

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

XALKORI 200 mg kapsułki twarde

XALKORI 250 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

XALKORI 200 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 200 mg kryzotynibu.

XALKORI 250 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 250 mg kryzotynibu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

XALKORI 200 mg kapsułki twarde

Biała nieprzezroczysta i różowa nieprzezroczysta kapsułka twarda, z nadrukiem "Pfizer" na wieczku oraz "CRZ 200" na korpusie.

XALKORI 250 mg kapsułki twarde

Różowa nieprzezroczysta kapsułka twarda, z nadrukiem "Pfizer" na wieczku oraz "CRZ 250" na korpusie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

XALKORI w monoterapii jest wskazany w:

- leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (ALK-positive NSCLC, ang. anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer),
- leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej leczonym ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca,
- leczeniu dorosłych pacjentów z ROS1-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem XALKORI powinno być rozpoczęte i prowadzone przez lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Badanie ALK i ROS1

Przy kwalifikacji pacjentów do leczenia produktem XALKORI konieczne jest wykonanie dokładnego i zwalidowanego testu na obecność ALK lub ROS1 (informacje o testach wykorzystywanych w badaniach klinicznych, patrz punkt 5.1).

Przed rozpoczęciem leczenia kryzotynibem należy potwierdzić, że u danego pacjenta występuje ALK-dodatni lub ROS1-dodatni NSCLC. Ocenę należy przeprowadzić w laboratoriach z udokumentowanym doświadczeniem w specjalistycznej technologii, która jest wykorzystywana w takich badaniach (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Zalecany schemat dawkowania produktu XALKORI to 250 mg dwa razy na dobę (500 mg na dobę), przyjmowane w sposób ciągły.

W przypadku pominięcia dawki, produkt należy przyjąć jak najszybciej. Jeżeli pozostało mniej niż 6 godzin do następnej dawki, nie należy przyjmować pominiętej dawki. Nie należy przyjmować dwóch dawek w tym samym czasie w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Dostosowanie dawki

W zależności od indywidualnego profilu bezpieczeństwa i tolerancji leczenia konieczna może być przerwa w stosowaniu produktu i (lub) zmniejszenie dawki. U 1722 pacjentów leczonych kryzotynibem z ALK-dodatnim lub ROS1-dodatnim NSCLC w badaniach klinicznych, najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 3\%$) prowadzącymi do czasowego odstawienia produktu były neutropenia, zwiększenie aktywności aminotransferaz, wymioty i nudności. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 3\%$) prowadzącymi do zmniejszenia dawki były zwiększenie aktywności aminotransferaz i neutropenia. Jeśli konieczne jest zmniejszenie dawki u pacjentów leczonych kryzotynibem w dawce 250 mg doustnie dwa razy na dobę, dawkę kryzotynibu należy zmniejszyć według schematu opisanego poniżej.

- Pierwsze zmniejszenie dawki: XALKORI 200 mg doustnie dwa razy na dobę
- Drugie zmniejszenie dawki: XALKORI 250 mg doustnie raz na dobę
- Odstawienie na stałe, jeżeli pacjent nie jest w stanie tolerować produktu XALKORI w dawce 250 mg doustnie raz na dobę

Zalecenia dotyczące zmniejszania dawki po wystąpieniu hematologicznych i niehematologicznych działań toksycznych podano w Tabelach 1 i 2. W przypadku pacjentów leczonych dawką kryzotynibu mniejszą niż 250 mg dwa razy na dobę należy postępować zgodnie z wytycznymi dotyczącymi zmniejszania dawki, podanymi odpowiednio w Tabelach 1 i 2.

Tabela 1. Dostosowanie dawki produktu XALKORI – hematologiczne działania toksyczne^{a, b}

Stopień CTCAE^c	Leczenie produktem XALKORI
Stopień 3.	Odstawić do uzyskania stopnia $\leq 2.$, następnie powrócić do tego samego schematu dawkowania
Stopień 4.	Odstawić do uzyskania stopnia $\leq 2.$, następnie powrócić do kolejnej mniejszej dawki ^{d, e}

- a. Z wyjątkiem limfopenii (o ile nie jest związana ze zdarzeniami klinicznymi, np. za każeniami oportunistycznymi).
- b. U pacjentów, u których wystąpiła neutropenia i leukopenia, patrz również punkty 4.4 i 4.8.
- c. National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (Kryteria Narodowego Instytutu Raka opisujące działania niepożądane).
- d. W przypadku nawrotu odstawić do uzyskania stopnia $\leq 2.$, wówczas powrócić do dawkowania 250 mg raz na dobę. Odstawić XALKORI na stałe w przypadku nawrotu stopnia 4.
- e. U pacjentów leczonych dawką 250 mg raz na dobę lub u których dawkę zmniejszono do 250 mg raz na dobę należy przerwać leczenie podczas oceny.

Tabela 2. Dostosowanie dawki produktu XALKORI – niehematologiczne działania toksyczne

