

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

XALKORI 200 mg tvrdé tobolky
XALKORI 250 mg tvrdé tobolky

XALKORI 20 mg granule v tobolce k otevření
XALKORI 50 mg granule v tobolce k otevření
XALKORI 150 mg granule v tobolce k otevření

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.

XALKORI 20 mg granule v tobolce k otevření

Jedna tobolka obsahuje 20 mg krizotinibu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tobolka k otevření obsahuje 6 mg sacharózy.

XALKORI 50 mg granule v tobolce k otevření

Jedna tobolka obsahuje 50 mg krizotinibu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tobolka k otevření obsahuje 14 mg sacharózy.

XALKORI 150 mg granule v tobolce k otevření

Jedna tobolka obsahuje 150 mg krizotinibu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tobolka k otevření obsahuje 43 mg sacharózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

XALKORI 200 mg tvrdé tobolky

Tvrdá želatinová neprůhledná tobolka bílé a růžové barvy, s potiskem „Pfizer“ na víčku a označením „CRZ 200“ na těle tobolky.

XALKORI 250 mg tvrdé tobolky

Tvrdá želatinová neprůhledná tobolka růžové barvy, s potiskem „Pfizer“ na víčku a označením „CRZ 250“ na těle tobolky.

Granule v tobolce k otevření.

Granule jsou bílé až téměř bílé a jsou obsaženy v neprůhledné tvrdé tobolce.

XALKORI 20 mg granule v tobolce k otevření

Světle modré víčko s černým potiskem „Pfizer“ a bílé tělo s černým potiskem „CRZ 20“.

XALKORI 50 mg granule v tobolce k otevření

Šedé víčko s černým potiskem „Pfizer“ a světle šedé tělo s černým potiskem „CRZ 50“.

XALKORI 150 mg granule v tobolce k otevření

Světle modré víčko s černým potiskem „Pfizer“ a světle modré tělo s černým potiskem „CRZ 150“.

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 ≥ 1 až < 18 let) s relabujícím nebo refrakterním systémovým anaplastickým velkobuněčným lymfomem (ALCL) pozitivním na kinázu anaplastického lymfomu (ALK)
- léčba pediatrických pacientů (ve věku ≥ 1 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.

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

Doporučená zahajovací dávka krizotinibu u pediatrických pacientů se stanovuje podle plochy povrchu těla (body surface area, BSA). Doporučené dávkování krizotinibu u pediatrických pacientů s ALCL nebo IMT je 280 mg/m² perorálně dvakrát denně až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Doporučené dávkování pro pediatrické pacienty s BSA $\geq 1,34 \text{ m}^2$ je uvedeno v tabulce 1. V případě potřeby získejte požadovanou dávku kombinací tobolek krizotinibu v různých silách.

Tabulka 1. Pediatrickí pacienti s plochou povrchu těla (BSA) $\geq 1,34 \text{ m}^2$: doporučené zahajovací dávkování tobolek krizotinibu*

Plocha povrchu těla (BSA)**	Dávka (dvakrát denně)	Celková denní dávka
1,34–1,51 m^2	400 mg (2 × 200mg tobolka)	800 mg
1,52–1,69 m^2	450 mg (1 × 200mg tobolka + 1 × 250mg tobolka)	900 mg
$\geq 1,70 \text{ m}^2$	500 mg (2 × 250mg tobolka)	1000 mg

* Znamená tvrdé tobolky XALKORI 200 mg a 250 mg.

** Pro pediatrické pacienty s BSA $< 1,34 \text{ m}^2$ viz tabulka 2.

Pro pediatrické pacienty s BSA $< 1,34 \text{ m}^2$ se má použít přípravek XALKORI ve formě granulí v tobolce k otevření. Doporučené dávkování pro pediatrické pacienty s BSA $< 1,34 \text{ m}^2$ je uvedeno v tabulce 2.

Granule jsou uzavřeny v tobolce ve 3 silách dávky: 20 mg, 50 mg a 150 mg krizotinibu. V případě potřeby získejte požadovanou dávku kombinací tobolek krizotinibu v tobolce k otevření v různých silách. Na jednu dávku nebude potřeba více než 4 tobolky (viz tabulka 2).

Tabulka 2. Pediatrickí pacienti s plochou povrchu těla (BSA) 0,38 m^2 až 1,33 m^2 : doporučené zahajovací dávkování granulí krizotinibu*

Plocha povrchu těla (BSA)**	Dávka (dvakrát denně)	Celková denní dávka
0,38 až 0,46 m^2	120 mg (1 × 20 mg + 2 × 50 mg)	240 mg
0,47 až 0,51 m^2	140 mg (2 × 20 mg + 2 × 50 mg)	280 mg
0,52 až 0,61 m^2	150 mg (1 × 150 mg)	300 mg
0,62 až 0,80 m^2	200 mg (1 × 50 mg + 1 × 150 mg)	400 mg
0,81 až 0,97 m^2	250 mg (2 × 50 mg + 1 × 150 mg)	500 mg
0,98 až 1,16 m^2	300 mg (2 × 150 mg)	600 mg
1,17 až 1,33 m^2	350 mg (1 × 50 mg + 2 × 150 mg)	700 mg

* Znamená granule krizotinibu v tobolce k otevření 20 mg, 50 mg a 150 mg.

** Doporučené dávkování pro pacienty s plochou povrchu těla (BSA) menší než 0,38 m^2 nebylo stanoveno. Pro pediatrické pacienty s BSA $\geq 1,34 \text{ m}^2$ viz tabulka 1.

Pediatrickým pacientům podávejte krizotinib pod dohledem dospělé osoby.

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 aminotransferázy, zvracení a nauzea nejčastějšími nežádoucími účinky ($\geq 3 \%$) spojenými s přerušением léčby. Nejčastějšími nežádoucími účinky ($\geq 3 \%$) spojenými se snížením dávky, byly zvýšené aminotransferázy 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 3 a 4. U pacientů léčených nižší dávkou krizotinibu než 250 mg dvakrát denně postupujte podle pokynů pro snižování dávek uvedených v tabulkách 3 a 4.

Tabulka 3. Dospělí pacienti: úprava dávky přípravku XALKORI - hematologické toxicity^{a,b}

Stupeň dle CTCAE ^c	Léčba přípravkem XALKORI
Stupeň 3	Pozastavit, dokud nedojde ke zmírnění na stupeň ≤ 2 , poté pokračovat ve stejném dávkování
Stupeň 4	Pozastavit, dokud nedojde ke zmírnění na stupeň ≤ 2 , poté pokračovat při následné nižší dávce ^{d,e}

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 také 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 ≤ 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 4. Dospělí pacienti: úprava dávky přípravku XALKORI - nehematologické toxicity

Stupeň dle CTCAE ^a	Léčba přípravkem XALKORI
Stupeň 3 nebo 4 zvýšení alaninaminotransferázy (ALT) nebo aspartátaminotransferázy (AST) se stupněm ≤ 1 celkového bilirubinu	Pozastavit, dokud nedojde ke zmírnění na stupeň ≤ 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 ^{b,c}
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 (ILD) / pneumonitidy	Pozastavit v případě podezření na ILD/pneumonitidu a trvale vysadit, je-li diagnostikována ILD/pneumonitida související s léčbou ^d
Stupeň 3 prodloužení QTc	Pozastavit, dokud nedojde ke zmírnění na stupeň ≤ 1 , provést kontrolu a popřípadě upravit elektrolyty, poté pokračovat při následné nižší dávce ^{b,c}
Stupeň 4 prodloužení QTc	Trvale vysadit
Stupeň 2,3 bradykardie ^{d,e} Symptomatická, může být závažná nebo ze zdravotního hlediska významná, indikovaná lékařská intervence	Pozastavit, dokud nedojde ke zmírnění na stupeň ≤ 1 nebo k dosažení tepové frekvence 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

Stupeň dle CTCAE ^a	Léčba přípravkem XALKORI
	léku upravena, pokračujte v podávání s předchozí dávkou, jakmile dojde ke zmírnění na stupeň ≤ 1 nebo k dosažení tepové frekvence 60 a více. Jestliže není zjištěn žádný souběžně podávaný léčivý přípravek, který přispívá k bradykardii, nebo není léčba takovými léčivými přípravky ukončena nebo není upraveno jejich dávkování, pokračujte se sníženým dávkováním ^c , jakmile dojde ke zmírnění na stupeň ≤ 1 nebo k dosažení tepové frekvence 60 a více.
Stupeň 4 bradykardie ^{d,e,f} 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 ^c , jakmile dojde ke zmírnění na stupeň ≤ 1 nebo k dosažení tepové frekvence 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 pediatrických pacientů léčených doporučenou zahajovací dávkou, dávka přípravku XALKORI pro pediatrické pacienty s BSA ≥ 1,34 m² se sníží tak, jak je uvedeno v tabulce 5.

