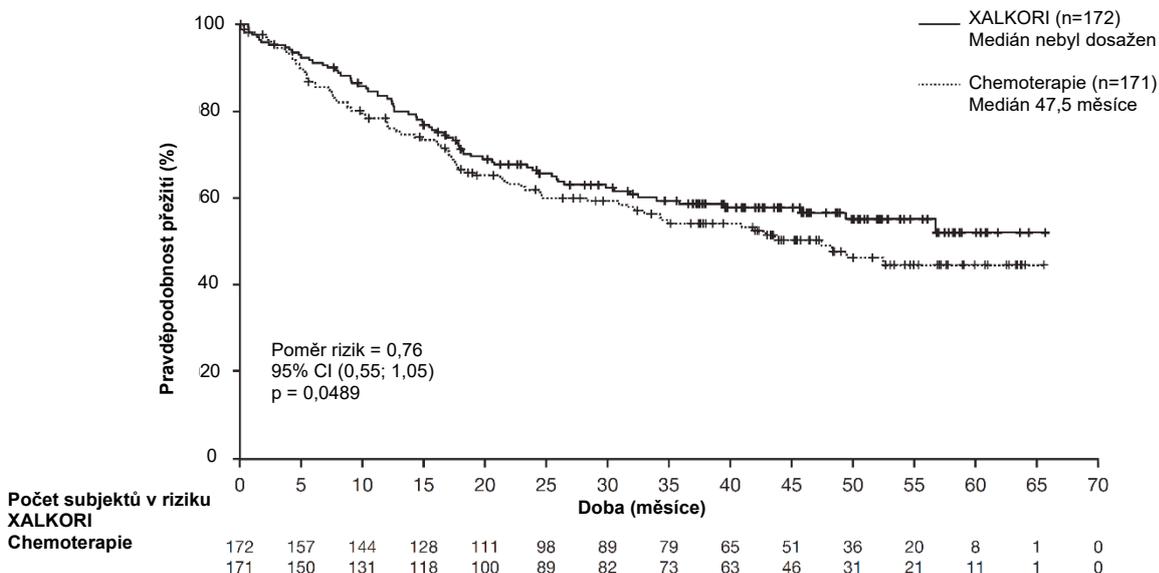
- \* PFS, výskyt objektivní odpovědi a trvání léčebné odpovědi jsou založeny na datu uzavření údajů dne 30. listopadu 2013; OS je založeno na datu poslední návštěvy posledního pacienta dne 30. listopadu 2016 a je založeno na mediánu následného sledování přibližně 46 měsíců.
- a. Medián PFS byl 6,9 měsíců (95% CI: 6,6; 8,3) u pemetrexedu/cisplatinu (HR=0,49; hodnota p < 0,0001 pro krizotinib v porovnání s pemetrexedem/cisplatinou) a 7,0 měsíců (95% CI: 5,9; 8,3) u pemetrexedu/karboplatiny (HR=0,45; hodnota p < 0,0001 pro krizotinib v porovnání s pemetrexedem/karboplatinou).
- b. Založeno na stratifikované Coxově analýze proporcionálních rizik.
- c. Založeno na stratifikovaném log-rank testu (1stranném).
- d. Aktualizováno na základě závěrečné analýzy OS. Analýza OS nebyla korigována s ohledem na potenciálně zkreslující účinky křížení (144 [84 %] pacientů ve skupině s chemoterapií bylo následně léčeno krizotinibem).
- e. ORR byl 47% (95% CI: 37; 58) u pemetrexedu/cisplatinu (hodnota p < 0,0001 v porovnání s krizotinibem) a 44 % (95% CI: 32; 55) u pemetrexedu/karboplatiny (hodnota p < 0,0001 v porovnání s krizotinibem).
- f. Založeno na stratifikovaném Cochran-Mantel-Haenszelově testu (2stranném).
- g. Hodnoceno za použití Kaplan-Meierovy metody.

**Obrázek 1. Kaplan-Meierovy křivky přežití bez progresu (na základě IRR) podle léčebných skupin v randomizované studii 1014 fáze 3 (úplná analyzovaná populace) u pacientů s dosud neléčeným ALK-positivním pokročilým NSCLC**



Zkratky: CI = interval spolehlivosti, n = počet pacientů; p = hodnota p.

**Obrázek 2. Kaplan-Meierovy křivky pro celkové přežití podle léčebných skupin v randomizované studii 1014 fáze 3 (úplná analyzovaná populace) u pacientů s dosud neléčeným ALK-positivním pokročilým NSCLC**



Zkratky: CI = interval spolehlivosti, n = počet pacientů; p = hodnota p.

U pacientů s dříve léčenými mozgovými metastázami při vstupu do studie byl medián intrakraniálního času do progresu (IC-TTP) 15,7 měsíců ve skupině krizotinibu (n=39) a 12,5 měsíců ve skupině s chemoterapií (n=40), (HR=0,45 [95% CI: 0,19; 1,07]; 1stranná hodnota p = 0,0315). U pacientů bez mozgových metastáz při vstupu do studie nebylo mediánu IC-TTP dosaženo ani ve skupině krizotinibu (n=132), ani ve skupině chemoterapie (n=131), (HR=0,69 [95% CI: 0,33; 1,45]; 1stranná hodnota p = 0,1617).

Údaje o příznacích a celkové kvalitě života (QOL) hlášené pacientem byly shromažďovány pomocí dotazníku EORTC QLQ-C30 a jeho modulu pro karcinom plic (EORTC QLQ-LC13). Celkem 166 pacientů ve skupině krizotinibu a 163 pacientů ve skupině chemoterapie vyplnilo při vstupu do studie a alespoň při 1 návštěvě po vstupu do studie dotazníky EORTC QLQ-C30 a LC13. Ve skupině s krizotinibem bylo pozorováno významně větší zlepšení celkové QOL v porovnání se skupinou s chemoterapií (celkový rozdíl ve změně od výchozích skóre 13,8; hodnota  $p < 0,0001$ ).

Doba do zhoršení (TTD, time to deterioration) byla předem určena jako první výskyt  $\geq 10$  bodového zvýšení skóre od výchozího stavu u příznaků bolesti na hrudi, kašle nebo dyspnoe, na základě hodnocení pomocí dotazníku EORTC QLQ-LC13.

Krizotinib vedl v porovnání s chemoterapií k významnému prodloužení TTD příznaků (medián 2,1 měsíců oproti 0,5 měsícům; HR=0,59; 95% CI: 0,45; 0,77; log-rank s Hochbergovou korekcí 2stranná hodnota  $p = 0,0005$ ).

#### *Dříve léčený ALK-pozitivní pokročilý NSCLC – randomizovaná studie 1007 fáze 3*

Účinnost a bezpečnost krizotinibu při léčbě pacientů s ALK-pozitivním metastazujícím NSCLC, kteří byli dříve léčeni systémovou léčbou kvůli pokročilému onemocnění, byla prokázána v celosvětové, randomizované, otevřené studii 1007.

Úplná analyzovaná populace zahrnovala 347 pacientů s ALK-pozitivním pokročilým NSCLC identifikovaným pomocí FISH před randomizací. Jedno sto sedmdesát tři (173) pacientů bylo randomizováno do ramene s krizotinibem a 174 pacientů bylo randomizováno do ramene chemoterapie (buď pemetrexed nebo docetaxel). Demografické údaje a charakteristiky onemocnění celkové studované populace byly 56 % žen, medián věku 50 let, výkonnost podle ECOG na počátku 0 (39 %) nebo 1 (52 %), 52 % běloši a 45 % Asijci, 4 % představovali aktivní kuřáci, 33 % bývalí kuřáci a 63 % nikdy nekouřilo, metastazující onemocnění u 93 % pacientů a u 93 % pacientů byly nádory histologicky klasifikovány jako adenokarcinomy.

Dle uvážení zkoušejícího mohli pacienti v přiřazené léčbě pokračovat i po době progresse onemocnění podle kritérií RECIST, podle uvážení zkoušejícího, jestliže byl u pacienta pozorován klinický přínos léčby. Padesát osm z 84 (69 %) pacientů léčených krizotinibem a 17 ze 119 (14 %) pacientů léčených chemoterapií pokračovalo v léčbě po dobu nejméně 3 týdnů po objektivní progresi onemocnění. Pacienti randomizovaní do ramene s chemoterapií mohli při progresi onemocnění podle kritérií RECIST, potvrzené na základě IRR, přejít na léčbu krizotinibem.

Krizotinib v porovnání s chemoterapií významně prodloužil PFS, primární cíl studie, dle hodnocení na základě IRR. Přínos krizotinibu z hlediska PFS byl konzistentní napříč podskupinami pacientů podle vstupních parametrů, například podle věku, pohlaví, rasy, kouření, doby od diagnózy, stavu výkonnosti ECOG, přítomnosti mozkových metastáz a předchozí léčby inhibitory tyrozinkinázy EGFR.

Údaje ze studie 1007 týkající se účinnosti jsou shrnuty v tabulce 10 a Kaplan-Meierovy křivky parametru PFS a OS jsou znázorněny na obrázcích 3 resp. 4.

**Tabulka 10. Výsledky účinnosti z randomizované studie 1007 fáze 3 (úplná analyzovaná populace) u pacientů s dříve léčeným ALK-pozitivním pokročilým NSCLC\***

Parametr léčebné odpovědi	Krizotinib n=173	Chemoterapie n=174
<b>Přežití bez progresse (na základě IRR)</b>		
Počet s příhodou, n (%)	100 (58 %)	127 (73 %)
Typ příhody, n (%)		
Progresivní onemocnění	84 (49 %)	119 (68 %)
Smrt bez objektivní progresse	16 (9 %)	8 (5 %)
Medián PFS v měsících (95% CI)	7,7 (6,0; 8,8)	3,0 <sup>a</sup> (2,6; 4,3)
HR (95% CI) <sup>b</sup>	0,49 (0,37; 0,64)	
Hodnota p <sup>c</sup>	< 0,0001	
<b>Celkové přežití<sup>d</sup></b>		
Počet úmrtí, n (%)	116 (67 %)	126 (72 %)
Medián OS v měsících (95% CI)	21,7 (18,9; 30,5)	21,9 (16,8; 26,0)
HR (95% CI) <sup>b</sup>	0,85 (0,66; 1,10)	
Hodnota p <sup>c</sup>	0,1145	
Pravděpodobnost přežití v délce 6 měsíců, <sup>e</sup> % (95% CI)	86,6 (80,5; 90,9)	83,8 (77,4; 88,5)
Pravděpodobnost přežití v délce 1 roku, <sup>e</sup> % (95% CI)	70,4 (62,9; 76,7)	66,7 (59,1; 73,2)
<b>Výskyt objektivní léčebné odpovědi (na základě IRR)</b>		
Výskyt objektivní léčebné odpovědi % (95% CI)	65 % (58; 72)	20 % <sup>f</sup> (14; 26)
Hodnota p <sup>g</sup>	< 0,0001	
<b>Trvání léčebné odpovědi</b>		
Medián <sup>e</sup> , měsíce (95% CI)	7,4 (6,1; 9,7)	5,6 (3,4; 8,3)

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; HR = poměr rizik; IRR = nezávislé radiologické vyhodnocení; n = celkový počet pacientů; PFS = přežití bez progresse; ORR = výskyt objektivní léčebné odpovědi; OS = celkové přežití.