Stopień CTCAE^a	Leczenie produktem XALKORI
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) stopnia 3. lub 4. ze zwiększeniem stężenia bilirubiny całkowitej stopnia ≤ 1 .	Odstawić do uzyskania stopnia ≤ 1 . lub wartości początkowej, następnie powrócić do dawki 250 mg raz na dobę i zwiększyć dawkę do 200 mg dwa razy na dobę w przypadku stwierdzenia tolerancji klinicznej ^{b,c}
Zwiększenie aktywności AlAT lub AspAT stopnia 2., 3. lub 4. z jednoczesnym zwiększeniem stężenia bilirubiny całkowitej stopnia 2., 3. lub 4. (przy braku cholestazy lub hemolizy)	Na stałe odstawić
Sródmiażdżowa choroba płuc (ang. interstitial lung disease, ILD)/zapalenie płuc jakiegokolwiek stopnia	Odstawić w przypadku podejrzeniaILD/zapalenia płuc, a jeśli rozpoznane zostanieILD/zapalenie płuc związane z leczeniem — odstawić na stałe ^d
Wydłużenie odstępu QTc stopnia 3.	Odstawić do uzyskania stopnia ≤ 1 ., sprawdzić i, jeśli konieczne, skorygować stężenia elektrolitów, następnie powrócić do kolejnej mniejszej dawki ^{b,c}
Wydłużenie odstępu QTc stopnia 4.	Na stałe odstawić
Bradykardia stopnia 2., 3. ^{d,e} Objawowa, może być ciężka i istotna klinicznie; wskazana interwencja kliniczna	Odstawić do uzyskania stopnia ≤ 1 . lub częstości rytmu serca wynoszącej 60 lub więcej Oceń stosowane jednocześnie produkty lecznicze powodujące bradykardię, a także przeciwnadciśnieniowe produkty lecznicze Jeśli ustalono, który z jednocześnie stosowanych produktów leczniczych wywołał bradykardię i odstawiono go lub zmodyfikowano jego dawkę, powrócić do wcześniej stosowanej dawki po uzyskaniu stopnia ≤ 1 . lub częstości rytmu serca wynoszącej 60 lub więcej Jeśli nie ustalono, który z jednocześnie stosowanych produktów leczniczych jest przyczyną bradykardii, lub jeśli produkt leczniczy powodujący bradykardię nie został odstawiony ani nie zmodyfikowano jego dawki, powrócić do stosowania w zmniejszonej dawce ^c po uzyskaniu stopnia ≤ 1 . lub częstości rytmu serca wynoszącej 60 lub więcej
Bradykardia stopnia 4. ^{d,e,f} Stan zagrażający życiu; wskazana pilna interwencja	Odstawić na stałe, jeśli nie ustalono, który z jednocześnie stosowanych produktów leczniczych jest przyczyną bradykardii Jeśli ustalono, który z jednocześnie stosowanych produktów leczniczych jest przyczyną bradykardii i odstawiono go lub zmodyfikowano jego dawkę, powrócić do dawki 250 mg raz na dobę ^c po uzyskaniu stopnia ≤ 1 . lub częstości rytmu serca wynoszącej 60 lub więcej, często monitorując stan pacjenta
Zaburzenia widzenia (utrata wzroku) stopnia 4.	Odstawić w przypadku rozpoznania ciężkiej utraty wzroku

a. National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (Kryteria Narodowego Instytutu Raka opisujące działania niepożądane).

b. Odstawić XALKORI na stałe w przypadku kolejnego nawrotu stopnia ≥ 3 . (patrz punkty 4.4 i 4.8).

- c. U pacjentów leczonych dawką 250 mg raz na dobę lub u których dawkę zmniejszono do 250 mg raz na dobę należy przerwać leczenie podczas oceny.
- d. Patrz punkty 4.4 i 4.8.
- e. Częstość rytmu serca poniżej 60 uderzeń na minutę.
- f. Odstawić na stałe w przypadku nawrotu.

Zaburzenia czynności wątroby

Kryzotynib jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie. Leczenie kryzotynibem należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz tabela 2 i punkty 4.4, 4.8 i 5.2).

Na podstawie klasyfikacji National Cancer Institute (NCI) nie zaleca się dostosowania dawki początkowej kryzotynibu u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby [z aktywnością AspAT > górnej granicy normy (GGN) i stężeniem bilirubiny całkowitej \leq GGN lub z jakąkolwiek aktywnością AspAT i stężeniem bilirubiny całkowitej przekraczającym GGN, lecz nie więcej niż 1,5 raza]. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (z jakąkolwiek aktywnością AspAT i stężeniem bilirubiny całkowitej od $> 1,5 \times$ GGN do $\leq 3 \times$ GGN) zalecana dawka początkowa wynosi 200 mg dwa razy na dobę. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (z jakąkolwiek aktywnością AspAT i stężeniem bilirubiny całkowitej $> 3 \times$ GGN) zalecana dawka początkowa wynosi 250 mg raz na dobę (patrz punkt 5.2). Dostosowanie dawki kryzotynibu zgodnie z klasyfikacją Child-Pugh nie było badane u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest zalecane dostosowanie dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi (klirens kreatyniny ≥ 60 i < 90 ml/min) lub umiarkowanymi (klirens kreatyniny ≥ 30 i < 60 ml/min) zaburzeniami czynności nerek, ponieważ populacyjna analiza farmakokinetyczna wykazała brak znaczących klinicznie zmian ekspozycji na kryzotynib w stanie stacjonarnym u tych pacjentów. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) może wystąpić zwiększone stężenie kryzotynibu w osoczu. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek niewymagającymi dializy otrzewnowej lub hemodializy, należy zmniejszyć dawkę początkową kryzotynibu przyjmowanego doustnie do 250 mg raz na dobę. Po upływie co najmniej 4 tygodni leczenia można zwiększyć dawkę do 200 mg dwa razy na dobę w zależności od indywidualnego bezpieczeństwa stosowania i tolerancji (patrz punkty 4.4. i 5.2).

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności kryzotynibu u dzieci i młodzieży. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Kapsułki należy połykać w całości, najlepiej popijając wodą. Nie należy ich kruszyć, rozpuszczać lub otwierać. Można je przyjmować z pokarmem lub bez pokarmu. Należy unikać spożywania grejpfrutów lub soku grejpfrutowego, gdyż mogą one powodować zwiększenie stężenia kryzotynibu w osoczu. Należy unikać stosowania ziela dziurawca zwyczajnego, gdyż może zmniejszać stężenie kryzotynibu w osoczu (patrz punkt 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na kryzotynib lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ocena statusu ALK i ROS1

Ważne jest, aby ocenić status ALK lub ROS1 pacjenta z zastosowaniem odpowiednio zwalidowanych i niezawodnych metod, co pozwoli uniknąć wyników fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych.