Tabulka 5. Pediatrickí pacienti s plochou povrchu těla (BSA) ≥ 1,34 m²: doporučené snížení dávky tobolek* přípravku XALKORI

Plocha povrchu těla (BSA) ^{**}	První snížení dávky		Druhé snížení dávky ^{***}	
	Dávka (dvakrát denně*)	Celková denní dávka	Dávka (dvakrát denně*)	Celková denní dávka
1,34–1,69 m ²	250 mg	500 mg	200 mg	400 mg
≥ 1,70 m ²	400 mg	800 mg	250 mg	500 mg

* Znamená tvrdé tobolky XALKORI 200 mg a 250 mg.

** Pro pediatrické pacienty s BSA < 1,34 m² viz tabulka 6.

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

Je-li snížení dávky nezbytné u pediatrických pacientů léčených doporučenou zahajovací dávkou, dávka přípravku XALKORI pro pediatrické pacienty s BSA < 1,34 m² se sníží tak, jak je uvedeno v tabulce 6.

Tabulka 6. Pediatričtí pacienti s plochou povrchu těla (BSA) 0,38 m² až 1,33 m²: doporučené snížení dávky granulí * přípravku XALKORI

Plocha povrchu těla (BSA) **	První snížení dávky		Druhé snížení dávky ***	
	Dávka (dvakrát denně)	Celková denní dávka	Dávka (dvakrát denně)	Celková denní dávka
0,38 až 0,46 m ²	90 mg (2 × 20 mg + 1 × 50 mg)	180 mg	70 mg (1 × 20 mg + 1 × 50 mg)	140 mg
0,47 až 0,51 m ²	100 mg (2 × 50 mg)	200 mg	80 mg (4 × 20 mg)	160 mg
0,52 až 0,61 m ²	120 mg (1 × 20 mg + 2 × 50 mg)	240 mg	90 mg (2 × 20 mg + 1 × 50 mg)	180 mg
0,62 až 0,80 m ²	150 mg (1 × 150 mg)	300 mg	120 mg (1 × 20 mg + 2 × 50 mg)	240 mg
0,81 až 0,97 m ²	200 mg (1 × 50 mg + 1 × 150 mg)	400 mg	150 mg (1 × 150 mg)	300 mg
0,98 až 1,16 m ²	220 mg (1 × 20 mg + 1 × 50 mg + 1 × 150 mg)	440 mg	170 mg (1 × 20 mg + 1 × 150 mg)	340 mg
1,17 až 1,33 m ²	250 mg (2 × 50 mg + 1 × 150 mg)	500 mg	200 mg (1 × 50 mg + 1 × 150 mg)	400 mg

* Znamená granule krizotinibu v tobolce k otevření o síle 20 mg, 50 mg a 150 mg.

** Pro pediatrické pacienty s BSA ≥ 1,34 m² viz tabulka 5.

*** 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 7, z důvodu nehematologických nežádoucích účinků pak v tabulce 8.

Tabulka 7. Pediatričtí pacienti: úprava dávkování přípravku XALKORI z důvodu hematologických nežádoucích účinků

Stupeň dle CTCAE ^a	Dávkování přípravku XALKORI
Absolutní počet neutrofilů (ANC)	
Stupeň 4 snížení počtu neutrofilů	První výskyt: Pozastavit, dokud nedojde ke zmírnění na stupeň ≤ 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 ≤ 2 , poté pokračovat při následném nižším dávkování. ^b
Počet trombocytů	
Stupeň 3 snížení počtu trombocytů (se současným krvácením)	Pozastavit, dokud nedojde ke zmírnění na stupeň ≤ 2 , poté pokračovat ve stejném dávkování.
Stupeň 4 snížení počtu trombocytů	Pozastavit, dokud nedojde ke zmírnění na stupeň ≤ 2 , poté pokračovat při následném nižším dávkování. Trvale vysadit z důvodu rekurence.
Anemie	
Stupeň 3	Pozastavit, dokud nedojde ke zmírnění na stupeň ≤ 2 , poté pokračovat ve stejném dávkování.
Stupeň 4	Pozastavit, dokud nedojde ke zmírnění na stupeň ≤ 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 v tabulkách 5 a 6 uvedeno jinak.

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 8. Pediatričtí pacienti: úprava dávkování přípravku XALKORI z důvodu nehematologických nežádoucích účinků

Stupeň dle CTCAE ^a	Dávkování přípravku XALKORI
Stupeň 3 nebo 4 zvýšení ALT nebo AST se stupněm ≤ 1 celkového bilirubinu	Pozastavit, dokud nedojde ke zmírnění na stupeň ≤ 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.

Stupeň dle CTCAE^a	Dávkování přípravku XALKORI
Stupeň 2, 3 bradykardie ^b 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 ^{b,c} 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 5 ^c , 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. ^d
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. ^d
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. ^d
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 v tabulkách 5 a 6 uvedeno jinak.

Porucha funkce jater

Krizotinib je rozsáhle metabolizován v játrech. Léčba krizotinibem má být u pacientů s poruchou funkce jater použita s opatrností (viz tabulky 4 a 8 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 hranice normálních hodnot) 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 dle Childa a Pughu 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 snížená dávka dle BSA, jak je uvedeno v tabulkách 5 a 6). Doporučená zahajovací dávka krizotinibu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (jakákoli AST a celkový bilirubin $> 3 \times \text{ULN}$) je druhá snížená dávka dle BSA, jak je uvedeno v tabulkách 5 a 6.

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 tabulkách 5 a 6. Dávka může být zvýšena na první snížení dávky dle BSA, jak je uvedeno v tabulkách 5 a 6, 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 (viz body 4.8 a 5.1). 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.

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek XALKORI se může užívat po jídle nebo na lačno. Granule přípravku XALKORI se nemají

sypat na jídlo. Grapefruit nebo grapefruitová šťáva mohou zvýšit plazmatickou koncentraci krizotinibu, proto je třeba se jím 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 plánované dávky, v takovém případě pacient vynechanou dávku užít nesmí. Pacienti nesmí užívat 2 dávky najednou jako náhradu za vynechanou dávku.

XALKORI 200 mg a 250 mg tvrdé tobolky

Tvrdé tobolky přípravku XALKORI 200 mg a 250 mg se mají spolknout celé, nejlépe zapít sklenicí vody, a nesmí se drtit, rozpouštět nebo otvírat.

XALKORI granule v tobolce k otevření

Granule v tobolce k otevření se nesmějí žvýkat, drtit ani sypat na jídlo. Víčko a tělo tobolky se nesmí polykat, ale musí se opatrně otevřít následujícím způsobem:

- Tobolka se drží tak, aby nápis „Pfizer“ byl nahoře, a na tobolku se poklepe, aby se zajistilo, že všechny granule jsou ve spodní polovině tobolky.
- Spodní část tobolky se jemně stiskne.
- Horní a spodní část tobolky se otočí opačným směrem a jejich oddělením se tobolka otevře.
- Po otevření tobolky lze granule podat dvěma způsoby:
 1. Vyprázdněním obsahu přímo do úst pacienta; NEBO
 2. Vyprázdněním obsahu do suché pomůcky pro perorální podávání poskytnuté spotřebitelem (např. lžice, kelímek na léky). Granule se pak podají do úst pacienta pomocí pomůcky pro podávání.
- Ať už se použije jakýkoli způsob, je nutno na tobolku poklepat, aby se zajistilo, že budou podány všechny granule.

Pokud nelze celou předepsanou dávku granulí v tobolce k otevření užít najednou, granule v tobolce k otevření se budou podávat po částech, dokud nebude podána celá předepsaná dávka. Ihned po podání každé části je nutno podat dostatečné množství vody, aby se zajistilo spolknutí veškerého léčivého přípravku. Po spolknutí léčivého přípravku lze požit jiné tekutiny nebo potraviny (s výjimkou případů uvedených v bodě 4.5, *Látky, které mohou zvyšovat plazmatickou koncentraci krizotinibu*).