\* PFS, výskyt objektivní léčebné odpovědi a trvání léčebné odpovědi jsou založeny na datu uzavření údajů dne 30. března 2012; OS je založeno na datu uzavření údajů dne 31. srpna 2015.

a. Mediány doby PFS byly 4,2 měsíce (95% CI: 2,8; 5,7) u pemetrexedu (HR=0,59; hodnota p=0,0004 pro krizotinib v porovnání s pemetrexedem) a 2,6 měsíce (95% CI: 1,6; 4,0) u docetaxelu (HR=0,30; hodnota p < 0,0001 pro krizotinib v porovnání s docetaxelem).

b. Založeno na stratifikované Coxově analýze proporcionálních rizik.

c. Založeno na stratifikovaném log-rank testu (1stranném).

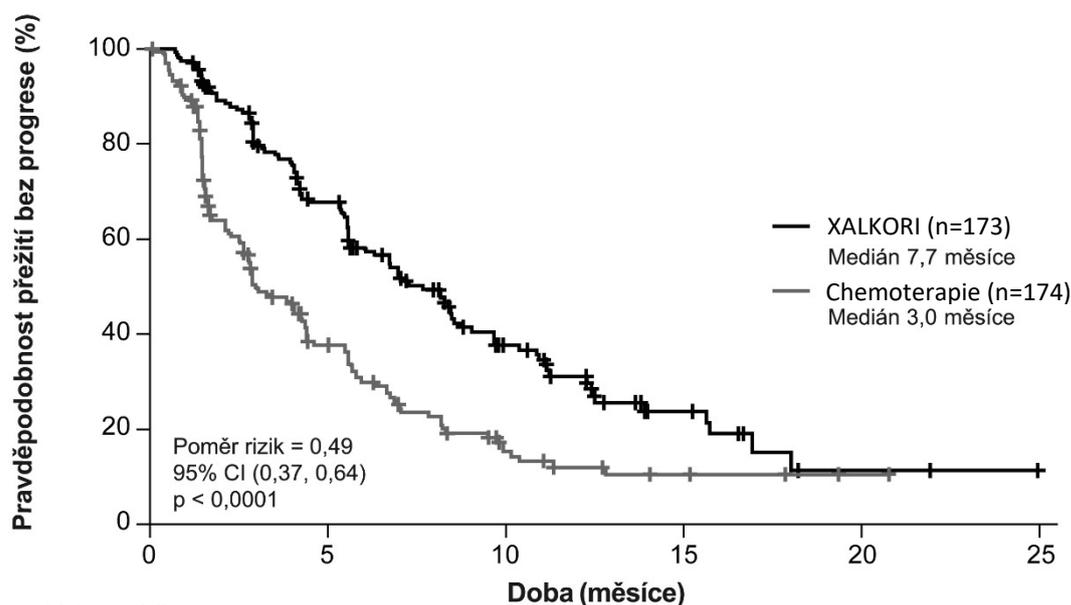
d. Aktualizováno na základě závěrečné analýzy OS. Závěrečná analýza OS nebyla korigována s ohledem na potenciálně zkreslující účinky křížení (154 [89 %] pacientů bylo následně léčeno krizotinibem).

e. Hodnoceno za použití Kaplan-Meierovy metody.

f. ORR byly 29 % (95% CI: 21; 39) u pemetrexedu (hodnota p < 0,0001 v porovnání s krizotinibem) a 7 % (95% CI: 2; 16) u docetaxelu (hodnota p < 0,0001 v porovnání s krizotinibem).

g. Založeno na stratifikovaném Cochran-Mantel-Haenszelově testu (2stranném).

**Obrázek 3. Kaplan-Meierovy křivky přežití bez progresce (na základě IRR) podle léčebných skupin v randomizované studii 1007 fáze 3 (úplná analyzovaná populace) u pacientů s dříve léčeným ALK-pozitivním pokročilým NSCLC**

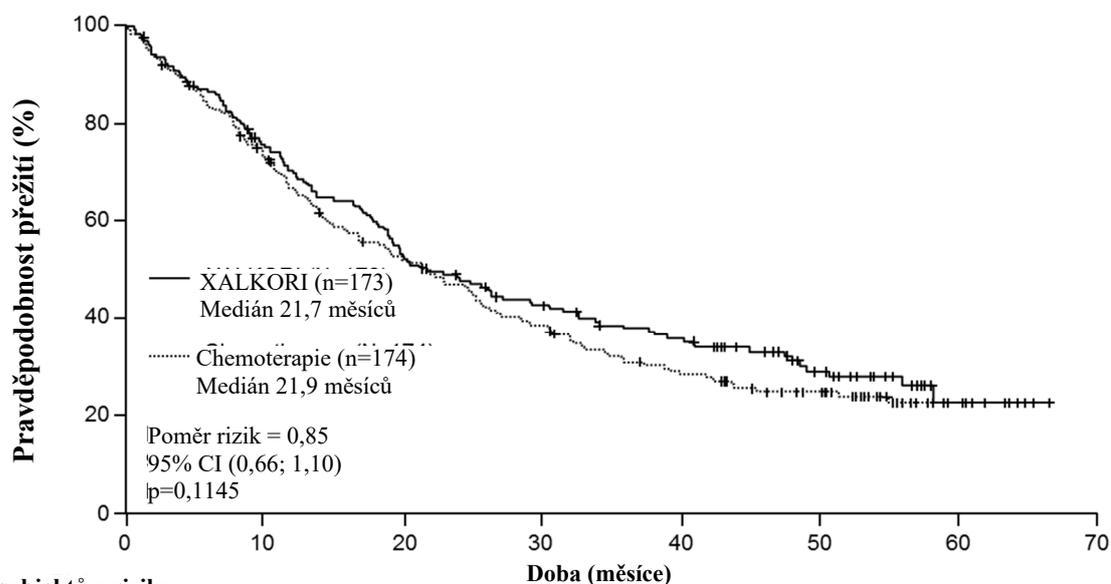


Počet subjektů v riziku

<b>XALKORI</b>	173	93	38	11	2	0
<b>Chemoterapie</b>	174	49	15	4	1	0

Zkratky: CI = interval spolehlivosti, n = počet pacientů; p = hodnota p.

**Obrázek 4. Kaplan-Meierovy křivky celkového přežití podle léčebných skupin v randomizované studii 1007 fáze 3 (úplná analyzovaná populace) u pacientů s dříve léčeným ALK-pozitivním pokročilým NSCLC**



Počet subjektů v riziku

<b>XALKORI</b>	173	125	88	66	53	27	6	0
<b>Chemoterapie</b>	174	124	85	63	45	29	4	

Zkratky: CI = interval spolehlivosti, n = počet pacientů; p = hodnota p.

Padesát dva (52) pacientů léčených krizotinibem a 57 pacientů léčených chemoterapií s dříve léčenými nebo neléčenými asymptomatickými mozgovými metastázami bylo zařazeno do randomizované

studie 1007 fáze 3. Míra kontroly intrakraniálního onemocnění (IC-DCR) ve 12. týdnu činila 65 % u pacientů léčených krizotinibem a 46 % u pacientů na chemoterapii.

Údaje o příznacích a celkové kvalitě života (QOL) hlášené pacientem byly shromažďovány pomocí dotazníku EORTC QLQ-C30 a jeho modulu pro karcinom plic (EORTC QLQ-LC13) při vstupu do studie (den 1 cyklus 1) a v den 1 každého následného cyklu léčby. Celkem 162 pacientů v ramenu krizotinibu a 151 pacientů v ramenu chemoterapie vyplnilo při vstupu do studie a nejméně při 1 návštěvě po vstupu do studie dotazníky EORTC QLQ-C30 a LC-13.

Krizotinib vedl v porovnání s chemoterapií k významnému prodloužení doby do zhoršení (medián 4,5 měsíce versus 1,4 měsíce) příznaků u pacientů, kteří hlásili příznaky bolesti na hrudi, dyspnoe nebo kašle (HR 0,504; 95% CI: 0,37; 0,66; log-rank s Hochbergovou korekcí 2stranná hodnota  $p < 0,0001$ ).

Krizotinib v porovnání s chemoterapií prokázal významně větší zlepšení oproti výchozímu stavu u alopecie (2. až 15. cyklus; hodnota  $p < 0,05$ ), kašle (2. až 20. cyklus; hodnota  $p < 0,0001$ ), dyspnoe (2. až 20. cyklus; hodnota  $p < 0,0001$ ), hemoptýzy (2. až 20. cyklus; hodnota  $p < 0,05$ ), bolesti v paži nebo rameni (2. až 20. cyklus; hodnota  $p < 0,0001$ ), bolesti na hrudi (2. až 20. cyklus; hodnota  $p < 0,0001$ ) a bolesti v jiných částech těla (2. až 20. cyklus; hodnota  $p < 0,05$ ). Krizotinib v porovnání s chemoterapií vedl k významně menšímu zhoršení oproti výchozímu stavu u periferní neuropatie (6. až 20. cyklus; hodnota  $p < 0,05$ ), dysfagie (5. až 11. cyklus; hodnota  $p < 0,05$ ) a bolesti v ústech (2. až 20. cyklus; hodnota  $p < 0,05$ ).