Hepatotoksyczność

U pacjentów leczonych kryzotynibem w badaniach klinicznych zgłaszano wywołaną przez produkt hepatotoksyczność (w tym przypadki prowadzące do zgonu) (patrz punkt 4.8). Należy wykonywać testy czynnościowe wątroby, w tym oznaczenie AlAT, AspAT i bilirubiny całkowitej, raz w tygodniu w ciągu pierwszych 2 miesięcy leczenia, a następnie raz w miesiącu oraz w razie wskazań klinicznych, przy czym częstsze badania konieczne są w przypadku zwiększenia tych parametrów do stopnia 2., 3. i 4. Zalecenia dotyczące pacjentów ze zwiększeniem aktywności aminotransferaz, patrz punkt 4.2.

Śródmiąższowa choroba płuc/zapalenie płuc

U pacjentów leczonych kryzotynibem może wystąpić ciężka, zagrażająca życiu lub prowadząca do zgonu śródmiąższowa choroba płuc (ILD, ang. interstitial lung disease)/zapalenie płuc. Należy monitorować pacjentów, u których występują objawy ze strony układu oddechowego wskazujące na ILD/zapalenie płuc. W przypadku podejrzenia ILD/zapalenia płuc kryzotynib należy odstawić. Związane z leczeniem ILD/zapalenie płuc należy wziąć pod uwagę w rozpoznaniu różnicowym u pacjentów z chorobami podobnymi do ILD, takimi jak: zapalenie płuc, popromienne zapalenie płuc, zapalenie płuc z nadwrażliwości, śródmiąższowe zapalenie płuc, zwłóknienie płuc, zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, ang. acute respiratory distress syndrome), zapalenie pęcherzyków płucnych, naciek w płucach, zapalenie płuc, obrzęk płuc, przewlekła obturacyjna choroba płuc, wysięk opłucnowy, zachłystowe zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zarostowe zapalenie oskrzelików i rozstrzenie oskrzeli. Należy wykluczyć inne możliwe przyczyny ILD/zapalenia płuc oraz odstawić na stałe kryzotynib u pacjentów, u których rozpoznano ILD/zapalenie płuc związane z leczeniem (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Wydłużenie odstępu QT

W badaniach klinicznych u pacjentów leczonych kryzotynibem (patrz punkty 4.8 i 5.2) obserwowano wydłużenie odstępu QTc, które może prowadzić do zwiększonego ryzyka tachyarytmii komorowej (np. *Torsade de Pointes*) lub nagłego zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć korzyści i potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem kryzotynibu u pacjentów z występującą wcześniej bradykardią, z wydłużeniem odstępu QTc w wywiadzie lub predyspozycją do wydłużenia odstępu QTc, przyjmujących jednocześnie leki przeciwaritmiczne lub inne produkty lecznicze wydłużające odstęp QT oraz u pacjentów z występującą chorobą serca i (lub) zaburzeniami elektrolitowymi. Kryzotynib należy podawać ostrożnie u tych pacjentów i okresowo monitorować stan pacjenta badaniem EKG, oraz kontrolować stężenia elektrolitów i czynność nerek. Podczas stosowania kryzotynibu należy wykonać badanie EKG i oznaczenie stężenia elektrolitów (np. wapnia, magnezu, potasu) w możliwie krótkim czasie przed podaniem pierwszej dawki, a następnie zaleca się okresowe monitorowanie EKG i stężenia elektrolitów, zwłaszcza na początku leczenia, w przypadku wymiotów, biegunki, odwodnienia lub zaburzenia czynności nerek. Jeśli konieczne, należy skorygować stężenia elektrolitów. Jeśli odstęp QTc wydłuży się o 60 ms lub więcej w stosunku do wartości początkowej, a długość odstępu QTc będzie wynosiła < 500 ms, należy odstawić kryzotynib i skonsultować się z kardiologiem. Jeśli odstęp QTc wydłuży się do 500 ms lub więcej, konieczna jest natychmiastowa konsultacja kardiologiczna. Zalecenia dotyczące pacjentów, u których wystąpi wydłużenie odstępu QTc, patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.2.

Bradykardia

W badaniach klinicznych u 13% pacjentów leczonych kryzotynibem zgłaszano przypadki bradykardii z jakiegokolwiek przyczyny. U pacjentów otrzymujących kryzotynib może wystąpić objawowa

bradykardia (np. omdlenie, zawroty głowy, niedociśnienie tętnicze). Pełny wpływ kryzotynibu na zmniejszenie częstości rytmu serca może się ujawnić w ciągu kilku tygodni po rozpoczęciu leczenia. Należy w miarę możliwości unikać stosowania kryzotynibu w skojarzeniu z innymi lekami spowalniającymi czynność serca (np. beta-adrenolitykami, lekami blokującymi kanał wapniowy innymi niż pochodne dihydropirydiny, takimi jak werapamil i diltiazem, klonidyną, digoksyną) ze względu na zwiększone ryzyko objawowej bradykardii. Należy regularnie monitorować częstość rytmu serca i ciśnienie tętnicze. W przypadku bezobjawowej bradykardii nie ma konieczności dostosowania dawki. Zalecenia dotyczące leczenia pacjentów, u których wystąpiła objawowa bradykardia, patrz punkty Dostosowanie dawki i Działania niepożądane (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Niewydolność serca

W badaniach klinicznych z zastosowaniem kryzotynibu i podczas monitorowania działań niepożądanych po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano ciężkie, zagrażające życiu lub prowadzące do zgonu działania niepożądane w postaci niewydolności serca (patrz punkt 4.8).

Pacjenci, zarówno z występującymi wcześniej zaburzeniami serca, jak i bez nich, którzy otrzymują kryzotynib, powinni być monitorowani w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów niewydolności serca (duszność, obrzęk, szybki przyrost masy ciała w wyniku zatrzymania płynów). W przypadku zaobserwowania takich objawów należy rozważyć tymczasowe odstawienie produktu, zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia.