Podrobné piktogramy o způsobu podávání granulí v tobolce k otevření jsou uvedeny v příbalové informaci.

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 aminotransferáz, viz bod 4.2.

Intersticiální plicní onemocnění/pneumonitida

U pacientů léčených krizotinibem se může vyskytnout těžké, život ohrožující nebo fatální 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 intervalu QT

V klinických studiích bylo u pacientů léčených krizotinibem pozorováno prodloužení intervalu QTc (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 intervalu QTc v anamnéze nebo mají k prodloužení intervalu QTc predispozice a kteří užívají antiarytmika nebo jiné léčivé přípravky, o nichž je známo, že prodlužují interval QT, 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 elektrolytů 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 elektrolyty především na začátku léčby v případě zvracení, průjmu, 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 (3 %) byla hlášena 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 8).

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 interval QT, a/nebo antiarytmiky (viz bod 4.4 Prodloužení intervalu QT, 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 (NSCLC)

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).

XALKORI 200 mg a 250 mg tvrdé tobolky

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“.

XALKORI granule v tobolce k otevření

Sacharóza v potravě

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo se sacharózo-izomaltázovou deficiencí nemají tento přípravek užívat.

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

Studie interakcí s jinými léčivými přípravky byly provedeny u dospělých osob.

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 jednorázové 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 samotně.

Současné podání opakovaných dávek krizotinibu (250 mg jednou denně) s opakovanými dávkami itraconazolu (200 mg jednou denně), silným inhibitorem CYP3A vedlo ke zvýšení rovnovážných hodnot AUC_{tau} a C_{max} krizotinibu, které byly přibližně 1,6násobek, respektive 1,3násobek hodnot, které byly zaznamenány, pokud byl krizotinib podáván samotně.

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

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

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

Látky, které mohou snižovat plazmatickou koncentraci krizotinibu

Současné podání opakovaných dávek krizotinibu (250 mg dvakrát denně) s opakovanými dávkami rifampicinu (600 mg jednou denně), silného induktoru CYP3A4, vedlo k 84% respektive 7% snížení rovnovážných hodnot AUC_{tau} a C_{max} v porovnání s hodnotami při podávání krizotinibu 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 krizotinibem vyhnout (viz bod 4.4).

Současné podávání s léčivými přípravky, které zvyšují pH v žaludku

Rozpustnost krizotinibu ve vodě závisí na pH, přičemž nízké (kyselé) pH vede k vyšší rozpustnosti.

XALKORI 200 mg a 250 mg tvrdé tobolky

Podání jednorázové dávky tobolek s 250 mg krizotinibu po léčbě esomeprazolem v dávce 40 mg jednou denně po dobu 5 dnů vedlo k přibližně 10% snížení celkové expozice krizotinibu (AUC_{inf}) a nevedlo k žádné změně maximální expozice (C_{max}); rozsah změny celkové expozice krizotinibu nebyl považován za klinicky významný.

XALKORI granule v tobolce k otevření

Podání jednorázové dávky perorálních granulí v tobolce k otevření s 250 mg krizotinibu po léčbě esomeprazolem v dávce 40 mg jednou denně po dobu 5 dnů vedlo k přibližně 19% snížení AUC_{inf} krizotinibu a 23% snížení C_{max} . Rozsah změny celkové expozice krizotinibu nebyl považován za klinicky významný.

Není nutná úprava zahajovací dávky, když se krizotinib podává současně s látkami, které zvyšují pH v žaludku (např. inhibitory protonové pumpy, H₂-blokátory nebo antacida).

Látky, jejichž plazmatické koncentrace mohou být ovlivněny krizotinibem

Po 28denním podávání krizotinibu v dávce 250 mg dvakrát denně pacientům s karcinomem, hodnota AUC_{inf} perorálně podaného midazolamu byla 3,7násobek hodnoty zaznamenané při podávání midazolamu samotného. To naznačuje, že krizotinib je středně silným inhibitorem CYP3A. Je proto třeba se vyhnout současnému užívání krizotinibu a substrátů CYP3A4 s úzkým terapeutickým oknem, včetně, ovšem nikoliv pouze alfentanilu, cisapridu, cyklosporinu, námelových derivátů, fentanylu, 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 krizotinib 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 krizotinib může indukovat pregnanový X receptor (PXR) a enzymy regulované konstitutivním androstanovým receptorem (CAR), (např. CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, UGT1A1). Když byl však krizotinib současně podáván s midazolamem jako zkušebním substrátem CYP3A4, nebyla pozorována žádná indukce *in vivo*. Opatrnost je proto nutná při podávání krizotinibu 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 inhibitorem 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 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 (např. metformin, prokainamid).

Farmakodynamické interakce

V klinických studiích s krizotinibem bylo pozorováno prodloužení intervalu QT. Z toho důvodu je nutné pečlivě zvážit současné podání krizotinibu s léčivými přípravky, o kterých je známo, že mohou prodloužit interval QT 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 interval QT (viz body 4.2 a 4.4).

Během klinických studií byla hlášena bradykardie. 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, betablokátory, klonidin, guanfacin, digoxin, meflochin, anticholinesterázy, pilokarpin), (viz body 4.2 a 4.4) je nutná při podávání krizotinibu opatrnost.

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 musí 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 musí 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 (≥ 25 %) u pacientů s ALK-pozitivním nebo ROS1-pozitivním NSCLC byly poruchy zraku, nauzea, průjem, zvracení, otoky, zácpa, zvýšené aminotransferázy, únava, snížená chuť k jídlu, závrať a neuropatie.

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

Seznam nežádoucích účinků v tabulkovém formátu

Tabulka 9 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 9 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 9. Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích NSCLC s krizotinibem (n=1722)

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie ^a (22 %) Anemie ^b (15 %) Leukopenie ^c (15 %)		

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

Termíny označující příhody, které odpovídají stejnému zdravotnímu stavu, byly pro potřeby tabulky 9 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, dysestezie, mravenčení, porucha chůze, hyperestezie, hypestezie, hypotonie, motorická dysfunkce, svalová atrofie, svalová slabost, neuralgie, neuritida, periferní neuropatie, neurotoxicita, parestezie, periferní motorická neuropatie, periferní senzomotorická neuropatie, periferní senzorická neuropatie, obrna nervus peroneus, polyneuropatie, senzitivní poškození, pálení kůže).
- e. Poruchy vidění (diplopie, halo vidění, fotofobie, fotopsie, rozmazané vidění, snížená zraková ostrost, zraková percepcie 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 studiemi (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 aminotransferázy (zvýšení alaninaminotransferázy, zvýšení aspartátaminotransferázy, zvýšení gamaglutamyltransferázy, zvýšené jaterní enzymy, abnormální jaterní funkce, abnormální funkční jaterní test, zvýšené aminotransferázy).
- 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, lokalizovaný 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/m², 130 mg/m², 165 mg/m², 215 mg/m², 280 mg/m² nebo 365 mg/m² 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 ≥ 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 10 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 ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 10. Nežádoucí účinky hlášené u pediatrických pacientů (n=110)

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

Datum uzavření údajů: 3. září 2019

Termíny označující příhody, které odpovídají stejnému zdravotnímu stavu, byly pro potřeby tabulky 10 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 senzorická 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, lokalizovaný 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 aminotransferázami, což naznačuje, že tyto příhody byly obecně zvládnutelné úpravami dávkování popsanými v tabulce 4 (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.

Pediatrickí pacienti

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

Gastrointestinální účinky

Podpůrná léčba má zahrnovat podávání antiemetik. Další podpůrná 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. Podpůrná 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).

Pediatrickí 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 intervalu QT

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) ≥ 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 ≥ 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 ≥ 30 až < 60 ms a 1 pacient (2 %) měl zvýšení QTcF oproti výchozí hodnotě ≥ 60 ms. Žádní pacienti neměli maximální QTcF ≥ 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, průměrná 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.

Pediatrickí 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.