Krizotinib vedl k celkovému zlepšení celkové kvality života, přičemž ve skupině krizotinibu bylo pozorováno významně větší zlepšení oproti výchozímu stavu než ve skupině chemoterapie (2. až 20. cyklus; hodnota  $p < 0,05$ ).

#### *Jednoramenné studie u pacientů s ALK-pozitivním pokročilým NSCLC*

Použití samotného krizotinibu (v monoterapii) při léčbě ALK-pozitivního pokročilého NSCLC bylo hodnoceno ve 2 mezinárodních, jednoramenných studiích (studie 1001 a 1005). Z pacientů zařazených do těchto studií níže uvedení pacienti dříve podstoupili systémovou léčbu lokálně pokročilého nebo metastazujícího onemocnění. Primárním cílovým parametrem účinnosti v obou studiích byla výskyt objektivní léčebné odpovědi (objective response rate, ORR) podle kritérií RECIST.

K termínu uzavření údajů pro analýzu PFS a ORR bylo do studie 1001 zařazeno celkem 149 pacientů s ALK-pozitivním pokročilým NSCLC, včetně 125 pacientů s dříve léčeným ALK-pozitivním pokročilým NSCLC. Demografické údaje a charakteristiky onemocnění byly 50 % žen, medián věku 51 let, výkonnost ECOG na počátku 0 (32 %) nebo 1 (55 %), 61 % běloši a 30 % Asijci rasy, méně než 1 % představovali aktivní kuřáci, 27 % bývalí kuřáci, 72 % nikdy nekouřilo, 94 % metastazujících onemocnění a 98 % nádorů bylo histologicky klasifikováno jako adenokarcinom. Medián doby trvání léčby byl 42 týdnů.

K termínu uzavření údajů pro analýzu PFS a ORR bylo ve studii 1005 léčeno krizotinibem celkem 934 pacientů s ALK-pozitivním pokročilým NSCLC. Demografické údaje a charakteristiky onemocnění byly 57 % žen, medián věku 53 let, výkonnost ECOG na počátku 0/1 (82 %) nebo 2/3 (18 %), 52 % běloši a 44 % Asijci, 4 % představovali aktivní kuřáci, 30 % bývalí kuřáci, 66 % nikdy nekouřilo, 92 % metastazujících onemocnění a 94 % nádorů bylo histologicky klasifikováno jako adenokarcinom. Medián doby trvání léčby u těchto pacientů byl 23 týdnů. Dle uvážení zkoušejícího mohli pacienti v léčbě pokračovat i po době progresu onemocnění podle kritérií RECIST. Sedmdesát sedm ze 106 pacientů (73 %) pokračovalo v léčbě krizotinibem po dobu nejméně 3 týdnů po objektivní progresi onemocnění.

Údaje o účinnosti ze studií 1001 a 1005 jsou uvedeny v tabulce 11.

**Tabulka 11. Výsledky účinnosti u ALK-pozitivních pokročilých NSCLC ze studií 1001 a 1005**

Parametr účinnosti	Studie 1001 n=125 <sup>a</sup>	Studie 1005 n=765 <sup>a</sup>
Výskyt objektivní odpovědi <sup>b</sup> [% (95% CI)]	60 (51, 69)	48 (44, 51)
Doba do odpovědi [medián (rozsah)], týdny	7,9 (2,1; 39,6)	6,1 (3; 49)
Doba trvání odpovědi <sup>c</sup> [medián (95% CI)], týdny	48,1 (35,7; 64,1)	47,3 (36; 54)
Čas do progresu <sup>c</sup> [medián (95% CI)], měsíce	9,2 (7,3; 12,7)	7,8 (6,9; 9,5) <sup>d</sup>
	<b>n=154<sup>e</sup></b>	<b>n=905<sup>e</sup></b>
Počet úmrtí, n (%)	83 (54 %)	504 (56 %)
Celkové přežití <sup>c</sup> [medián (95% CI)], měsíce	28,9 (21,1; 40,1)	21,5 (19,3; 23,6)

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; n = celkový počet pacientů; PFS = přežití bez progresu.

a. Dle dat uzavření údajů 1. června 2011 (studie 1001) a 15. února 2012 (studie 1005).

b. Hodnotitelná odpověď nebyla u tří pacientů ve studii 1001 a u 42 pacientů ve studii 1005.

c. Hodnoceno za použití Kaplan-Meierovy metody.

d. Údaje PFS ze studie 1005 zahrnovaly 807 pacientů v populaci analýzy bezpečnosti, kteří byli identifikováni pomocí FISH analýzy (datum uzavření údajů 15. února 2012)

e. Dle data uzavření údajů 30. listopadu 2013.

### *ROS1-pozitivní pokročilý NSCLC*

Použití samotného krizotinibu (v monoterapii) při léčbě ROS1-pozitivního pokročilého NSCLC bylo hodnoceno v multicentrické, mezinárodní, jednoramenné studii 1001. K datu uzavření údajů bylo do studie zařazeno celkem 53 pacientů s ROS1-pozitivním pokročilým NSCLC, včetně 46 pacientů, kteří dříve podstoupili léčbu ROS1-pozitivního pokročilého NSCLC, a omezeného počtu pacientů (n=7) bez předchozí systémové léčby. Primárním cílovým parametrem účinnosti byl výskyt objektivní odpovědi (objective response rate, ORR) podle kritérií RECIST. Sekundární cílové parametry zahrnovaly dobu do odpovědi nádoru (time to tumour response, TTR), dobu trvání odpovědi (duration of response, DoR), PFS a OS. Pacienti dostávali krizotinib 250 mg perorálně dvakrát denně.

Demografické údaje byly 57 % žen, medián věku 55 let; výkonnost ECOG na počátku 0 nebo 1 (98 % nebo 2 (2 %), 57 % běloši a 40 % Asijci; 25 % bývalí kuřáci a 75 % nikdy nekouřilo. Charakteristiky onemocnění byly 94 % metastazující, 96 % nádorů bylo histologicky klasifikováno jako adenokarcinom a 13 % bez předchozí systémové léčby metastazujícího onemocnění.

Ve studii 1001 museli pacienti před vstupem do klinické studie mít pokročilý ROS1-pozitivní NSCLC. U většiny pacientů byl ROS1-pozitivní NSCLC identifikován pomocí fluorescenční *in situ* hybridizace (FISH). Medián doby trvání léčby byl 22,4 měsíců (95% CI: 15,0; 35,9). Pro ORR 72 % (95 % CI: 58 %, 83 %) bylo dosaženo 6 úplných odpovědí a 32 částečných odpovědí. Medián DoR byl 24,7 měsíců (95% CI: 15,2; 45,3). Během prvních 8 týdnů léčby bylo dosaženo padesáti procent objektivních odpovědí nádorů. Medián PFS byl k datu uzavření údajů 19,3 měsíců (95% CI: 15,2; 39,1). Medián OS byl k datu uzavření údajů 51,4 měsíců (95% CI: 29,3; NR).

Údaje o účinnosti u pacientů s ROS1-pozitivním pokročilým NSCLC ze studie 1001 jsou uvedeny v tabulce 12.

**Tabulka 12. Výsledky účinnosti u ROS1-pozitivních pokročilých NSCLC ze studie 1001**

Parametr účinnosti	Studie 1001 n=53 <sup>a</sup>
Výskyt objektivní odpovědi [% (95% CI)]	72 (58, 83)
Doba do odpovědi [medián (rozsah)], týdny	8 (4, 104)
Doba trvání odpovědi <sup>b</sup> [medián (95% CI)], měsíce	24,7(15,2; 45,3)
Čas do progresu <sup>b</sup> [medián (95% CI)], měsíce	19,3 (15,2; 39,1)
OS <sup>b</sup> [medián (95% CI)], měsíce	51,4 (29,3; NR)

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; n = počet pacientů; NR = nedosaženo; OS = celkové přežití.

OS je založeno na mediánu následného sledování přibližně 63 měsíců.

a. Dle dat uzavření údajů 30. června 2018.

b. Hodnoceno za použití Kaplan-Meierovy metody.

## Histologie jiná než adenokarcinom

Dvacet jedna pacientů s dosud neléčeným a 12 pacientů s dříve léčeným ALK-pozitivním NSCLC jiným než adenokarcinom, bylo zařazeno do randomizovaných studií 1014 a 1007 fáze 3. Podskupiny v těchto studiích byly pro vyvození spolehlivých závěrů příliš malé. Je třeba poznamenat, že do skupiny krizotinibu ve studii 1007 nebyli randomizováni žádní pacienti s histologickým nálezem SCC a do studie 1014 nebyli zařazeni žádní pacienti se SCC kvůli režimu založenému na pemetrexedu, který se používal jako srovnávací přípravek.

Informace jsou dostupné pouze ze 45 hodnotitelných odpovědí pacientů s dříve léčeným NSCLC jiným než adenokarcinom (včetně 22 pacientů se SCC) ve studii 1005. Částečné odpovědi byly zaznamenány u 20 ze 45 pacientů s NSCLC jiným než adenokarcinom, přičemž ORR byla 44 %, a u 9 z 22 pacientů se SCC NSCLC, přičemž ORR byla 41 %, což bylo v obou případech méně než ORR hlášená ve studii 1005 (ORR 54 %) pro všechny pacienty.

## Opětovná léčba krizotinibem

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinnosti týkající se opětovné léčby krizotinibem u pacientů, kterým byl krizotinib podáván v předchozích liniích léčby.

## Starší pacienti

Ze 171 pacientů s ALK-pozitivním NSCLC léčených krizotinibem v randomizované studii 1014 fáze 3 bylo 22 (13 %) ve věku 65 let a starší a ze 109 pacientů s ALK-pozitivním NSCLC léčených krizotinibem, kteří přešli ze skupiny chemoterapie, bylo 26 (24 %) ve věku 65 let a starší. Ze 172 pacientů s ALK-pozitivním NSCLC léčených krizotinibem v randomizované studii 1007 fáze 3 bylo 27 (16 %) ve věku 65 let a starší. Ze 154 pacientů s ALK-pozitivním NSCLC v jednoramenné studii 1001 bylo 22 (14 %) ve věku 65 let a starších. Z 1063 pacientů s ALK-pozitivním NSCLC v jednoramenné studii 1005 bylo 173 (16 %) ve věku 65 let a starších. U pacientů s ALK-pozitivním NSCLC byla četnost nežádoucích účinků obecně podobná u pacientů ve věku < 65 let a pacientů ve věku ≥ 65 let s výjimkou otoků a zácpy, které byly hlášeny s větší frekvencí (≥ 15% rozdíl) ve studii 1014 u pacientů ve věku ≥ 65 let léčených krizotinibem. Žádný pacient ve věku > 85 let nebyl zařazen do skupiny krizotinibu v randomizovaných studiích 1007 a 1014 fáze 3 a v jednoramenné studii 1005. V jednoramenné studii 1001 byl jeden pacient s ALK-pozitivním NSCLC ze 154 pacientů ve věku > 85 let (viz také bod 4.2 a 5.2). Z 53 pacientů s ROS1-pozitivním NSCLC v jednoramenné studii 1001 bylo 15 (28 %) ve věku 65 let a starší. Ve studii 1001 nebyl žádný pacient s ROS1-pozitivním NSCLC ve věku > 85 let.

## Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost krizotinibu byla stanovena u pediatrických pacientů s relabujícím nebo refrakterním systémovým ALK-pozitivním ALCL ve věku od 3 do < 18 let nebo s neresekovatelným, rekurentním nebo refrakterním ALK-pozitivním IMT ve věku od 2 do < 18 let (viz body 4.2 a 4.8). Nejsou k dispozici žádné údaje o bezpečnosti nebo účinnosti léčby krizotinibem u pediatrických pacientů s ALK-pozitivním ALCL ve věku do 3 let ani u pediatrických pacientů s ALK-pozitivním IMT ve věku do 2 let. U pediatrických pacientů je třeba před předepsáním krizotinibu vyhodnotit jejich schopnost polykat tobolky vcelku. Pediatrickí pacienti (ve věku ≥ 6 až < 18 let), kteří jsou schopni polykat tobolky krizotinibu vcelku, mohou být léčeni krizotinibem.

### *Pediatrickí pacienti s ALK-pozitivním ALCL (viz body 4.2 a 5.2)*

Použití samotného krizotinibu (v monoterapii) při léčbě pediatrických pacientů s relabujícím nebo refrakterním systémovým ALK-pozitivním ALCL bylo hodnoceno ve studii 0912 (n=22). Všichni zařazení pacienti dostávali předchozí systémovou léčbu svého onemocnění: 14 pacientů mělo 1 předchozí linii systémové léčby, 6 pacientů mělo 2 předchozí linie systémové léčby a 2 pacienti měli více než 2 předchozí linie systémové léčby. Předchozí transplantaci kostní dřeně podstoupili 2 z 22 pacientů zařazených do studie 0912. V současnosti nejsou dostupné žádné klinické údaje o pediatrických pacientech, kteří po léčbě krizotinibem podstoupili transplantaci hematopoetických

kmenových buněk (HSCT). Pacienti s primárními nebo metastazujícími nádory centrálního nervového systému (CNS) byli ze studie vyloučeni. 22 pacientů zařazených do studie 0912 dostávalo zahajovací dávku krizotinibu 280 mg/m<sup>2</sup> (16 pacientů) nebo 165 mg/m<sup>2</sup> (6 pacientů) dvakrát denně. Cílové parametry účinnosti ve studii 0912 zahrnovaly ORR, TTR a DoR dle nezávislého hodnocení. Medián doby kontrolního sledování byl 5,5 měsíce.

Demografické údaje byly: 23 % žen; medián věku 11 let; 50 % běloši a 9 % Asijci. Výkonnost na počátku měřená jako Lanského skóre hry (pacienti ≤ 16 let) nebo Karnofského výkonnostní skóre (pacienti > 16 let) byla 100 (50 % pacientů) nebo 90 (27 % pacientů). Zařazení pacienti podle věku zahrnovali 4 pacienty od 3 do < 6 let, 11 pacientů od 6 do < 12 let a 7 pacientů od 12 do < 18 let. Do studie nebyli zařazení žádní pacienti ve věku do 3 let.

Údaje o účinnosti na základě nezávislého hodnocení jsou uvedeny v tabulce 13.

**Tabulka 13. Výsledky účinnosti u systémových ALK-pozitivních ALCL ze studie 0912**

Parametr účinnosti <sup>a</sup>	n=22 <sup>b</sup>
ORR, [% (95% CI)] <sup>c</sup>	86 (67; 95)
Úplná odpověď, n (%)	17 (77)
Částečná odpověď, n (%)	2 (9)
TTR <sup>d</sup>	
Medián (rozsah), měsíce	0,9 (0,8; 2,1)
DoR <sup>d,e</sup>	
Medián (rozsah), měsíce	3,6 (0,0; 15,0)

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; DoR = doba trvání odpovědi; n = celkový počet pacientů; ORR = výskyt objektivní odpovědi; TTR = doba do odpovědi nádoru.

- Na základě hodnocení nezávislého hodnotícího výboru za použití kritérií Luganské klasifikace pro hodnocení odpovědi.
- Dle data uzavření údajů 19. ledna 2018.
- 95% CI na základě Wilsonovy skórovací metody.
- Odhad za použití deskriptivní statistiky.
- Deset z 19 (53 %) pacientů podstoupilo po výskytu objektivní odpovědi transplantaci hematopoetických kmenových buněk. DoR u pacientů, kteří podstoupili transplantaci, byla cenzorována v době posledního vyšetření jejich nádoru před transplantací.

#### *Pediatričtí pacienti s ALK-pozitivním IMT (viz body 4.2 a 5.2)*

Použití samotného krizotinibu (v monoterapii) při léčbě pediatrických pacientů s neresekovatelným, rekurentním nebo refrakterním ALK-pozitivním IMT bylo hodnoceno ve studii 0912 (n=14). Většina zařazených pacientů (12 ze 14) podstoupila operaci (8 pacientů) nebo předchozí systémovou léčbu (7 pacientů: 5 pacientů mělo 1 předchozí linii systémové léčby, 1 pacient měl 2 předchozí linie systémové léčby a 1 pacient měl více než 2 předchozí linie systémové léčby) svého onemocnění. Pacienti s primárními nebo metastazujícími nádory CNS byli ze studie vyloučeni. 14 pacientů zařazených do studie 0912 dostávalo zahajovací dávku krizotinibu 280 mg/m<sup>2</sup> (12 pacientů), 165 mg/m<sup>2</sup> (1 pacient) nebo 100 mg/m<sup>2</sup> (1 pacient) dvakrát denně. Cílové parametry účinnosti ve studii 0912 zahrnovaly ORR, TTR a DoR dle nezávislého hodnocení. Medián doby kontrolního sledování byl 17,6 měsíce.

Demografické údaje byly: 64 % žen; medián věku 6,5 let; 71 % běloši. Výkonnost na počátku měřená jako Lanského skóre hry (pacienti ≤ 16 let) nebo Karnofského výkonnostní skóre (pacienti > 16 let) byla 100 (71 % pacientů), 90 (14 % pacientů) nebo 80 (14 % pacientů). Zařazení pacienti podle věku zahrnovali 4 pacienty od 2 do < 6 let, 8 pacientů od 6 do < 12 let a 2 pacienty od 12 do < 18 let. Do studie nebyli zařazení žádní pacienti ve věku do 2 let.

Údaje o účinnosti na základě nezávislého hodnocení jsou uvedeny v tabulce 14.

**Tabulka 14. Výsledky účinnosti u ALK-pozitivních IMT ze studie 0912**

Parametr účinnosti <sup>a</sup>	n=14 <sup>b</sup>
ORR, [% (95% CI)] <sup>c</sup>	86 (60; 96)
Úplná odpověď, n (%)	5 (36)
Částečná odpověď, n (%)	7 (50)
TTR <sup>d</sup>	
Medián (rozsah), měsíce	1,0 (0,8; 4,6)
DoR <sup>d,e</sup>	
Medián (rozsah), měsíce	14,8 (2,8; 48,9)

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; DoR = doba trvání odpovědi; n = celkový počet pacientů; ORR = výskyt objektivní odpovědi; TTR = doba do odpovědi nádoru.

- Na základě hodnocení nezávislého hodnotícího výboru.
- Dle data uzavření údajů 19. ledna 2018.
- 95% CI na základě Wilsonovy skórovací metody.
- Odhad za použití deskriptivní statistiky.
- Žádný z 12 pacientů s objektivní odpovědí nádoru neměl při kontrolním sledování progresi onemocnění a jejich DoR byla cenzorována v době posledního vyšetření jejich nádoru.

#### *Pediatričtí pacienti s ALK-pozitivním nebo ROS1-pozitivním pokročilým NSCLC*

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem XALKORI u všech podskupin pediatrické populace s NSCLC (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Po perorálním podání jedné dávky na lačno se krizotinib vstřebává s mediánem doby do dosažení maximální koncentrace 4 až 6 hodin. Při dávkování dvakrát denně bylo dosaženo ustáleného stavu během 15 dní. Absolutní biologická dostupnost krizotinibu byla stanovena na 43 % po podání jedné perorální dávky 250 mg.

Tučné jídlo snížilo AUC<sub>inf</sub> a C<sub>max</sub> krizotinibu přibližně o 14 %, když byla zdravým dobrovolníkům podána jednotlivá dávka 250 mg. Krizotinib lze podávat s jídlem nebo bez něj (viz bod 4.2).

### Distribuce

Geometrický průměrný objem distribuce (V<sub>ss</sub>) krizotinibu činil 1772 l po nitrožilním podání dávky 50 mg, což poukazuje na extenzivní distribuci do tkání z plazmy.

Vazba krizotinibu na lidské plazmatické bílkoviny *in vitro* je 91 % a je nezávislá na koncentraci léčivého přípravku. *In vitro* studie naznačují, že krizotinib je substrátem pro P-glykoprotein (P-gp).

### Biotransformace

*In vitro* studie prokázaly, že CYP3A4/5 byly hlavními enzymy, které se podílely se na metabolické clearanci krizotinibu. Primárními metabolickými drahami u člověka byla oxidace piperidinového kruhu na krizotinib laktam a *O*-dealkylace s následnou konjugací *O*-dealkylovaných metabolitů fáze 2.

*In vitro* studie na lidských jaterních mikrozomech prokázaly, že krizotinib je časově závislým inhibítorem CYP2B6 a CYP3A (viz bod 4.5). *In vitro* studie prokázaly, že v důsledku krizotinibem zprostředkované inhibice metabolismu léčivých přípravků, které jsou substráty CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 nebo CYP2D6, jsou klinické lékové interakce nepravděpodobné.