Neutropenia i leukopenia

W badaniach klinicznych z zastosowaniem kryzotynibu u pacjentów z ALK-dodatnim lub ROS1-dodatnim NSCLC neutropenię stopnia 3. i 4. zgłaszano bardzo często (12%). Leukopenię stopnia 3 lub 4. zgłaszano często (3%) (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych z zastosowaniem kryzotynibu u mniej niż 0,5% pacjentów wystąpiła gorączka neutropeniczna. Należy monitorować morfologię krwi z rozmazem zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, przy czym w przypadku nieprawidłowości stopnia 3. lub 4., gorączki lub infekcji konieczne jest częstsze powtarzanie badań (patrz punkt 4.2).

Perforacja w obrębie przewodu pokarmowego

W badaniach klinicznych kryzotynibu zgłaszano przypadki perforacji w obrębie przewodu pokarmowego. Po wprowadzeniu kryzotynibu do obrotu zgłaszano przypadki perforacji w obrębie przewodu pokarmowego prowadzące do zgonu (patrz punkt 4.8).

Kryzotynib należy stosować z ostrożnością u pacjentów z ryzykiem perforacji w obrębie przewodu pokarmowego (np. z zapaleniem uchyłków jelita w wywiadzie, przerzutami nowotworowymi do przewodu pokarmowego, przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze o znanym ryzyku perforacji przewodu pokarmowego).

Należy przerwać podawanie kryzotynibu pacjentom, u których wystąpi perforacja w obrębie przewodu pokarmowego. Pacjentów należy poinformować, jakie są pierwsze objawy perforacji przewodu pokarmowego i zalecić niezwłoczne skonsultowanie się z lekarzem w razie ich wystąpienia.

Wpływ na nerki

W badaniach klinicznych z zastosowaniem kryzotynibu obserwowano u pacjentów zwiększone stężenie kreatyniny we krwi i zmniejszenie klirensu kreatyniny. W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu u pacjentów leczonych kryzotynibem zgłaszano niewydolność nerek oraz ostrą niewydolność nerek. Odnotowano również przypadki zgonów, przypadki wymagające hemodializy i przypadki hiperkaliemii stopnia 4. Zaleca się kontrolowanie czynności nerek u pacjentów na początku oraz w trakcie leczenia kryzotynibem. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z czynnikami ryzyka lub z zaburzeniami czynności nerek w wywiadzie (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek niewymagającymi dializy otrzewnowej lub hemodializy, należy dostosować dawkę kryzotynibu (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Wpływ na wzrok

W badaniach klinicznych z zastosowaniem kryzotynibu, u pacjentów z ALK-dodatnim lub ROS1-dodatnim NSCLC (N=1722) ubytek pola widzenia w stopniu 4. z utratą wzroku zgłoszono u 4 (0,2%) pacjentów. Zgłaszano, że potencjalnymi przyczynami utraty wzroku są zanik nerwu wzrokowego i zaburzenia nerwu wzrokowego.

U pacjentów z niedawno rozpoznaną ciężką utratą wzroku (najlepsza ostrość wzroku po korekcji poniżej 6/60 w jednym oku lub obu oczach), należy przerwać leczenie kryzotynibem (patrz punkt 4.2). Należy przeprowadzić odpowiednie badania okulistyczne: badanie najlepszej ostrości wzroku po korekcji, zdjęcie siatkówki oka, badanie pola widzenia, optyczną koherentną tomografię dna oka (OCT) oraz inne badania okulistyczne, które przeprowadza się u pacjentów z nowo rozpoznaną ciężką utratą wzroku. Brak jest wystarczających informacji, które pozwoliłyby na określenie ryzyka związanego ze wznowieniem podawania kryzotynibu u pacjentów z ciężką utratą wzroku. Decyzja o wznowieniu podawania kryzotynibu powinna uwzględniać potencjalne korzyści z leczenia dla pacjenta.

Jeśli zaburzenia widzenia utrzymują się lub nasilają, zaleca się przeprowadzenie konsultacji okulistycznej (patrz punkt 4.8).

Interakcje lekowe

Należy unikać jednoczesnego stosowania kryzotynibu z silnymi inhibitorami CYP3A4 lub silnymi i umiarkowanymi induktorami CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Należy unikać jednoczesnego stosowania kryzotynibu z substratami CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym (patrz punkt 4.5). Należy unikać stosowania kryzotynibu w skojarzeniu z innymi lekami powodującymi spowolnienie czynności serca, produktami leczniczymi wydłużającymi odstęp QT i (lub) lekami przeciwartmicznymi (patrz punkt 4.4 Wydłużenie odstępu QT, Bradykardia i punkt 4.5).

Interakcje z pokarmem

W trakcie leczenia kryzotynibem należy unikać grejpfrutów oraz soku grejpfrutowego (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Rozpoznanie histologiczne inne niż gruczolakorak

Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów z rozpoznaniem ALK-dodatniego lub ROS1-dodatniego NSCLC innego niż gruczolakorak, w tym raka płaskonabłonkowego (ang. squamous cell carcinoma, SCC) (patrz punkt 5.1).

Sód w diecie

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w kapsułce twardej 200 mg lub 250 mg, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne

Substancje, które mogą zwiększać stężenia kryzotynibu w osoczu

Oczekuje się, że jednoczesne podawanie kryzotynibu z silnymi inhibitorami CYP3A będzie zwiększać stężenia kryzotynibu w osoczu. Jednoczesne podanie pojedynczej doustnej dawki 150 mg kryzotynibu i ketokonazolu (200 mg dwa razy na dobę), silnego inhibitora CYP3A, powodowało zwiększenie ogólnoustrojowej ekspozycji na kryzotynib, przy wartościach pola pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu w zakresie od zera do nieskończoności (AUC_{inf}) i maksymalnego obserwowanego stężenia w osoczu (C_{max}) kryzotynibu około 3,2 raza i 1,4 raza większych, odpowiednio, niż podczas podawania kryzotynibu w monoterapii.

Jednoczesne wielokrotne podawanie kryzotynibu (250 mg raz na dobę) i silnego inhibitora CYP3A – itrakonazolu (200 mg raz na dobę) powodowało zwiększenie wartości AUC_{tau} i C_{max} kryzotynibu w stanie stacjonarnym o odpowiednio 1,6 i 1,3 raza w porównaniu z wartościami obserwowanymi podczas podawania kryzotynibu w monoterapii.