Pediatrickí 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 na ILD/pneumonitidu mají být sledováni. Další potenciální příčiny ILD/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 fatální ILD/pneumonitida. Napříč studiemi u dospělých pacientů s ALK-pozitivním nebo ROS1-pozitivním NSCLC (n=1722) mělo 50 (3 %) pacientů léčených krizotinibem některý stupeň ILD 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 %) pacientů ILD/pneumonitidu, včetně 10 (< 1 %) pacientů s fatálním průběhem. Tyto případy se obecně vyskytly do 3 měsíců od zahájení léčby.

Pediatrickí 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, řadící 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 9, 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 u 3 % pacientů nebo trvalým ukončením léčby u < 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: L01ED01.

Mechanismus účinku

Krizotinib je selektivním nízkomolekulárním inhibitorem receptorové tyrozinkinázy 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 inhibici 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 cytoredukce protinádorové aktivity u myši s nádorovými xenoimplantáty, 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 cisplatina; 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 v ramenu 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 11 a Kaplan-Meierovy křivky PFS a OS jsou znázorněny na obrázku 1 resp. 2.

Tabulka 11. Výsledky účinnosti z randomizované studie 1014 fáze 3 (úplná analyzovaná populace) u pacientů s dosud neléčeným ALK-pozitivním pokročilým NSCLC*

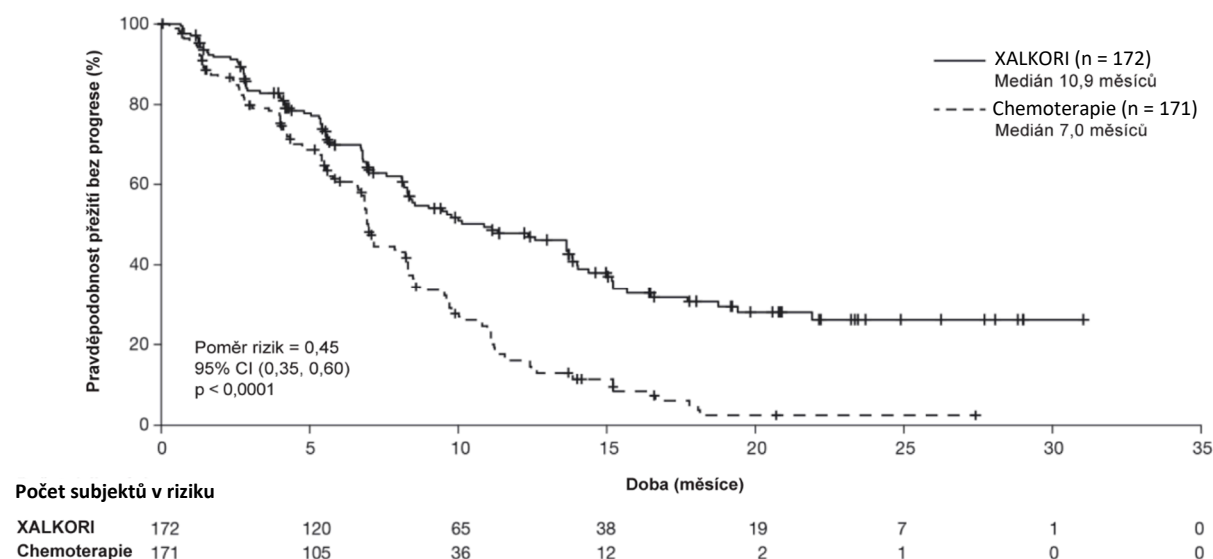
Parametr léčebné odpovědi	Krizotinib n=172	Chemoterapie n=171
Přežití bez progresu (na základě IRR)		
Počet s příhodou, n (%)	100 (58 %)	137 (80 %)
Medián PFS v měsících (95% CI)	10,9 (8,3; 13,9)	7,0 ^a (6,8; 8,2)
HR (95% CI) ^b	0,45 (0,35; 0,60)	
Hodnota p ^c	< 0,0001	
Celkové přežití ^d		
Počet úmrtí,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

* PFS, míra 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.

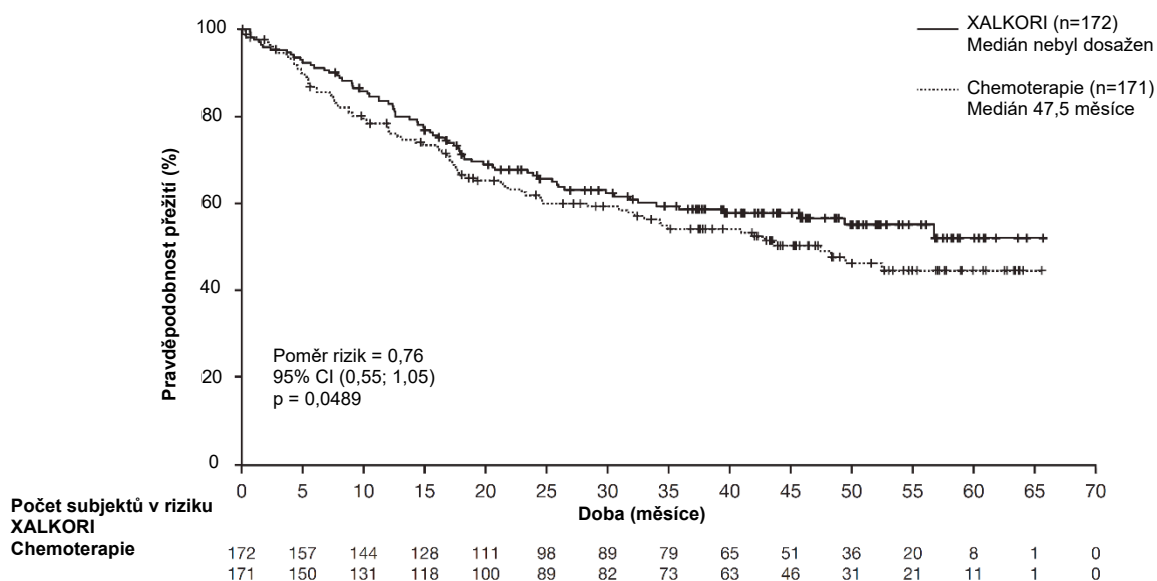
- Medián PFS byl 6,9 měsíců (95% CI: 6,6; 8,3) u pemetrexedu/cisplatiny (HR=0,49; hodnota p < 0,0001 pro krizotinib v porovnání s pemetrexedem/cisplatinou) a 7,0 měsíců (95% CI: 5,9; 8,3) u pemetrexedu/karboplatiny (HR=0,45; hodnota p < 0,0001 pro krizotinib v porovnání s pemetrexedem/karboplatinou).
- Založeno na stratifikované Coxově analýze proporcionálních rizik.
- Založeno na stratifikovaném log-rank testu (1stranném).
- 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).
- ORR byl 47% (95% CI: 37; 58) u pemetrexedu/cisplatiny (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).
- Založeno na stratifikovaném Cochran-Mantel-Haenszelově testu (2stranném).
- Hodnoceno za použití Kaplan-Meierovy metody.

Obrázek 1. Kaplan-Meierovy křivky přežití bez progresce (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 progresce (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 ≥ 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 (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 progresu onemocnění podle kritérií RECIST, 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 12 a Kaplan-Meierovy křivky parametru PFS a OS jsou znázorněny na obrázcích 3 resp. 4.

Tabulka 12. 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
Přežití bez progresu (na základě IRR)		
Počet s příhodou, n (%)	100 (58 %)	127 (73 %)
Typ příhody, n (%)		
Progresivní onemocnění	84 (49 %)	119 (68 %)
Smrt bez objektivní progresu	16 (9 %)	8 (5 %)
Medián PFS v měsících (95% CI)	7,7 (6,0; 8,8)	3,0 ^a (2,6; 4,3)
HR (95% CI) ^b	0,49 (0,37; 0,64)	
Hodnota p ^c	< 0,0001	
Celkové přežití ^d		
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) ^b	0,85 (0,66; 1,10)	
Hodnota p ^c	0,1145	
Pravděpodobnost přežití v délce 6 měsíců, ^e % (95% CI)	86,6 (80,5; 90,9)	83,8 (77,4; 88,5)
Pravděpodobnost přežití v délce 1 roku, ^e % (95% CI)	70,4 (62,9; 76,7)	66,7 (59,1; 73,2)
Míra objektivní léčebné odpovědi (na základě IRR)		
Míra objektivní léčebné odpovědi % (95% CI)	65 % (58; 72)	20 % ^f (14; 26)
Hodnota p ^g	< 0,0001	
Trvání léčebné odpovědi		
Medián ^e , 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 progresu; ORR = míra objektivní léčebné odpovědi; OS = celkové přežití.