*In vitro* studie ukázaly, že krizotinib je slabým inhibitorem UGT1A1 a UGT2B7 (viz bod 4.5). Avšak *in vitro* studie naznačují, že výskyt klinických lékových interakcí v důsledku inhibice metabolismu léčivých přípravků, které jsou substráty UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 či UGT2B7, zprostředkované krizotinibem, je nepravděpodobný.

*In vitro* studie lidských hepatocytů naznačily, že klinické lékové interakce v důsledku krizotinibem zprostředkované indukce metabolismu léčivých přípravků, která jsou substráty CYP1A2, jsou nepravděpodobné.

### Eliminace

Po jednorázových dávkách krizotinibu byl u pacientů zdánlivý terminální poločas krizotinibu v plazmě 42 hodin.

Po podání jedné perorální dávky 250 mg radioaktivně značeného krizotinibu u zdravých jedinců bylo ve stolici nalezeno 63 % podané dávky a v moči 22 %. Nezměněný krizotinib reprezentoval přibližně 53 % podané dávky ve stolici a 2,3 % v moči.

### Současné podávání s léčivými přípravky, které jsou substráty transportérů

Krizotinib je inhibitorem P-glykoproteinu (P-gp) *in vitro*. Proto může mít krizotinib potenciál k zvyšování plazmatické koncentrace současně podávaných léčivých přípravků, které jsou substráty P-gp (viz bod 4.5).

Krizotinib je inhibitorem OCT1 a OCT2 *in vitro*. Proto může mít krizotinib potenciál k zvyšování plazmatické koncentrace současně podávaných léčivých přípravků, které jsou substráty OCT1 nebo OCT2 (viz bod 4.5).

Krizotinib *in vitro* neinhiboval transportní proteiny hepatálních buněk OATP (polypeptidy transportující organické anionty) 1B1 ani OATP1B3 ani transportní proteiny renálních buněk OAT (transportéry organických aniontů) 1 či OAT3 u člověka. Proto není pravděpodobné, že by v důsledku krizotinibem zprostředkované inhibice hepatálního či renálního vychytávání léčivých přípravků, které jsou substráty těchto transportérů, došlo ke klinickým lékovým interakcím.

### Účinek na jiné transportní proteiny

Krizotinib není *in vitro* při klinicky relevantních koncentracích inhibitorem BSEP.

### Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

#### *Porucha funkce jater*

Krizotinib je extenzivně metabolizován v játrech. Do otevřené nerandomizované klinické studie (studie 1012) byli na základě klasifikace NCI zařazeni pacienti s lehkou (buď  $\text{AST} > \text{ULN}$  a celkový bilirubin  $\leq \text{ULN}$ , nebo jakákoli AST a celkový bilirubin  $> \text{ULN}$ , ale  $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ ), středně těžkou (jakákoli AST a celkový bilirubin  $> 1,5 \times \text{ULN}$  a  $\leq 3 \times \text{ULN}$ ) nebo těžkou poruchou funkce jater (jakákoli AST a celkový bilirubin  $> 3 \times \text{ULN}$ ) nebo s normální funkcí jater (AST a celkový bilirubin  $\leq \text{ULN}$ ), kteří byli odpovídajícími kontrolami pro lehkou nebo středně těžkou poruchu funkce jater.

Po léčbě krizotinibem v dávce 250 mg dvakrát denně vykazovali pacienti s lehkou poruchou funkce jater ( $n=10$ ) podobnou systémovou expozici krizotinibu v ustáleném stavu jako pacienti s normální funkcí jater ( $n=8$ ), přičemž poměry geometrických průměrů pro plochu pod časovou křivkou plazmatické koncentrace pro každodenní expozici v ustáleném stavu ( $\text{AUC}_{\text{denní}}$ ) byly 91,1 % a pro  $\text{C}_{\text{max}}$  91,2 %. U pacientů s lehkou poruchou funkce jater se nedoporučuje úprava zahajovací dávky.

Po léčbě krizotinibem v dávce 200 mg dvakrát denně vykazovali pacienti se středně těžkou poruchou funkce jater ( $n=8$ ) vyšší systémovou expozici krizotinibu v porovnání s pacienty s normální funkcí

jater (n=9) při stejné hladině dávky, přičemž poměr geometrických průměrů pro  $AUC_{\text{denní}}$  byl 150 % a pro  $C_{\text{max}}$  144 %. Systémová expozice krizotinibu u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater při dávce 200 mg dvakrát denně však byla srovnatelná s expozicí pozorovanou u pacientů s normální funkcí jater při dávce 250 mg dvakrát denně, kdy byl poměr geometrických průměrů pro  $AUC_{\text{denní}}$  114 % a pro  $C_{\text{max}}$  109 %.

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (n=6) léčených krizotinibem v dávce 250 mg jednou denně byly parametry systémové expozice krizotinibu  $AUC_{\text{denní}}$  a  $C_{\text{max}}$  přibližně 64,7 % a 72,6 % oproti hodnotám u pacientů s normální funkcí jater léčených dávkou 250 mg dvakrát denně.

Při podávání krizotinibu pacientům se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater se doporučuje úprava dávky krizotinibu (viz body 4.2 a 4.4).

#### *Porucha funkce ledvin*

Pacienti s lehkou ( $60 \leq \text{Clcr} < 90$  ml/min) a středně těžkou ( $30 \leq \text{Clcr} < 60$  ml/min) poruchou funkce ledvin byli zařazeni do jednoramenných studií 1001 a 1005. Byl hodnocen účinek funkce ledvin měřené jako výchozí clearance kreatininu (Clcr) na pozorované minimální koncentrace krizotinibu v ustáleném stavu ( $C_{\text{trough, ss}}$ ). Ve studii 1001 byl upravený geometrický průměr plazmatické koncentrace  $C_{\text{trough, ss}}$  u pacientů s lehkou (n=35) a středně těžkou (n=8) poruchou funkce ledvin o 5,1 % resp. 11 % vyšší než u pacientů s normální funkcí ledvin. Ve studii 1005 byl upravený geometrický průměr koncentrace  $C_{\text{trough, ss}}$  krizotinibu ve skupinách s lehkou (n=191) a středně těžkou (n=65) poruchou funkce ledvin o 9,1 % resp. 15 % vyšší než u pacientů s normální funkcí ledvin. Kromě toho populační farmakokinetická analýza používající údaje ze studií 1001, 1005 a 1007 ukázala, že Clcr neměla klinicky významný účinek na farmakokinetiku krizotinibu. Vzhledem k malému rozsahu zvýšení expozice krizotinibu (5 %-15 %) se u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin nedoporučuje žádná úprava zahajovací dávky.

U subjektů se těžkou poruchou funkce ledvin ( $\text{Clcr} < 30$  ml/min) nevyžadující peritoneální dialýzu nebo hemodialýzu došlo po jedné dávce 250 mg ke zvýšení  $AUC_{\text{inf}}$  a  $C_{\text{max}}$  krizotinibu o 79 % respektive 34 %, v porovnání se subjekty s normální funkcí ledvin. Pokud se krizotinib podává pacientům se těžkou poruchou funkce ledvin nevyžadující peritoneální dialýzu nebo hemodialýzu, doporučuje se úprava dávky (viz body 4.2 a 4.4).

#### *Pediatriká populace pacientů s karcinomem*

Při dávkovacím režimu 280 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně (přibližně 2násobek doporučené dávky pro dospělé) jsou pozorované koncentrace krizotinibu před podáním dávky ( $C_{\text{trough}}$ ) v ustáleném stavu podobné bez ohledu na kvartily tělesné hmotnosti. Pozorovaný průměr koncentrace  $C_{\text{trough}}$  v ustáleném stavu u pediatrických pacientů při dávce 280 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně je 482 ng/ml, zatímco pozorovaný průměr koncentrace  $C_{\text{trough}}$  v ustáleném stavu u dospělých pacientů s karcinomem při dávce 250 mg dvakrát denně se napříč různými klinickými studiemi pohyboval v rozmezí 263 až 316 ng/ml.

#### *Věk*

Na základě populační farmakokinetické analýzy údajů ze studií 1001, 1005 a 1007 nemá věk žádný vliv na farmakokinetiku krizotinibu (viz body 4.2 a 5.1).

#### *Tělesná hmotnost a pohlaví*

Na základě populační farmakokinetické analýzy údajů ze studií 1001, 1005 a 1007 nedošlo k žádnému klinicky významnému vlivu tělesné hmotnosti nebo pohlaví na farmakokinetiku krizotinibu.

#### *Etnické skupiny*

Na základě populační farmakokinetické analýzy údajů ze studií 1001, 1005 a 1007 byla predikovaná plocha pod křivkou plazmatické koncentrace proti času v rovnovážném stavu ( $AUC_{\text{ss}}$ ) (95% CI) u asijských pacientů (n=523) o 23 %-37 % vyšší než v případě neasijských pacientů (n=691).

Ve studiích u pacientů s ALK-pozitivním pokročilým NSCLC (n=1669) byly následující nežádoucí účinky hlášeny s absolutním rozdílem  $\geq 10$  % u asijských pacientů (n=753) než u neasijských pacientů

(n=916): zvýšené transaminázy, snížená chuť k jídlu, neutropenie a leukopenie. Žádné nežádoucí účinky nebyly hlášeny s absolutním rozdílem  $\geq 15\%$ .

#### *Starší pacienti*

U této podskupiny pacientů jsou k dispozici pouze omezené údaje (viz body 4.2 a 5.1). Na základě populační farmakokinetické analýzy údajů ze studií 1001, 1005 a 1007 nemá věk žádný vliv na farmakokinetiku krizotinibu.

#### Elektrofyzologie srdce

Potenciál krizotinibu, pokud jde o prodloužení QT intervalu, byl hodnocen u pacientů s ALK-pozitivním nebo ROS1-pozitivním NSCLC, kterým byl podáván krizotinib v dávce 250 mg dvakrát denně. Pro účely vyhodnocení účinku krizotinibu na QT intervaly bylo třikrát provedeno EKG, po podání jedné dávky a v ustáleném stavu. U třiceti čtyř z 1619 pacientů (2,1 %) s alespoň 1 provedeným vyšetřením EKG po vstupu do studie byly zjištěny QTcF  $\geq 500$  ms a u 79 z 1585 pacientů (5,0 %) s výchozím vyšetřením EKG a alespoň 1 provedeným vyšetřením EKG po vstupu do studie bylo zaznamenáno zvýšení výchozí hodnoty QTcF  $\geq 60$  ms na základě automaticky odečítaného hodnocení EKG (viz bod 4.4).