Z tego względu należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A (np. atazanawiru, rytonawiru, kobicystatu, itrakonazolu, ketokonazolu, pozakonazolu, worykonazolu, klarytromycyny, telitromycyny oraz erytromycyny), chyba że potencjalne korzyści dla pacjenta przewyższają ryzyko związane z ich stosowaniem. W takim przypadku należy ściśle monitorować pacjentów, czy nie występują u nich działania niepożądane kryzotynibu (patrz punkt 4.4).

Modelowanie farmakokinetyczne bazujące na fizjologii (PBPK, ang. physiologically-based pharmacokinetic) przewiduje 17% zwiększenie AUC kryzotynibu w stanie stacjonarnym po leczeniu umiarkowanymi inhibitorami CYP3A, diltiazemem lub werapamilem. Z tego względu w przypadku jednoczesnego stosowania kryzotynibu z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A zaleca się ostrożność.

Grejpfruty oraz sok grejpfrutowy mogą także zwiększać stężenia kryzotynibu w osoczu i należy ich unikać (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Substancje, które mogą zmniejszać stężenia kryzotynibu w osoczu

Jednoczesne podanie wielokrotnych dawek kryzotynibu (250 mg dwa razy na dobę) z wielokrotnymi dawkami ryfampicyny (600 mg raz na dobę), silnego induktora CYP3A4, powodowało 84% i 79% zmniejszenie, odpowiednio, AUC_{tau} i C_{max} kryzotynibu w stanie stacjonarnym, w porównaniu z kryzotynibem podawanym w monoterapii. Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A, obejmujących między innymi karbamazepinę, fenobarbital, fenytoinę, ryfampicynę i ziele dziurawca zwyczajnego (patrz punkt 4.4).

Nie ustalono wpływu umiarkowanego induktora, takiego jak efawirenz lub ryfabutyna, dlatego należy również unikać jego jednoczesnego stosowania z kryzotynibem (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi zwiększającymi pH soku żołądkowego

Rozpuszczalność kryzotynibu w wodzie zależy od pH — niskie (kwasowe) pH powoduje zwiększenie rozpuszczalności. Podanie pojedynczej dawki 250 mg kryzotynibu po leczeniu esomeprazolem w dawce 40 mg raz na dobę przez 5 dni spowodowało zmniejszenie całkowitej ekspozycji (AUC_{inf}) na kryzotynib o około 10% i nie wpłynęło na zmianę maksymalnej ekspozycji (C_{max}). Zmiana całkowitej ekspozycji nie była znacząca klinicznie. Z tego względu nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej w przypadku stosowania kryzotynibu jednocześnie z lekami zwiększającymi pH soku żołądkowego (takimi jak inhibitory pompy protonowej, antagoniści receptora H_2 lub leki zobojętniające sok żołądkowy).

Substancje, których stężenia w osoczu mogą być zmienione przez kryzotynib

Po podaniu 250 mg kryzotynibu przez 28 dni dwa razy na dobę u pacjentów z nowotworem, AUC_{inf} doustnego midazolamu było 3,7 raza większe niż przy stosowaniu midazolamu w monoterapii, co sugeruje, że kryzotynib jest umiarkowanym inhibitorem CYP3A. Z tego względu należy unikać

jednoczesnego podawania kryzotynibu z substratami CYP3A o wąskim indeksie terapeutycznym, w tym alfentanylem, cyzaprydem, cyklosporyną, pochodnymi ergotaminy, fentanylem, pimozydem, chinidyną, syrolimusem i takrolimusem (patrz punkt 4.4). Gdy konieczne jest zastosowanie skojarzonego leczenia, należy wdrożyć ściśle monitorowanie kliniczne.

Badania *in vitro* wskazują, że kryzotynib jest inhibitorem CYP2B6. Dlatego kryzotynib może zwiększać stężenie w osoczu jednocześnie podawanych produktów leczniczych, które są metabolizowane przez CYP2B6 (np. bupropion, efawirenz).

Badania *in vitro* na ludzkich hepatocytach wskazują, że kryzotynib może indukować enzymy regulowane przez receptor pregnanu X (PXR) oraz konstytutywny receptor androstanu (CAR) [np. CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, UGT1A1]. Jednak, po jednoczesnym podaniu kryzotynibu z substratem badawczym CYP3A4, midazolamem, nie obserwowano indukcji *in vivo*. Należy zachować ostrożność podczas podawania kryzotynibu w skojarzeniu z produktami leczniczymi, które są metabolizowane głównie przez te enzymy. Warto podkreślić, że skuteczność jednocześnie stosowanych doustnych leków antykoncepcyjnych może ulec zmniejszeniu.

Badania *in vitro* wykazały, że kryzotynib jest słabym inhibitorem UDP-glukuroniltransferazy (UGT)1A1 i UGT2B7. Z tego względu kryzotynib może potencjalnie zwiększać stężenia w osoczu jednocześnie podawanych produktów leczniczych, które są metabolizowane głównie przez UGT1A1 (np. raltegrawir, irynotekan) lub UGT2B7 (np. morfina, nalokson).

Na podstawie badania *in vitro* oczekuje się, że kryzotynib będzie hamował P-gp występującą w jelitach. Z tego względu podawanie kryzotynibu z produktami leczniczymi, które są substratami P-gp (np. digoksyną, dabigatranem, kolchicyną, prawastatyną), może zwiększać ich efekt terapeutyczny oraz indukować działania niepożądane. Zaleca się ściśle monitorowanie kliniczne podczas podawania kryzotynibu z tymi produktami leczniczymi.

Kryzotynib jest inhibitorem OCT1 i OCT2 w warunkach *in vitro*. Z tego względu kryzotynib może zwiększać stężenia w osoczu jednocześnie podawanych produktów leczniczych, które są substratami OCT1 lub OCT2 (np. metformina, prokainamid).