* PFS, míra 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).

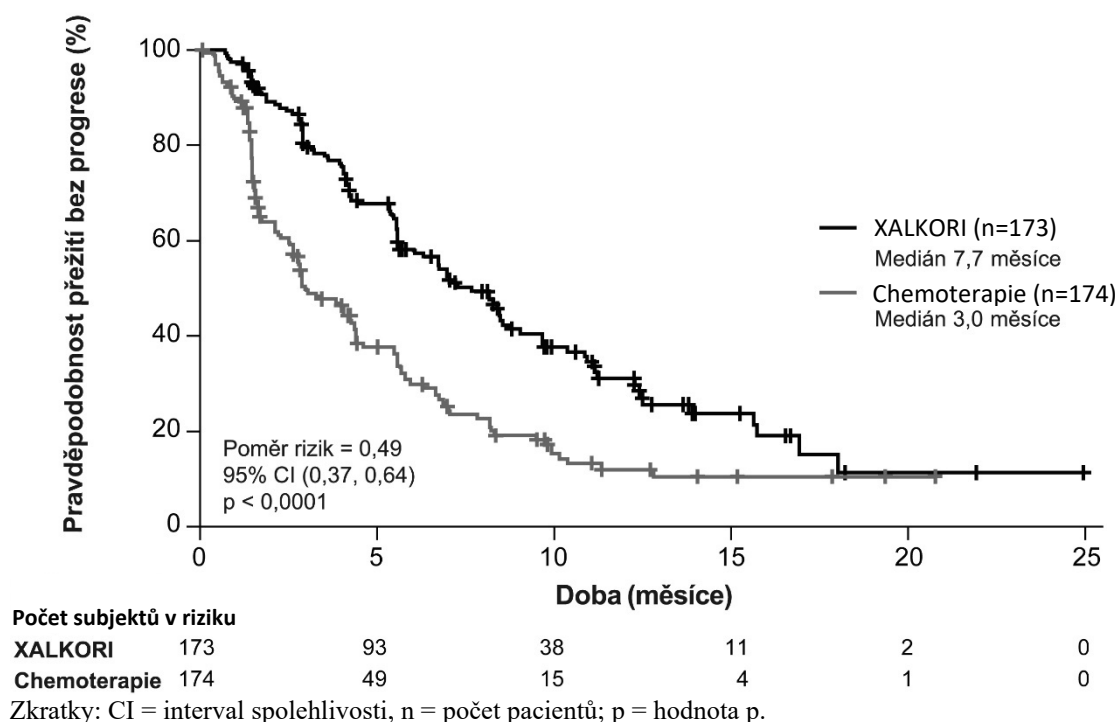
d. Aktualizováno na základě závěrečné analýzy OS. Závěrečná analýza OS nebyla korigována s ohledem na potenciálně zkreslující účinky křížení (154 [89 %] pacientů bylo následně léčeno krizotinibem).

e. Hodnoceno za použití Kaplan-Meierovy metody.

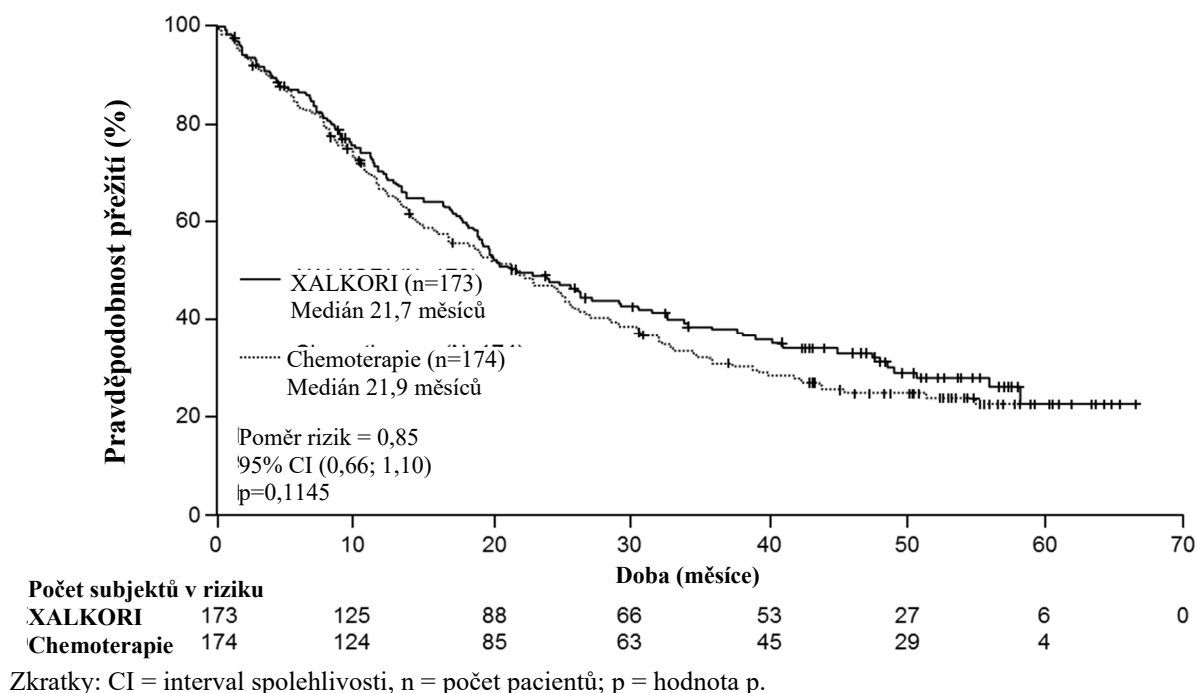
f. ORR byly 29 % (95% CI: 21; 39) u pemetrexedu (hodnota p < 0,0001 v porovnání s krizotinibem) a 7 % (95% CI: 2; 16) u docetaxelu (hodnota p < 0,0001 v porovnání s krizotinibem).

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



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



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 byl 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, 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 13.

Tabulka 13. Výsledky účinnosti u ALK-pozitivních pokročilých NSCLC ze studií 1001 a 1005

Parametr účinnosti	Studie 1001 n=125 ^a	Studie 1005 n=765 ^a
Míra objektivní odpovědi ^b [% (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 ^c [medián (95% CI)], týdny	48,1 (35,7; 64,1)	47,3 (36; 54)
Čas do progresu ^c [medián (95% CI)], měsíce	9,2 (7,3; 12,7)	7,8 (6,9; 9,5) ^d
	n=154 ^e	n=905 ^e
Počet úmrtí, n (%)	83 (54 %)	504 (56 %)
Celkové přežití ^c [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 byla míra 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 14.

Tabulka 14. Výsledky účinnosti u ROS1-pozitivních pokročilých NSCLC ze studie 1001

Parametr účinnosti	Studie 1001 n=53 ^a
Míra objektivní odpovědi [% (95% CI)]	72 (58, 83)
Doba do odpovědi [medián (rozsah)], týdny	8 (4, 104)
Doba trvání odpovědi ^b [medián (95% CI)], měsíce	24,7(15,2; 45,3)
Čas do progresu ^b [medián (95% CI)], měsíce	19,3 (15,2; 39,1)
OS ^b [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 bezpečnosti a účinnosti týkající se opakované 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.

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. Celkem 22 pacientů zařazených do studie 0912 dostávalo

zahajovací dávku krizotinibu 280 mg/m² (16 pacientů) nebo 165 mg/m² (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 15.

Tabulka 15. Výsledky účinnosti u systémových ALK-pozitivních ALCL ze studie 0912

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

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; DoR = doba trvání odpovědi; n = celkový počet pacientů; ORR = míra 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.

Pediatrickí 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. Celkem 14 pacientů zařazených do studie 0912 dostávalo zahajovací dávku krizotinibu 280 mg/m² (12 pacientů), 165 mg/m² (1 pacient) nebo 100 mg/m² (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 16.