Dílejší studie EKG, v níž bylo použito zaslepené ruční měření EKG, byla provedena u 52 pacientů s ALK-pozitivním NSCLC, kteří užívali krizotinib 250 mg dvakrát denně. Jedenáct pacientů (21 %) mělo zvýšení QTcF oproti výchozí hodnotě  $\geq 30$  až  $< 60$  ms a jeden pacient (2 %) měl zvýšení QTcF oproti výchozí hodnotě  $\geq 60$  ms. Žádní pacienti neměli maximální QTcF  $\geq 480$  ms. Analýza centrální tendence ukazuje, že všechny horní hranice 90% CI pro průměrnou změnu LS oproti výchozím hodnotám QTcF ve všech časových bodech 1. dne 2. cyklu byly  $< 20$  ms.

Farmakokinetická/farmakodynamická analýza naznačila vztah mezi koncentrací krizotinibu v plazmě a QTc. Kromě toho bylo zjištěno, že pokles srdečního rytmu souvisel se zvyšující se plazmatickou koncentrací krizotinibu (viz bod 4.4), s maximálním průměrným snížením 17,8 tepů za minutu po 8 hodinách 1. dne 2. cyklu.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Ve studiích toxicity s opakovanou dávkou prováděných na potkanech a psech trvajících až 3 měsíce souvisely účinky primárního cílového orgánu s gastrointestinálním (zvracení, změny stolice, zácpa), hematopoetickým (hypocelularita kostní dřeně), kardiovaskulárním (blokáda smíšených iontových kanálů, snížení srdečního rytmu a krevního tlaku, zvýšené intervaly LVEDP, QRS a PR a snížení srdeční kontraktility) nebo reprodukčním systémem (degenerace pachytenních spermatocytů, nekroza jednotlivých buněk ovariálních folikulů).

Bez zjizitelných nežádoucích účinků (NOAEL) pro tyto nálezy byly na základě hodnot AUC jak subterapeutické tak až 2,6násobky klinické expozice u člověka. Mezi další nálezy patřil účinek na játra (zvýšení jaterních transamináz) a retinální funkce, a potenciál pro fosfolipidózu v mnoha orgánech bez korelační toxicity.

Krizotinib nebyl mutagenní v *in vitro* analýze bakteriální reverzní mutace (Amesův test). Krizotinib byl aneugenní v mikronukleovém *in vitro* testu na buňkách ovarií čínských křečků a v *in vitro* testu chromozomové aberace lidských lymfocytů. U lidských lymfocytů byla pozorována malá zvýšení v testu strukturální chromozomální aberace při cytotoxických koncentracích. NOAEL (úroveň bez pozorovaných nežádoucích účinků) pro aneugenicitu byl přibližně 1,8násobek klinické expozice u člověka na základě hodnot AUC.

Studie kancerogenity s krizotinibem nebyly prováděny.

Pro účely vyhodnocení vlivu na fertilitu nebyly prováděny na zvířatech žádné konkrétní studie s krizotinibem, nicméně na základě výsledků studií toxicity opakovaných dávek u potkanů se má za to, že krizotinib má potenciál ovlivnit reprodukční funkce a fertilitu u člověka. Nálezy pozorované v samčím pohlavním ústrojí zahrnovaly degeneraci pachytenních spermatocytů u potkanů, kterým bylo podáváno  $\geq 50$  mg/kg/den po dobu 28 dnů (přibližně 1,1násobek klinické expozice u člověka

podle AUC). Nálezky pozorované v samičím pohlavním ústrojí zahrnovaly nekrózu jednotlivých buněk ovariálních folikulů u potkanů, kterým bylo podáváno 500 mg/kg/den po dobu 3 dnů.

U březích samic potkanů a králíků nebyly prokázány teratogenní účinky krizotinibu. U potkanů se zvýšily postimplantační ztráty při dávce  $\geq 50$  mg/kg/den (přibližně 0,4násobek doporučené dávky u člověka podle AUC) a za nežádoucí účinek u potkanů při podávání 200mg/kg/den a u králíků při 60 mg/kg/den (přibližně 1,2násobek klinické expozice u člověka podle AUC) byla považována snížená tělesná hmotnost plodu.

U mláďat potkanů byla u rostoucích dlouhých kostí při dávce 150 mg/kg/den jednou denně po dobu 28 dnů (přibližně 3,3krát vyšší než klinická expozice u člověka podle AUC) pozorována snížená kostní tvorba. U mláďat nebyly hodnoceny jiné potenciální toxicity týkající se pediatrických pacientů.

Výsledky *in vitro* studie fototoxicity prokázaly, že krizotinib může mít fototoxický potenciál.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Obsah tobolek

koloidní bezvodý oxid křemičitý  
mikrokrytalická celulóza  
hydrogenfosforečnan vápenatý  
sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)  
magnesium-stearát.

#### Obal tobolek

želatina  
oxid titaničitý (E 171)  
červený oxid železitý (E 172)

#### Potisk

šelak  
propylenglykol  
hydroxid draselný  
černý oxid železitý (E 172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

4 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

HDPE lahvičky s polypropylenovým uzávěrem, obsahují 60 tvrdých tobolek.  
PVC blistr s fólií obsahující 10 tvrdých tobolek.

Krabička obsahuje 60 tvrdých tobolek

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

XALKORI 200 mg tvrdé tobolky

EU/1/12/793/001

EU/1/12/793/002

XALKORI 250 mg tvrdé tobolky

EU/1/12/793/003

EU/1/12/793/004

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 23. října 2012

Datum posledního prodloužení registrace: 16. července 2021

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Německo

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).
- **Další opatření k minimalizaci rizik**

MAH se musí dohodnout s příslušnými národními regulačními orgány na formátu a obsahu edukačního materiálu. Konečné znění edukačního materiálu má být v souladu se schválenou informací o přípravku.

MAH zajistí, aby všichni lékaři, u nichž se očekává, že budou přípravek Xalkori předepisovat, byli seznámeni s edukačním materiálem obsahujícím následující položky:

1. Souhrn údajů o přípravku a příbalovou informaci
2. Brožuru pro pacienta (text schválený CHMP)
3. Kartičku pro pacienta (text schválený CHMP)

Informační brožura pro pacienta má obsahovat následující důležité informace:

- Stručný úvod k léčbě krizotinibem a účelu nástrojů k minimalizaci rizik
- Informace o tom, jak se krizotinib užívá, včetně informací, jak postupovat v případě vynechání dávky
- Popis závažných nežádoucích účinků spojených s krizotinibem, včetně informací, jak se léčí a že je nutné okamžitě informovat lékaře, pokud se u pacienta rozvinou následující příznaky:
  - o Dýchací obtíže související s pneumonitidou/ILD
  - o Točení hlavy, mdloby, nepříjemný pocit na hrudi nebo nepravidelný srdeční rytmus související s bradykardií, prodloužením QT a srdečním selháním
  - o Abnormality v jaterních testech související s hepatotoxicitou
  - o Změny zraku, včetně návodu k vyhodnocení zrakových příznaků u pediatrické populace
  - o Poruchy funkce žaludku související s gastrointestinální perforací
- Důležitost informování lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka, pokud pacient užívá jakékoli jiné léky
- Informace, že se krizotinib nemá užívat v těhotenství a že je nutné během léčby používat spolehlivou antikoncepci (navíc k perorální antikoncepci).

Kartička pro pacienta má obsahovat důležité informace, kterým se věnuje Informační brožura pro pacienta. Odnímatelná kartička pacienta slouží k tomu, aby ji pacient ukázal zdravotnickým pracovníkům mimo ošetřující tým pacienta.

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**

**LAHVIČKA - ETIKETA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

XALKORI 200 mg tvrdé tobolky  
krizotinib

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 200 mg krizotinibu.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

60 tvrdých tobolek

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles

Belgie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/12/793/002

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

XALKORI 200 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**BLISTR - KRABIČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

XALKORI 200 mg tvrdé tobolky  
krizotinib

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 200 mg krizotinibu.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

60 tvrdých tobolek

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles

Belgie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/12/793/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

XALKORI 200 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTR**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

XALKORI 200 mg tvrdé tobolky  
krizotinib

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Europe MA EEIG (logo)

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**

**LAHVIČKA - ETIKETA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

XALKORI 250 mg tvrdé tobolky  
krizotinib

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 250 mg krizotinibu.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

60 tvrdých tobolek

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles

Belgie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/12/793/004

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

XALKORI 250 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**BLISTR - KRABIČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

XALKORI 250 mg tvrdé tobolky  
krizotinib

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 250 mg krizotinibu.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

60 tvrdých tobolek

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles

Belgie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/12/793/003

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

XALKORI 250 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTR**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

XALKORI 250 mg tvrdé tobolky  
krizotinib

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Europe MA EEIG (logo)

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

**XALKORI 200 mg tvrdé tobolky**  
**XALKORI 250 mg tvrdé tobolky**  
krizotinib

**Slova „Vy“, „Váš“, „Vám“ apod. se používají k označení jak dospělého pacienta, tak pečovatele dětského pacienta.**

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek XALKORI a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek XALKORI užívat
3. Jak se přípravek XALKORI užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek XALKORI uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek XALKORI a k čemu se používá**

Přípravek XALKORI je protinádorový lék obsahující léčivou látku krizotinib. Používá se k léčbě dospělých s plicním nádorem nazývaným nemalobuněčný karcinom plic (anglická zkratka je NSCLC), u kterého je přítomno specifické přeskupení nebo defekt v genu nazvaném kináza anaplastického lymfomu (ALK) nebo genu nazvaného ROS1.

Přípravek XALKORI Vám může být předepsán k počáteční léčbě, pokud je karcinom plic v pokročilé fázi.

Přípravek XALKORI Vám může být předepsán, pokud je onemocnění v pokročilé fázi a předchozí léčba nepomohla k zastavení nemoci.

Přípravek XALKORI může zpomalit nebo zastavit růst karcinomu plic. To může pomoci zmenšit nádory.