Interakcje farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych podczas stosowania kryzotynibu obserwowano wydłużenie odstępu QT. Z tego względu należy starannie rozważyć jednoczesne stosowanie kryzotynibu z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że mogą wydłużać odstęp QT lub produktami leczniczymi, które mogą indukować *Torsades de pointes* (np. leki przeciwarytmiczne klasy IA [chinidyna, dyzopiramid] lub klasy III [np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutylid], metadon, cyzapryd, moksyflokscyna, leki neuroleptyczne, itp.). W przypadku skojarzonego leczenia z tymi produktami leczniczymi należy monitorować odstęp QT (patrz punkty 4.2 i 4.4).

W badaniach klinicznych zgłaszano bradykardię, dlatego podczas stosowania kryzotynibu w skojarzeniu z innymi produktami zwalniającymi czynność serca (np. lekami blokującymi kanał wapniowy innymi niż pochodne dihydropirydyny, jak werapamil i diltiazem, beta-adrenolitykami, klonidyną, guanfacyną, digoksyną, meflochiną, inhibitorami cholinesterazy, pilokarpiną) należy zachować ostrożność z powodu ryzyka bradykardii (patrz punkty 4.2 i 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić, aby w czasie stosowania produktu XALKORI unikały zachodzenia w ciążę.

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

W czasie terapii i przez co najmniej 90 dni po zakończeniu leczenia należy stosować odpowiednie metody antykoncepcji (patrz punkt 4.5).

Ciąża

XALKORI może uszkadzać płód podczas podawania kobiecie w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Brak danych dotyczących stosowania kryzotynibu u kobiet w ciąży. Tego produktu leczniczego nie stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia. Kobiety w ciąży lub kobiety, które zaszły w ciążę w czasie przyjmowania kryzotynibu oraz leczonych mężczyzn, których partnerki są w ciąży, należy poinformować o potencjalnym zagrożeniu dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kryzotynib i jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Z powodu możliwości szkodliwego działania na niemowlę, należy poradzić matkom, aby w czasie przyjmowania produktu XALKORI unikały karmienia piersią (patrz punkt 5.3).

Płodność

Na podstawie nieklinicznych wyników dotyczących bezpieczeństwa ustalono, że produkt XALKORI może upośledzać płodność u mężczyzn i kobiet (patrz punkt 5.3). Przed leczeniem zarówno mężczyźni, jak i kobiety powinni zasięgnąć porady dotyczącej zachowania płodności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt XALKORI wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy zachować ostrożność w czasie prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, gdyż u pacjentów przyjmujących produkt XALKORI mogą wystąpić objawowa bradykardia (np. omdlenie, zawroty głowy, niedociśnienie tętnicze), zaburzenia widzenia lub zmęczenie (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dane opisane poniżej dotyczą ekspozycji na produkt XALKORI 1669 pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym NSCLC, którzy uczestniczyli w 2 randomizowanych badaniach fazy III (badania 1007 i 1014) oraz w 2 jednoramiennych badaniach (badania 1001 i 1005), i 53 pacjentów z ROS1-dodatnim zaawansowanym NSCLC, którzy brali udział w jednoramiennym badaniu 1001, łącznie 1722 pacjentów (patrz punkt 5.1). Pacjenci otrzymywali początkową dawkę doustną 250 mg dwa razy na dobę przyjmowaną w sposób ciągły. W badaniu 1014 mediana czasu trwania leczenia wynosiła 47 tygodni u pacjentów w grupie leczonej kryzotynibem (N=171); mediana czasu trwania leczenia wynosiła 23 tygodnie u pacjentów, którzy przeszli z grupy chemioterapii do grupy otrzymującej leczenie kryzotynibem (N=109). W badaniu 1007 mediana czasu trwania leczenia wynosiła 48 tygodni u pacjentów w grupie leczonej kryzotynibem (N=172). W przypadku pacjentów z ALK-dodatnim NSCLC w badaniach 1001 (N=154) i 1005 (N=1063) mediana czasu trwania leczenia wynosiła odpowiednio 57 i 45 tygodni. W przypadku pacjentów z ROS1-dodatnim NSCLC w badaniu 1001 (N=53) mediana czasu trwania leczenia wynosiła 101 tygodni.

Najcięższymi działaniami niepożądanymi występującymi u 1722 pacjentów z ALK-dodatnim lub ROS1-dodatnim zaawansowanym NSCLC są: hepatotoksyczność, ILD/zapalenie płuc, neutropenia i wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.4). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 25\%$) u pacjentów z ALK-dodatnim lub ROS1-dodatnim NSCLC są: zaburzenia widzenia, nudności, biegunka, wymioty, obrzęk, zaparcie, zwiększenie aktywności aminotransferaz, zmęczenie, zmniejszenie apetytu, zawroty głowy i neuropatia.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 3\%$, częstość bez względu na przyczynę), które prowadziły do czasowego odstawiania produktu, były: neutropenia (11%), zwiększenie aktywności aminotransferaz (7%), wymioty (5%) i nudności (4%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 3\%$, częstość bez względu na przyczynę), które prowadziły do zmniejszania dawki, były: zwiększenie aktywności aminotransferaz (4%) i neutropenia (3%). Wszystkie działania niepożądane, związane z trwałym zaprzestaniem leczenia występowały u 302 (18%) pacjentów, przy czym najczęstszymi ($\geq 1\%$) były śródmiąższowa choroba płuc (1%) i zwiększenie aktywności aminotransferaz (1%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W Tabeli 3 przedstawiono działania niepożądane zgłaszane u 1722 pacjentów z ALK-dodatnim lub ROS1-dodatnim zaawansowanym NSCLC, którzy otrzymywali kryzotynib w 2 randomizowanych badaniach fazy III (1007 i 1014) oraz 2 jednoramiennych badaniach klinicznych (1001 i 1005) (patrz punkt 5.1).