Tabulka 16. Výsledky účinnosti u ALK-pozitivních IMT ze studie 0912

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

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

a. Na základě hodnocení nezávislého hodnotícího výboru.

b. Dle data uzavření údajů 19. ledna 2018.

c. 95% CI na základě Wilsonovy skórovací metody.

d. Odhad za použití deskriptivní statistiky.

e. 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.

Pediatrickí 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

Pokud není u pediatrických pacientů výslovně uvedeno jinak, farmakokinetické vlastnosti krizotinibu byly charakterizovány u dospělých.

Absorpce

XALKORI 200 mg a 250 mg tvrdé tobolky

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_{inf} a C_{max} 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).

XALKORI granule v tobolce k otevření

Po perorálním podání jedné dávky na lačno jsou granule krizotinibu v tobolce k otevření bioekvivalentní tobolkám krizotinibu.

Perorální granule krizotinibu v tobolce k otevření podávané s tučným/kalorickým jídlem snížily hodnotu AUC_{inf} krizotinibu o přibližně 15 % a hodnotu C_{max} krizotinibu o přibližně 23 % v porovnání se stejnou formou podanou na lačno. Granule krizotinibu v tobolce k otevření lze podávat s jídlem nebo bez něj (viz bod 4.2).

Distribuce

Geometrický průměrný objem distribuce (V_{ss}) 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 krizotiniblaktam a *O*-dealkylace s následnou konjugací *O*-dealkylovaných metabolitů fáze 2.

In vitro studie na lidských jaterních mikrozomech prokázaly, že krizotinib je časově závislým inhibitorem 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 u člověka *in vitro* neinhiboval hepatální importující (uptake) transportní proteiny OATP (transportér polypeptidových aniontů) 1B1 nebo 1B3 ani renální importující (uptake) transportní proteiny OAT (transportér organických aniontů) 1 nebo 3. 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 exportní pumpy žlučových solí (bile salt export pump, 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 (bud' $AST > ULN$ a celkový bilirubin $\leq ULN$, nebo jakákoli AST a celkový bilirubin $> ULN$, ale $\leq 1,5 \times ULN$), středně těžkou (jakákoli AST a celkový bilirubin $> 1,5 \times ULN$ a $\leq 3 \times ULN$) nebo těžkou poruchou funkce jater (jakákoli AST a celkový bilirubin $> 3 \times ULN$) nebo s normální funkcí jater (AST a celkový bilirubin $\leq ULN$), 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 ($AUC_{denní}$) byly 91,1 % a pro C_{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 $AUC_{denní}$ byl 150 % a pro C_{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 $AUC_{denní}$ 114 % a pro C_{max} 109 %.

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater ($n=6$) léčených krizotinibem v dávce 250 mg jednou denně byly parametry systémové expozice krizotinibu $AUC_{denní}$ a C_{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 ($60 \leq Cl_{cr} < 90$ ml/min) a středně těžkou ($30 \leq Cl_{cr} < 60$ ml/min) poruchou funkce ledvin byli zařazeni do jednoramenných studií 1001 a 1005. Byl hodnocen účinek funkce ledvin měřené jako výchozí clearance kreatininu (Cl_{cr}) na pozorované minimální koncentrace krizotinibu v ustáleném stavu ($C_{trough, ss}$). Ve studii 1001 byl upravený geometrický průměr plazmatické koncentrace $C_{trough, ss}$ 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 $C_{trough, ss}$ 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 Cl_{cr} 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 ($Cl_{cr} < 30$ ml/min) nevyžadující peritoneální dialýzu nebo hemodialýzu došlo po jedné dávce 250 mg ke zvýšení AUC_{inf} a C_{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).

Pediatrická populace pacientů s karcinomem

Při dávkovacím režimu 280 mg/m² dvakrát denně (přibližně 2násobek doporučené dávky pro dospělé) jsou pozorované koncentrace krizotinibu před podáním dávky (C_{trough}) v ustáleném stavu podobné bez ohledu na kvantily tělesné hmotnosti. Pozorovaný průměr koncentrace C_{trough} v ustáleném stavu u pediatrických pacientů při dávce 280 mg/m² dvakrát denně je 482 ng/ml, zatímco pozorovaný průměr koncentrace C_{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.

U pediatrických pacientů má tělesná hmotnost významný vliv na farmakokinetiku krizotinibu, přičemž u pacientů s vyšší tělesnou hmotností byly pozorovány nižší expozice krizotinibu.

Věk

Na základě populační farmakokinetické analýzy údajů u dospělých 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 u dospělých 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 plasmatické koncentrace proti času v rovnovážném stavu (AUC_{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 ≥ 10 % u asijských pacientů ($n=753$) než u neasijských pacientů ($n=916$): zvýšené aminotransferázy, snížená chuť k jídlu, neutropenie a leukopenie. Žádné nežádoucí účinky nebyly hlášeny s absolutním rozdílem ≥ 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.

Elektrofyzilogie 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).

Dílčí 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 ≥ 30 až < 60 ms a jeden pacient (2 %) měl zvýšení $QTcF$ oproti výchozí hodnotě ≥ 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 plasmatickou 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

srdční kontrakility) nebo reprodukčním systémem (degenerace pachytenních spermatocytů, nekróza jednotlivých buněk ovariálních folikulů).

Bez zjištěných nežádoucích účinků (NOAEL) pro tyto nálezy byly na základě hodnot AUC jak subterapeutické tak až 1,3násobky klinické expozice u člověka. Mezi další nálezy patřil účinek na játra (zvýšení jaterních aminotransferáz) 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 ovaríí 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. Úroveň bez pozorovaných nežádoucích účinků (NOEL) pro aneugenicitu byly přibližně 1,8násobek až 2,1násobek 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 ≥ 50 mg/kg/den po dobu 28 dnů (přibližně 1,1násobek až 1,3násobek klinické expozice u člověka podle AUC). Nálezy 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 ≥ 50 mg/kg/den (přibližně 0,4násobek až 0,5násobek 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 až 2,0násobek 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 až 3,9krát 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

XALKORI 200 mg a 250 mg tvrdé tobolky

Obsah tobolky

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

Víčko a tělo tobolky

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

Potisk

šelak (E 904)
propylenglykol (E 1 520)
hydroxid draselný (E 525)
černý oxid železitý (E 172)

XALKORI 20 mg, 50 mg a 150 mg granule v tobolce k otevření

Obsah granulí

stearylalkohol
poloxamer
sacharóza
mastek (E 553b)
hypromelóza (E 464)
makrogol (E 1 521)
glycerol-monostearát (E 471)
triacylglyceroly se středním řetězcem

Víčko a tělo tobolky

želatina
oxid titaničitý (E 171)
brilantní modř (E 133) nebo černý oxid železitý (E 172)

Potiskový inkoust

šelak (E 904)
propylenglykol (E 1 520)
hydroxid draselný (E 525)
černý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

XALKORI 200 mg a 250 mg tvrdé tobolky

4 roky

XALKORI 20 mg, 50 mg a 150 mg granule v tobolce k otevření

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

XALKORI 200 mg a 250 mg tvrdé tobolky

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

XALKORI 20 mg, 50 mg a 150 mg granule v tobolce k otevření

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

XALKORI 200 mg a 250 mg tvrdé tobolky

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.

XALKORI 20 mg, 50 mg a 150 mg granule v tobolce k otevření

Granule XALKORI se dodávají v lahvičkách z polyethylenu s vysokou hustotou (HDPE) s dětským bezpečnostním uzávěrem z polypropylenu a indukčním víčkem z hliníkové fólie/polyethylenu, které obsahují 60 tobolek k otevření.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad, např. obal tobolek od granulí v tobolce k otevření, musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky. Prázdná víčka a těla tobolek od granulí XALKORI se mají zlikvidovat s domácím odpadem.

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

XALKORI 20 mg granule v tobolce k otevření

EU/1/12/793/005

XALKORI 50 mg granule v tobolce k otevření

EU/1/12/793/006

XALKORI 150 mg granule v tobolce k otevření

EU/1/12/793/007

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 <https://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

XALKORI 200 mg a 250 mg tvrdé tobolky
Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Německo

XALKORI 20 mg, 50 mg a 150 mg granule v tobolce k otevření
Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
Zaventem
Vlaams-Brabant 1930
Belgie

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. Kartu 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).