Přípravek XALKORI se používá k léčbě dětí a dospívajících (ve věku od 6 do 18 let) s nádorem nazývaným anaplastický velkobuněčný lymfom (ALCL) nebo s nádorem nazývaným zánětlivý myofibroblastický nádor (IMT), u kterého je přítomno specifické přeskupení nebo defekt v genu nazvaném kináza anaplastického lymfomu (ALK).

Přípravek XALKORI může být u dětí a dospívajících předepsán k léčbě ALCL, pokud předchozí léčba nepomohla k zastavení nemoci.

Přípravek XALKORI může být u dětí a dospívajících předepsán k léčbě IMT, pokud operace nepomohla k zastavení nemoci.

Tento přípravek Vám smí být podáván pouze pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s protinádorovou léčbou. Pokud máte jakékoli dotazy ohledně toho, jak léčivý přípravek účinkuje, nebo proč Vám byl tento lék předepsán, zeptejte se svého lékaře.

## 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek XALKORI užívat

### Neužívejte přípravek XALKORI

- jestliže jste alergický(á) na krizotinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6 „Co přípravek XALKORI obsahuje“).

### Upozornění a opatření

Před užitím přípravku XALKORI se poradte se svým lékařem.

- Jestliže máte středně těžké nebo těžké onemocnění jater.
- Jestliže máte nebo jste měl(a) jakékoli jiné plicní problémy. Některé plicní problémy se mohou zhoršit během léčby přípravkem XALKORI, protože přípravek XALKORI může vyvolat během léčby zápal plic. Příznaky jsou podobné příznakům karcinomu plic. Okamžitě sdělte svému lékaři, pokud máte jakékoli nové příznaky nebo pokud se zhorší stávající příznaky, včetně obtíží s dýcháním, dušnosti nebo kašle s hlenem nebo bez hlenu nebo horečky.
- Jestliže Vám bylo na základě elektrokardiografického vyšetření (EKG) sděleno, že máte abnormalitu srdečního rytmu, známou jako prodloužení QT intervalu.
- Jestliže máte sníženou srdeční frekvenci.
- Jestliže jste někdy měl(a) žaludeční nebo střevní problémy, jako je proděravění (perforace) žaludku nebo střeva, trpíte onemocněním, které způsobuje nitrobrášni zánět (divertikulitida), nebo máte nádorové onemocnění, které se rozšířilo uvnitř břicha (metastázy).
- Jestliže máte poruchy zraku (vidění záblesků světla, rozmazané vidění a dvojité vidění).
- Jestliže máte těžkou poruchu funkce ledvin.
- Jestliže jste současně léčen(a) některým z léků uvedených v bodě „Další léčivé přípravky a přípravek XALKORI“.

Pokud se na Vás vztahuje kterýkoli z výše uvedených stavů, informujte svého lékaře.

Okamžitě se obraťte na svého lékaře, pokud se u Vás po užití přípravku XALKORI projeví následující obtíže:

- silná bolest žaludku nebo břicha, horečka, zimnice, dušnost, rychlý puls, částečná nebo úplná ztráta zraku (na jednom nebo obou očích) nebo změny ve způsobu vyprazdňování stolice.

Většina dostupných informací je k dispozici od dospělých pacientů se specifickým histologickým typem ALK-pozitivního nebo ROS1-pozitivního NSCLC (adenokarcinom). Pro jiné histologické typy jsou údaje omezené.

### Děti a dospívající

Indikace pro nemalobuněčný karcinom plic nezahrnuje děti a dospívající. Nepodávejte tento přípravek dětem mladším 6 let s ALK-pozitivním ALCL nebo ALK-pozitivním IMT. U dětí a dospívajících je třeba před předepsáním přípravku XALKORI vyhodnotit jejich schopnost polykat tablety vcelku. Přípravek XALKORI se má dětem a dospívajícím podávat pod dohledem dospělé osoby.

### Další léčivé přípravky a přípravek XALKORI

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, včetně rostlinných přípravků a léků dostupných bez lékařského předpisu.

Zejména následující přípravky mohou zvýšit riziko nežádoucích účinků přípravku XALKORI:

- Klarithromycin, telithromycin, erythromycin, antibiotika používaná k léčbě bakteriálních infekcí.

- Ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, používané k léčbě plísňových infekcí.
- Atazanavir, ritonavir, kobicistat, používané k léčbě HIV infekcí/AIDS.

Následující léky mohou snížit účinek přípravku XALKORI:

- Fenytoin, karbamazepin nebo fenobarbital, antiepileptika používaná k léčbě epileptických záchvatů a křečí.
- Rifabutin, rifampicin, používané k léčbě tuberkulózy.
- Třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), rostlinný přípravek k léčbě deprese.

Přípravek XALKORI může zvýšit nežádoucí účinky spojené s následujícími léky:

- Alfentanil a jiná rychle účinkující opioidní analgetika jako je fentanyl (léky proti bolesti používané při chirurgických zákrocích).
- Chinidin, digoxin, disopyramid, amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid, verapamil, diltiazem používané při problémech se srdečním rytmem.
- Přípravky používané k léčbě vysokého krevního tlaku, tzv. betablokátory, například atenolol, propranolol, labetalol.
- Pimozid, používaný k léčbě duševních chorob.
- Metformin, používaný k léčbě cukrovky.
- Prokainamid, používaný k léčbě nepravidelného srdečního rytmu.
- Cisaprid, používaný k léčbě žaludečních problémů.
- Cyklosporin, sirolimus a takrolimus používané u pacientů po transplantaci.
- Ergotaminové alkaloidy (např. ergotamin, dihydroergotamin), používané k léčbě migrény.
- Dabigatran, antikoagulum používané ke zpomalení srážení krve.
- Kolchicin, používaný k léčbě dny.
- Pravastatin, používaný ke snížení hladin cholesterolu.
- Klonidin, guanfacin, používané k léčbě vysokého krevního tlaku.
- Meflochin, používaný k prevenci malárie.
- Pilocarpin, používaný k léčbě zeleného zákalu (glaukomu), (závažné oční onemocnění).
- Anticholinesterázy, používané k obnově funkce svalů.
- Antipsychotika, používaná k léčbě duševních chorob.
- Moxifloxacin, používaný k léčbě bakteriálních infekcí.
- Methadon, používaný k léčbě bolesti a k léčbě závislosti na opioidních analgetících.
- Bupropion, používaný k léčbě deprese a k odvykání kouření.
- Efavirenz, raltegravir, používané při infekci HIV.
- Irinotekan, přípravek užívaný při chemoterapii k léčbě nádoru tlustého střeva a konečníku.
- Morfin, používaný k léčbě akutní a nádorové bolesti.
- Naloxon, používaný k léčbě závislosti a k odvykání od opioidů.

Těchto léků *je třeba se vyvarovat* během léčby přípravkem XALKORI.

### **Perorální antikoncepce**

Perorální antikoncepce (tablety proti početí užívané ústy) může být neúčinná, pokud je užívána během léčby přípravkem XALKORI.

### **Přípravek XALKORI s jídlem a pitím**

Přípravek XALKORI můžete užívat s jídlem nebo bez jídla, ovšem během léčby přípravkem XALKORI byste se měl(a) vyhnout pití grapefruitové šťávy nebo jedení grapefruitu, protože může změnit množství přípravku XALKORI ve Vašem těle.

### **Ochrana před sluncem**

Vyhýbejte se delšímu pobytu na slunci. Přípravek XALKORI může způsobit citlivost kůže vůči slunečnímu záření (fotosenzitivitu) a můžete se snadněji spálit. Měl(a) byste nosit ochranné oblečení a/nebo používat opalovací krém ke zvýšení ochrany kůže před spálením ve chvílích, které musíte během léčby přípravkem XALKORI trávit na slunci.

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná, můžete otěhotnět nebo kojíte, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi, než začnete tento přípravek užívat.

Doporučuje se, aby se během léčby přípravkem XALKORI ženy vyhnuly otěhotnění a muži nepočali dítě, protože tento přípravek může dítě poškodit. Pokud je jakákoliv pravděpodobnost, že osoba užívající tento přípravek může otěhotnět nebo počít dítě, je nutné během léčby a nejméně 90 dnů po ukončení léčby používat spolehlivou antikoncepci, protože perorální antikoncepce může být při užívání přípravku XALKORI neúčinná.

Během léčby přípravkem XALKORI nekojte. Přípravek XALKORI může poškodit kojené dítě.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Věnujte zvláštní pozornost řízení a obsluze strojů, protože při užívání přípravku XALKORI se mohou objevit poruchy vidění, závratě a únava.

### **XALKORI obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v 200mg nebo 250mg tobole, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **3. Jak se přípravek XALKORI užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

- Doporučená dávka přípravku pro dospělé s NSCLC je jedna tableta 250 mg užívaná perorálně (ústy) dvakrát denně (celkové množství 500 mg).
- Doporučená dávka přípravku pro děti a dospívající s ALK-pozitivním ALCL nebo ALK-pozitivním IMT je 280 mg/m<sup>2</sup> perorálně dvakrát denně. Doporučenou dávku přípravku vypočte lékař dítěte na základě plochy povrchu těla (BSA) dítěte. Maximální denní dávka u dětí a dospívajících nesmí překročit 1000 mg. Přípravek XALKORI se má podávat pod dohledem dospělé osoby.
- Užívejte jednu doporučenou dávku ráno a jednu doporučenou dávku večer.
- Užívejte tablety každý den ve stejnou dobu.
- Tablety můžete užívat s jídlem nebo bez jídla, vždy se vyhněte grapefruitu.
- Tablety polykejte celé. Tablety nedrťte, nerozpouštějte a ani je neotvírejte.

Je-li to nezbytné, lékař se může rozhodnout, že Vám sníží dávku užívanou perorálně. Pokud nedokážete snášet dávku přípravku XALKORI, lékař se může rozhodnout, že léčbu přípravkem XALKORI trvale ukončí.

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku XALKORI, než jste měl(a)**

Pokud náhodně užijete příliš mnoho tobolek, informujte o tom ihned svého lékaře nebo lékárníka. Budete možná potřebovat lékařskou péči.

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek XALKORI**

Jak postupovat v případě, že si zapomenete vzít tabletu, závisí na tom, jak dlouho zbývá do příští dávky.