Działania niepożądane wymienione w Tabeli 3 przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz kategorii częstości występowania, które zdefiniowano zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 3. Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych z zastosowaniem kryzotynibu (N=1722)

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia ^a (22%) Niedokrwistość ^b (15%) Leukopenia ^c (15%)		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie apetytu (30%)	Hipofosfatemia (6%)	
Zaburzenia układu nerwowego	Neuropatia ^d (25%) Zaburzenia smaku (21%)		
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia ^e (63%)		
Zaburzenia serca	Zawroty głowy ^f (26%) Bradykardia ^g (13%)	Niewydolność serca ^h (1%) Wydłużenie odstępu QT w EKG (4%) Omdlenia (3%)	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Śródmiąższowa choroba płuc ⁱ (3%)	
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty (51%) Biegunka (54%) Nudności (57%) Zaparcie (43%) Ból brzucha ^j (21%)	Zapalenie przełyku ^k (2%) Niestrawność (8%)	Perforacja przewodu pokarmowego ^l ($< 1\%$)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności aminotransferaz ^m (32%)	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi (7%)	Niewydolność wątroby ($< 1\%$)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka (13%)		

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Torbiel nerki ⁿ (3%) Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi ^o (8%)	Ostra niewydolność nerek (< 1%) Niewydolność nerek (< 1%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęk ^p (47%) Zmęczenie (30%)		
Badania diagnostyczne		Zmniejszenie stężenia testosteronu we krwi ^d (2%)	

Terminy opisujące zdarzenia, które reprezentują to samo pojęcie medyczne lub chorobę, zostały zgrupowane i wymienione w Tabeli 3, jako pojedyncze działanie niepożądane leku. Zdarzenia, które rzeczywiście zgłoszono w badaniu do wyznaczonej daty i które zostały za liczone do danego działania niepożądanego leku, zostały podane w nawiasach, jak wymieniono poniżej.

- a. Neutropenia (Gorączka neutropeniczna, Neutropenia, Zmniejszenie liczby neutrofilów).
- b. Niedokrwistość (Niedokrwistość, Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, Niedokrwistość niedobarwliwa).
- c. Leukopenia (Leukopenia, Zmniejszenie liczby leukocytów).
- d. Neuropatia (Uczucie pieczenia, Zaburzenie czucia, Mrowienie, Zaburzenia chodu, Zwiększona wrażliwość, Niedoczulica, Hipotonia, Zaburzenia ruchowe, Zanik mięśni, Osłabienie mięśni, Neuralgia, Zapalenie nerwu, Neuropatia obwodowa, Neurotoksyczność, Parastezje, Obwodowa neuropatia ruchowa, Obwodowa neuropatia czuciowo-ruchowa, Obwodowa neuropatia czuciowa, Porażenie nerwu strzałkowego, Polineuropatia, Zaburzenia czuciowe, Pieczenie skóry).
- e. Zaburzenia widzenia (Podwójne widzenie, Widzenie z efektem halo, Światłowstręt, Błyski, Niewyraźne widzenie, Zmniejszenie ostrości wzroku, Jasne widzenie, Osłabienie widzenia, Persewercja wzrokowa, Męty w ciele szklistym).
- f. Zawroty głowy (Zaburzenia równowagi, Zawroty głowy, Ortostatyczne zawroty głowy, Stan przedomdleniowy).
- g. Bradykardia (Bradykardia, Zmniejszenie częstości rytmu serca, Bradykardia zatokowa).
- h. Niewydolność serca (Niewydolność serca, Zastoinowa niewydolność serca, Zmniejszenie frakcji wyrzutowej, Niewydolność lewokomorowa, Obrzęk płuc). W badaniach klinicznych (n=1722) u 19 (1,1%) pacjentów leczonych kryzotynibem stwierdzono niewydolność serca różnego stopnia, u 8 (0,5%) pacjentów była to choroba stopnia 3. lub 4., a u 3 (0,2%) pacjentów prowadząca do zgonu.
- i. Śródmiąższowa choroba płuc (Zespół ostrej niewydolności oddechowej, Zapalenie pęcherzyków płucnych, Śródmiąższowa choroba płuc, Zapalenie płuc).
- j. Ból brzucha (Dyskomfort w jamie brzusznej, Ból brzucha, Ból w podbrzuszu, Ból w nadbrzuszu, Tkliwość jamy brzusznej).
- k. Zapalenie przełyku (Zapalenie przełyku, Owrzodzenie przełyku).
- l. Perforacja przewodu pokarmowego (Perforacja przewodu pokarmowego, Perforacja jelit, Perforacja jelita grubego).
- m. Zwiększenie aktywności aminotransferaz (Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, Zwiększenie aktywności gammaglutamylotranspeptydazy, Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, Nieprawidłowa czynność wątroby, Nieprawidłowy wynik badania czynności wątroby, Zwiększenie aktywności aminotransferaz).
- n. Torbiel nerki (Ropień nerki, Torbiel nerki, Krwotok z torbieli nerki, Zakażenie torbieli nerki).
- o. Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, Zmniejszenie nerkowego klirensu kreatyniny).
- p. Obrzęk (Obrzęk twarzy, Obrzęk uogólniony, Obrzęk miejscowy, Umiejscowiony obrzęk, Obrzęk, Obrzęk obwodowy, Obrzęk tkanek oczodołu).
- q. Zmniejszenie stężenia testosteronu we krwi (Zmniejszenie stężenia testosteronu we krwi, Hipogonadyzm, Hipogonadyzm wtórny).

Opis wybranych działań niepożądanych

Hepatotoksyczność

W badaniach klinicznych u 0,1% z 1722 pacjentów leczonych kryzotynibem zgłaszano wywołaną przez produkt leczniczy hepatotoksyczność prowadzącą do zgonu. Jednoczesne zwiększenie aktywności ALAT i (lub) AspAT do wartości $\geq 3 \times \text{GGN}$ oraz stężenia całkowitej bilirubiny do wartości $\geq 2 \times \text{GGN}$ bez istotnego zwiększenia aktywności fosfatazy zasadowej ($\leq 2 \times \text{GGN}$) obserwowano u mniej niż 1% pacjentów leczonych kryzotynibem.