Karta pacienta má obsahovat důležité informace, kterým se věnuje Informační brožura pro pacienta. Odnímatelná karta 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 VHDNÉ****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**KRABÍČKA PRO BLISTR****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 VHDNÉ****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**KRABÍČKA PRO BLISTR****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 VHDNÉ****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

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA NA LAHVIČKU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

XALKORI 20 mg granule v tobolce k otevření
krizotinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje 20 mg krizotinibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sacharózu. Více viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

60 tobolek k otevření

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Tobolky nepolykejte.
<vlozte QR kód>
Více informací získáte po naskenování QR kódu.
URL: www.pfizer.com
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

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

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/1/12/793/005

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

XALKORI 20 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD, QR KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**LAHVIČKA – ETIKETA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

XALKORI 20 mg granule v tobolce k otevření
krizotinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje 20 mg krizotinibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sacharózu. Více viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

60 tobolek k otevření

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Tobolky nepolykejte.
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

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

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
1050 Bruxelles
Belgie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/793/005

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

Neuplatňuje se.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

Neuplatňuje se.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA NA LAHVIČKU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

XALKORI 50 mg granule v tobolce k otevření
krizotinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje 50 mg krizotinibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sacharózu. Více viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

60 tobolek k otevření

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Tobolky nepolykejte.
<vloďte QR kód>
Více informací získáte po naskenování QR kódu.
URL: www.pfizer.com
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

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

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

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/1/12/793/006

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

XALKORI 50 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD, QR KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**LAHVIČKA – ETIKETA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

XALKORI 50 mg granule v tobolce k otevření
krizotinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje 50 mg krizotinibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sacharózu. Více viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

60 tobolek k otevření

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Tobolky nepolykejte.
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

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

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
1050 Bruxelles
Belgie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/793/006

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

Neuplatňuje se.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

Neuplatňuje se.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA NA LAHVIČKU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

XALKORI 150 mg granule v tobolce k otevření
krizotinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje 150 mg krizotinibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sacharózu. Více viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

60 tobolek k otevření

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Tobolky nepolykejte.
<vloďte QR kód>
Více informací získáte po naskenování QR kódu.
URL: www.pfizer.com
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

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

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

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/1/12/793/007

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

XALKORI 150 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD, QR KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**LAHVIČKA – ETIKETA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

XALKORI 150 mg granule v tobolce k otevření
krizotinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje 150 mg krizotinibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sacharózu. Více viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

60 tobolek k otevření

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Tobolky nepolykejte.
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

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

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
1050 Bruxelles
Belgie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/793/007

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

Neuplatňuje se.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

Neuplatňuje se.

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 200 mg a 250 mg tvrdé tobolky 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 1 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 poraďte se svým lékařem.

- Jestliže máte středně těžké nebo těžké onemocnění jater.
- Jestliže 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 vykašláváním nebo bez vykašlávání nebo horečka.
- Jestliže Vám bylo na základě elektrokardiografického vyšetření (EKG) sděleno, že máte abnormalitu srdečního rytmu, známou jako prodloužení intervalu QT .
- 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 zánět v břiše (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. 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 infekce HIV/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 (silné léky proti bolesti používané při chirurgických zákrocích).
- Chinidin, digoxin, disopyramid, amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid, verapamil, diltiazem používané při problémech se srdcem.
- 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.
- Námelové 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 opioidech.
- Bupropion, používaný k léčbě deprese a k odvykání kouření.
- Efavirenz, raltegravir, používané k léčbě infekce 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 (fotosenzitivita) a můžete se snadněji spálit. Pokud musíte během léčby přípravkem XALKORI pobývat na slunci, noste ochranné oblečení a/nebo používejte opalovací krém, které kryjí Vaši kůži, abyste se chránil(a) před spálením.

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 tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek XALKORI 200 mg a 250 mg tvrdé tobolky 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 tobolka 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/m² 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 tobolky každý den ve stejnou dobu.
- Tobolky můžete užívat s jídlem nebo bez jídla, vždy se vyhněte grapefruitu.
- Tobolky polykejte celé. Tobolky 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 tobolku, závisí na tom, jak dlouho zbývá do příští dávky.

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

Při příští návštěvě informujte lékaře o vynechané dávce.

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

Pokud po užití dávky přípravku XALKORI zvracíte, neužívejte dávku navíc; 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 schopen (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 snížená chuť 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 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 provede 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 Vás odešle 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 Vám může případně podat přípravky k předcházení nebo léčbě průjmu, pocitu na zvracení a zvracení. Pokud se objeví těžké příznaky, může Vám doporučit, abyste pila(a) více tekutin, nebo Vám může předepsat přípravky k doplnění elektrolytů nebo jiný druh výživových doplňků.

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, zákalů 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).
- Zápca.
- 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 záření (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-pozitivním ALCL nebo s ALK-pozitivním 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, zákalý nebo dvojité 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 (pocit 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 uchovávání.
- 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 tvrdé tobolky: jedna tobolka obsahuje 200 mg krizotinibu
XALKORI 250 mg tvrdé tobolky: jedna tobolka obsahuje 250 mg krizotinibu
- Dalšími složkami jsou (viz také bod 2 „XALKORI obsahuje sodík“):
Obsah tobolky: koloidní bezvodý oxid křemičitý, mikrokrytalická 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 (E 904), propylenglykol (E 1520), hydroxid draselný (E 525) 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
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
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 <https://www.ema.europa.eu>

Příbalová informace: informace pro uživatele

XALKORI 20 mg granule v tobole k otevření
XALKORI 50 mg granule v tobole k otevření
XALKORI 150 mg granule v tobole k otevření
krizotinib

Slova „Vy“, „Váš“, „Vám“ apod. se používají k označení jak 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 podávat přípravek XALKORI granule v tobole k otevření
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek XALKORI uchovávat
6. Obsah balení a další informace
7. Návod k použití

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 se používá k léčbě dětí a dospívajících (ve věku od ≥ 1 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 přípravek XALKORI 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 poraďte se svým lékařem.

- Jestliže máte středně těžké nebo těžké onemocnění jater.
- Jestliže jste měl(a) jakékoli plicní problémy. Některé plicní problémy se mohou zhoršit během léčby přípravkem XALKORI, protože přípravek XALKORI může vyvolat během léčby zápal plic. Okamžitě sdělte svému lékaři, pokud máte jakékoli nové příznaky nebo pokud se zhorší stávající příznaky, včetně obtíží s dýcháním, dušnost nebo kašel s vykašláváním nebo bez vykašlávání nebo horečka.
- Jestliže Vám bylo na základě elektrokardiografického vyšetření (EKG) sděleno, že máte abnormalitu srdečního rytmu, známou jako prodloužení intervalu QT.
- 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 zánět v břiše (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.

Děti a dospívající

Indikace pro nemalobuněčný karcinom plic nezahrnuje děti a dospívající. Nepodávejte tento přípravek dětem do 1 roku s ALK pozitivním ALCL nebo ALK pozitivním IMT. 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 infekce HIV/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 (silné léky proti bolesti používané při chirurgických zákrocích).
- Chinidin, digoxin, disopyramid, amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid, verapamil, diltiazem používané při problémech se srdcem.
- 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.
- Námelové alkaloidy (např. ergotamin, dihydroergotamin), používané k léčbě migrény.
- Dabigatran, antikoagulancium používané ke zpomalení srážení krve.
- Kolehicin, používaný k léčbě dny.
- Pravastatin, používaný ke snížení hladin cholesterolu.
- Klonidin, guanfacin, používané k léčbě vysokého krevního tlaku.
- Meflochin, používaný k prevenci malárie.
- Pilokarpin, 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 opioidech.
- Bupropion, používaný k léčbě deprese a k odvykání kouření.
- Efavirenz, raltegravir, používané k léčbě infekce 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 po jídle nebo na lačno. Granule přípravku XALKORI byste neměl(a) sypat na jídlo. 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 (fotosenzitivita) a můžete se snadněji spálit. Pokud musíte během léčby přípravkem XALKORI pobývat na slunci, noste ochranné oblečení a/nebo používejte opalovací krém, které kryjí Vaši kůži, abyste se chránil(a) před spálením.

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.