- Pokud je příští dávka za **6 hodin nebo více**, užívejte vynechanou tabletu co nejdříve, jakmile si to uvědomíte. Příští tabletu užívejte v obvyklou dobu.
- Pokud je příští dávka za **méně než 6 hodin**, neužívejte vynechanou tabletu. Příští tabletu užívejte v obvyklou dobu.

Při příští návštěvě informujte lékaře o vynechané dávce.

Nezdvojnásobujte následující dávku (dvě tobolky najednou), abyste nahradil(a) vynechanou tobolku.

Pokud po užití dávky přípravku XALKORI zvracíte, neužívejte dávku navíc; a příští dávku užijte v obvyklou dobu.

#### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek XALKORI**

Je důležité užívat přípravek XALKORI každý den, tak dlouho, jak Vám předepsal lékař. Pokud nejste schopni (schopna) užívat přípravek tak, jak Vám lékař předepsal, nebo máte pocit, že ho již nepotřebujete, obraťte se ihned na svého lékaře.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

#### **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Přestože u dětí a dospívajících s ALCL nebo IMT nebyly pozorovány všechny nežádoucí účinky zjištěné u dospělých s NSCLC, je třeba u dětí a dospívajících s ALCL nebo IMT brát v úvahu stejné nežádoucí účinky jako u dospělých pacientů s karcinomem plic.

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné. Musíte okamžitě informovat svého lékaře, pokud se u Vás objeví kterýkoliv z následujících závažných nežádoucích účinků (viz rovněž bod 2 „Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek XALKORI užívat“):

- **Selhání jater**  
Okamžitě informujte svého lékaře, pokud se cítíte více unaven(a) než obvykle, kůže a bělmo očí se Vám zbarví do žluta, máte tmavou nebo hnědě zbarvenou moč (barva čaje), objeví se pocit na zvracení, zvracení nebo ztráta chuti k jídlu, bolest v pravé horní oblasti břicha, objeví se svědění nebo se Vám tvoří modřiny snáze než obvykle. Lékař Vám může provést krevní testy kvůli kontrole funkce jater, a pokud nebudou v pořádku, může se rozhodnout, že Vám sníží dávku přípravku XALKORI nebo ukončí Vaši léčbu.
- **Zápal plic**  
Informujte okamžitě svého lékaře, pokud zaznamenáte obtíže s dýcháním, zejména spojené s kašlem a horečkou.
- **Snížení počtu bílých krvinek (včetně neutrofilů)**  
Informujte okamžitě svého lékaře, pokud máte horečku nebo infekci. Lékař Vám udělá krevní testy, a pokud nebudou v pořádku, může se rozhodnout, že Vám sníží dávku přípravku XALKORI.
- **Točení hlavy, mdloby nebo nepříjemný pocit na hrudi**  
Informujte okamžitě svého lékaře, pokud zaznamenáte tyto příznaky, které mohou být známkou změn v elektrické aktivitě srdce (pozorovatelné na elektrokardiogramu) nebo známkou abnormálního rytmu srdce. Lékař Vám natočí elektrokardiogram (EKG), aby zkontroloval, že během léčby přípravkem XALKORI nenastaly žádné problémy s Vaším srdcem..

- **Částečná nebo úplná ztráta zraku na jednom nebo obou očích**  
Okamžitě informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte jakékoli nové problémy se zrakem, ztrátu zraku, např. potíže s viděním na jedno nebo obě oči. Lékař může rozhodnout o pozastavení nebo trvalém ukončení léčby přípravkem XALKORI a odeslat Vás k očnímu lékaři.

U dětí a dospívajících užívajících přípravek XALKORI k léčbě ALK-pozitivního ALCL nebo ALK-pozitivního IMT: Lékař by Vás měl odeslat k očnímu lékaři před zahájením léčby přípravkem XALKORI a do 1 měsíce po zahájení léčby přípravkem XALKORI, aby zkontroloval, zda nemáte problémy se zrakem. Během léčby přípravkem XALKORI byste měl(a) podstupovat oční vyšetření každé 3 měsíce a v případě jakýchkoli nových problémů se zrakem častěji.

- **Těžké žaludeční a střevní (gastrointestinální) problémy u dětí a dospívajících s ALK-pozitivním ALCL nebo ALK-pozitivním IMT**  
Přípravek XALKORI může vyvolat těžký průjem, pocit na zvracení nebo zvracení. Informujte okamžitě svého lékaře, pokud se během léčby přípravkem XALKORI objeví problémy s polykáním, zvracení nebo průjem. Lékař může případně podat přípravky k prevenci nebo léčbě průjmu, pocitu na zvracení a zvracení. Lékař může doporučit pít více tekutin nebo může předepsat přípravky k doplnění elektrolytů nebo jiný druh výživových doplňků, pokud se objeví těžké příznaky.

Další nežádoucí účinky přípravku XALKORI u dospělých s NSCLC mohou zahrnovat:

*Velmi časté nežádoucí účinky* (mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů)

- Poruchy vidění (vidění záblesků světla, rozmazané vidění, citlivost na světlo, zákalky nebo dvojité vidění, často začínající brzy po zahájení léčby přípravkem XALKORI).
- Žaludeční nevolnost včetně zvracení, průjmu, pocitu na zvracení.
- Edém (přebytek tekutiny v tělesné tkáni způsobující otok rukou a nohou).
- Zácpa.
- Abnormality v jaterních testech.
- Snížená chuť k jídlu.
- Únava.
- Závrať.
- Neuropatie (pocity necitlivosti nebo mravenčení v kloubech nebo končetinách).
- Změna chuti.
- Bolest břicha.
- Snížení počtu červených krvinek (anemie).
- Kožní vyrážka.
- Snížení tepové frekvence.

*Časté nežádoucí účinky* (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů)

- Zažívací potíže.
- Zvýšená hladina kreatininu v krvi (může značit, že ledviny nepracují správně).
- Zvýšená hladina enzymu alkalická fosfatáza v krvi (ukazatel špatné funkce nebo poranění orgánů, zejména jater, slinivky břišní, kostí, štítné žlázy nebo žlučníku).
- Hypofosfatemie (nízké hladiny fosfátů v krvi, které mohou způsobovat zmatenost nebo svalovou slabost).
- Uzavřený váček s tekutinou v ledvinách (ledvinné cysty).
- Mdloby.
- Zánět jícnu.
- Snížení hladiny testosteronu, mužského pohlavního hormonu.
- Srdeční selhání.

*Méně časté nežádoucí účinky* (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů)

- Proděravění (perforace) stěny žaludku nebo střeva.
- Citlivost na sluneční světlo (fotosenzitivita).
- Zvýšené hladiny v krevních testech, kterými se kontroluje poškození svalů (vysoké hladiny kreatinfosfokinázy).

**Další nežádoucí účinky přípravku XALKORI u dětí a dospívajících s ALK-positivním ALCL nebo s ALK-positivním IMT mohou zahrnovat:**

*Velmi časté nežádoucí účinky* (mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů)

- Abnormality v jaterních testech.
- Poruchy vidění (vidění záblesků světla, rozmazané vidění, citlivost na světlo, zákalky nebo dvojitě vidění, často začínající brzy po zahájení léčby přípravkem XALKORI).
- Bolest břicha.
- Zvýšená hladina kreatininu v krvi (může značit, že ledviny nepracují správně).
- Anemie (snížení počtu červených krvinek).
- Nízký počet krevních destiček v krevních testech (může zvýšit riziko krvácení a tvorby modřin).
- Únava.
- Snížená chuť k jídlu.
- Zácpa.
- Edém (přebytek tekutiny v tělesné tkáni způsobující otok rukou a nohou).
- Zvýšená hladina enzymu alkalická fosfatáza v krvi (ukazatel špatné funkce nebo poranění orgánů, zejména jater, slinivky břišní, kostí, štítné žlázy nebo žlučníku).
- Neuropatie (pocity necitlivosti nebo mravenčení v kloubech nebo končetinách).
- Závrať.
- Zažívací potíže.
- Změna chuti.
- Hypofosfatemie (nízké hladiny fosfátů v krvi, které mohou způsobovat zmatenost nebo svalovou slabost).

*Časté nežádoucí účinky* (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů)

- Kožní vyrážka.
- Zánět jícnu.

**Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

**5. Jak přípravek XALKORI uchovávat**

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na lahvičce nebo fólii blistru a krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.
- Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že obal je poškozený nebo vykazuje známky porušení.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek XALKORI obsahuje

- Léčivou látkou je krizotinib.  
XALKORI 200 mg: jedna tobolka obsahuje 200 mg krizotinibu  
XALKORI 250 mg: jedna tobolka obsahuje 250 mg krizotinibu
- Dalšími složkami jsou (viz také bod 2 „XALKORI obsahuje sodík“):  
*Obsah tobolky:* koloidní bezvodý oxid křemičitý, mikrokrystalická celulóza, hydrogenfosforečnan vápenatý, sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A), magnesium-stearát.  
*Tělo a víčko tobolky:* želatina, oxid titaničitý (E 171) a červený oxid železitý (E 172).  
*Potiskový inkoust:* šelak, propylenglykol, hydroxid draselný a černý oxid železitý (E 172).

### Jak přípravek XALKORI vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek XALKORI 200 mg je dodáván jako tvrdé želatinové tobolky s růžovým víčkem a bílým tělem, s černým potiskem “Pfizer” na víčku a “CRZ 200” na těle tobolky.

Přípravek XALKORI 250 mg je dodáván jako tvrdé želatinové tobolky s růžovým víčkem a tělem, s černým potiskem “Pfizer” na víčku a “CRZ 250” na těle tobolky.

Je dostupný v blistrech v balení obsahujícím 60 tvrdých tobolek a v plastových lahvičkách obsahujících 60 tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### Držitel rozhodnutí o registraci

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgie

### Výrobce

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique//Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Lietuva**  
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel: +370 52 51 4000

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел: +359 2 970 4333

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36-1-488-37-00

**Česká republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420 283 004 111

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 21344610

**Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

**Deutschland**

PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel.: +372 666 7500

**Ελλάδα**

Pfizer Ελλάς A.E.  
Τηλ.: +30 210 6785 800

**España**

Pfizer, S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Κύπρος**

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)  
Τηλ: +357 22 817690

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel: +371 670 35 775

**Nederland**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0) 800 63 34 636

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 5500

**România**

Pfizer Romania S.R.L.  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 43 00 40

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>