Přípravek XALKORI obsahuje sacharózu

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

3. Jak podávat přípravek XALKORI granule v tobolce k otevření

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 děti a dospívající s ALK-pozitivním ALCL nebo ALK-pozitivním IMT je 280 mg/m² perorálně dvakrát denně. Doporučenou dávku přípravku vypočte lékař dítěte na základě velikosti (plochy povrchu těla; BSA) dítěte. Maximální denní dávka u dětí a dospívajících nesmí překročit 1 000 mg. Přípravek XALKORI se má podávat pod dohledem dospělé osoby.
- Podávejte jednu doporučenou dávku ráno a jednu doporučenou dávku večer.
- Podávejte granule každý den ve stejnou dobu.
- Granule se mají podávat do úst a nesmí se drtit, žvýkat ani sypat na jídlo.
- Tělo a víčko tobolky se nesmí polykat.

Způsob podání

Podrobné pokyny ke způsobu podávání granulí XALKORI najdete v bodě 7 „Návod k použití“ na konci této příbalové informace.

- Držte tobolku tak, aby nápis „Pfizer“ byl nahoře, a na tobolku poklepejte, abyste se ujistil(a), že všechny granule jsou ve spodní polovině tobolky.
- Jemně stiskněte spodní část tobolky.
- Kroucením oddělte horní část tobolky.
- Granule nasypete dítěti přímo do úst NEBO je nasypete na lžici či do kelímku na léky a nasypete dítěti do úst.
- Poklepejte na otevřenou tobolku, abyste se ujistil(a), že byly podány všechny granule.
- Pokud nelze užít celou dávku najednou, podávejte ji po částech, dokud nebude podána celá dávka.
- Ihned po podání dejte dítěti napít vody, abyste pomohl(a) zajistit, že spolkne všechny granule.
- Po spolknutí granulí lze podat jiné tekutiny nebo jídlo, kromě grapefruitové šťávy a grapefruitu.

Je-li to nezbytné, lékař se může rozhodnout, že Vám sníží dávku užívanou ústy. 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 tobolku, závisí na tom, kolik času zbývá do příští dávky.

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

Při příští návštěvě informujte lékaře o vynechané dávce.

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

Pokud po užití dávky přípravku XALKORI zvracíte, neužívejte dávku navíc; příští dávku užíjte 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 používání 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 snížená chuť 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 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 provede 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 přípravky XALKORI k léčbě ALK pozitivního ALCL nebo ALK pozitivního IMT: Lékař Vás odešle 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 Vám může případně podat přípravky k předcházení nebo léčbě průjmu, pocitu na zvracení a zvracení. Pokud se objeví těžké příznaky, může Vám doporučit, abyste pil(a) více tekutin, nebo Vám může předepsat přípravky k doplnění elektrolytů nebo jiný druh výživových doplňků.

Další nežádoucí účinky přípravku XALKORI pozorované 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, zákalý 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 (pocit 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 záření (fotosenzitivita).
- Zvýšené hladiny v krevních testech, kterými se kontroluje poškození svalů (vysoké hladiny kreatinfosfokinázy).

Další nežádoucí účinky přípravku XALKORI pozorované u dětí a dospívajících s ALK pozitivním ALCL nebo s ALK pozitivním 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, zákaloky nebo dvojité 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 (pocit 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 a krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

- Uchovávejte při teplotě do 25 °C.
- Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že obal je poškozený nebo vykazuje známky porušení.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Prázdná víčka a těla tobolek od perorálních granulí přípravku XALKORI vyhoďte do 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 20 mg granule v tobolce k otevření: jedna tobolka obsahuje 20 mg krizotinibu
XALKORI 50 mg granule v tobolce k otevření: jedna tobolka obsahuje 50 mg krizotinibu
XALKORI 150 mg granule v tobolce k otevření: jedna tobolka obsahuje 150 mg krizotinibu
- Dalšími složkami jsou (viz také bod 2 „Přípravek XALKORI obsahuje sacharózu“):
Obsah granulí: stearylalkohol, poloxamer, sacharóza, mastek (E 553b), hypromelóza (E 464), makrogol (E 1 521), glycerol-monostearát (E 471), triacylglyceroly se středním řetězcem.
Tělo a víčko tobolek: želatina, oxid titaničitý (E 171), brilantní modř (E 133) nebo černý oxid železitý (E 172).
Potiskový inkoust: šelak (E 904), propylenglykol (E 1 520), hydroxid draselný (E 525), černý oxid železitý (E 172).

Jak přípravek XALKORI vypadá a co obsahuje toto balení

Granule přípravku XALKORI jsou bílé až téměř bílé v tobolce k otevření.

XALKORI 20 mg granule v tobolce k otevření sestávají ze světle modrého víčka s černým potiskem „Pfizer“ a bílého těla s černým potiskem „CRZ 20“.

XALKORI 50 mg granule v tobolce k otevření sestávají ze šedého víčka s černým potiskem „Pfizer“ a světle šedého těla s černým potiskem „CRZ 50“.

XALKORI 150 mg granule v tobolce k otevření sestávají ze světle modrého víčka s černým potiskem „Pfizer“ a světle modrého těla s černým potiskem „CRZ 150“.

Je dostupný v plastových lahvičkách obsahujících 60 tobolek k otevření.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
Zaventem
Vlaams-Brabant 1930
Belgie

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

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

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

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 Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

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

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 5 251 4000

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: +36 1488 37 00

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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)9 430 040

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

Κύπρος
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

United Kingdom (Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku a informace v různých jazycích jsou k dispozici po naskenování QR kódu nebo na krabici pomocí mobilního zařízení.

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

7. Návod k použití

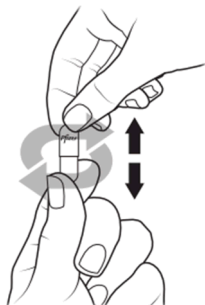
Před použitím přípravku XALKORI granule v tobolce k otevření si přečtete celý bod 7.

Materiál potřebný k podání granulí přípravku XALKORI:

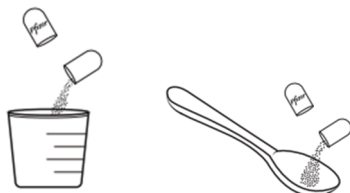
- Granule přípravku XALKORI obsažené v tobolce (tobolkách) dle předpisu Vašeho lékaře.
- Volitelně lžice nebo kelímek na léky dodané spotřebitelem.

Příprava granulí (kroky 1 až 3):

Krok 1	Z lahvičky (lahviček) vyjměte počet tobolek přípravku XALKORI potřebný pro předepsanou dávku granulí.
Krok 2	• Držte tobolku tak, aby byl nápis „Pfizer“ nahoře. • Poklepejte na tobolku, abyste zajistil(a), že granule spadnou na dno. Jemně stiskněte spodní část tobolky, abyste uvolnil(a) horní část tobolky od spodní. 

Krok 3	Opatrně držte a otáčejte horní a spodní část tobolky opačným směrem a jejich odtažením tobolku otevřete. 
----------------------	--

Podání granulí (krok 4): Jsou 2 možnosti, jak svému dítěti podat granule podávané ústy.

Krok 4	Možnost 1 (Nasypání přímo do úst dítěte)	• Všechny granule z 1 tobolky nasypejte dítěti přímo do úst. • Prstem dle potřeby lehce poklepejte na tělo tobolky, aby se z tobolky uvolnily všechny granule. • Ihned po podání granulí podejte dostatečné množství vody, abyste zajistil(a), že budou všechny granule spolknuty. • Pokud je na předepsanou dávku potřeba více tobolek, opakujte podání granulí do úst z každé tobolky, kterou otevřete, následované podáním vody. 
	Možnost 2 (Nasypání z pomůcky pro podávání)	• Vysypte granule z tobolky (tobolek), které tvoří předepsanou dávku, do suché pomůcky pro podávání. • Nasypejte granule z pomůcky pro podávání dítěti do úst. • Ihned po podání granulí přípravku XALKORI podejte dostatečné množství vody, abyste zajistil(a), že budou všechny granule spolknuty. • Pokud dítě nedokáže užít předepsanou dávku najednou, podávejte granule do úst po částech, které jsou pro Vaše dítě vhodné, následovaných podáním vody, dokud dítě neužije celou předepsanou dávku. 

Po dokončení kroku 4 lze podávat jiné tekutiny nebo jídlo, kromě grapefruitové šťávy nebo grapefruitu.

Pokud si nejste jistý(á), jak připravit nebo podat předepsanou dávku granulí přípravku XALKORI svému dítěti, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.