Zwiększenie aktywności AlAT lub AspAT do stopnia 3. lub 4. obserwowano u odpowiednio 187 (11%) i 95 (6%) pacjentów. Przerwanie leczenia na stałe związane ze zwiększeniem aktywności aminotransferaz było konieczne u 17 (1%) pacjentów, co sugeruje, że te działania zwykle zmniejszały się po zmodyfikowaniu dawki, co przedstawiono w Tabeli 2 (patrz punkt 4.2). W randomizowanym badaniu 1014 fazy III zwiększenie aktywności AlAT lub AspAT do stopnia 3. lub 4. obserwowano u 15% i 8% pacjentów otrzymujących kryzotynib w porównaniu z 2% i 1% pacjentów otrzymujących chemioterapię. W randomizowanym badaniu 1007 fazy III zwiększenie aktywności AlAT lub AspAT do stopnia 3. lub 4. obserwowano u 18% i 9% pacjentów otrzymujących kryzotynib oraz u 5% i < 1% pacjentów otrzymujących chemioterapię.

Zwiększenie aktywności aminotransferaz występowało zwykle w ciągu pierwszych 2 miesięcy leczenia. Mediana czasu do wystąpienia zwiększonej aktywności aminotransferaz stopnia 1. lub 2. w badaniach z zastosowaniem kryzotynibu u pacjentów z ALK-dodatnim lub ROS1-dodatnim NSCLC wynosiła 23 dni. Mediana czasu do wystąpienia zwiększonej aktywności aminotransferaz stopnia 3. lub 4. wynosiła 43 dni.

Zwiększenie aktywności aminotransferaz do stopnia 3. i 4. zwykle ustępowało po przerwaniu leczenia. W badaniach z zastosowaniem kryzotynibu u pacjentów z ALK-dodatnim lub ROS1-dodatnim NSCLC (N=1722), u 76 (4%) pacjentów zmniejszono dawkę w związku ze zwiększeniem aktywności aminotransferaz. Przerwanie leczenia na stałe było konieczne u 17 (1%) pacjentów.

Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia hepatotoksyczności i postępować zgodnie z zaleceniami zamieszczonymi w punktach 4.2 i 4.4.

Wpływ na żołądek i jelita

Nudności (57%), biegunka (54%), wymioty (51%) i zaparcie (43%) były najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi dotyczącymi układu pokarmowego, bez względu na ich przyczynę. Większość działań miała nasilenie łagodne do umiarkowanego. Mediana czasu do wystąpienia nudności i wymiotów wynosiła 3 dni, a częstość występowania tych działań zmniejszała się po 3 tygodniach leczenia. Leczenie wspomagające powinno obejmować stosowanie przeciwwymiotnych produktów leczniczych. Mediana czasu do wystąpienia biegunki i zaparcia wynosiła odpowiednio 13 i 17 dni. Leczenie wspomagające w przypadku biegunki i zaparcia powinno obejmować odpowiednio stosowanie standardowych leków przeciwbiegunkowych i przeczyszczających.

W badaniach klinicznych kryzotynibu zgłaszano przypadki perforacji przewodu pokarmowego. Po wprowadzeniu kryzotynibu do obrotu zgłaszano przypadki perforacji przewodu pokarmowego prowadzące do zgonu (patrz punkt 4.4).

Wydłużenie odstępu QT

W badaniach u pacjentów z ALK-dodatnim lub ROS1-dodatnim zaawansowanym NSCLC odstęp QTcF (odstęp QT skorygowany metodą Fridericia) trwający ≥ 500 ms odnotowano u 34 (2,1%) z 1619 pacjentów z przynajmniej 1 po początkowej ocenie EKG, a maksymalne wydłużenie odstępu QTcF w stosunku do wartości początkowych wynoszące ≥ 60 ms zaobserwowano u 79 (5,0%) z 1585 pacjentów z początkową i przynajmniej 1 po początkowej ocenie EKG. Wydłużenie, z jakiegokolwiek przyczyny, stopnia 3. lub 4. odstępu QT w elektrokardiogramie zgłoszono u 27 (1,6%) z 1722 pacjentów (patrz punkty 4.2, 4.4, 4.5 i 5.2).

W jednoramiennym badaniu pomocniczym EKG (patrz punkt 5.2) z zastosowaniem zaślepionych ręcznych pomiarów zapisów EKG, u 11 (21%) pacjentów nastąpiło wydłużenie odstępu QTcF w stosunku do wartości początkowych wynoszące od ≥ 30 do < 60 ms, natomiast u jednego pacjenta (2%) nastąpiło wydłużenie odstępu QTcF w stosunku do wartości początkowych wynoszące ≥ 60 ms. U żadnego pacjenta nie wystąpiła maksymalna wartość QTcF ≥ 480 ms. Analiza tendencji centralnej wykazała, że największa średnia zmiana odstępu QTcF w stosunku do wartości początkowych wynosiła 12,3 ms (95% CI: 5,1–19,5 ms, średnia najmniejszych kwadratów [LS] z analizy wariancji [ANOVA]) i wystąpiła po 6 godzinach od podania dawki w dniu 1. cyklu 2. Wszystkie górne granice przedziału ufności 90% CI dla średniej zmiany najmniejszych kwadratów

[LS] odstęp QTcF w stosunku do wartości początkowych we wszystkich punktach czasowych w dniu 1. cyklu 2 wynosiły < 20 ms.

Wydłużenie odstępu QT może prowadzić do arytmii i stanowi czynnik ryzyka nagłej śmierci. Klinicznie, wydłużenie odstępu QT może objawiać się jako bradykardia, zawroty głowy oraz omdlenia. Zaburzenia elektrolitowe, odwodnienie oraz bradykardia mogą dodatkowo zwiększać ryzyko wydłużenia odstępu QTc, i dlatego u pacjentów, u których występuje działanie toksyczne na przewód pokarmowy, zaleca się okresowe monitorowanie EKG i stężenia elektrolitów (patrz punkt 4.4).

Bradykardia

W badaniach z zastosowaniem kryzotynibu u pacjentów z ALK-dodatnim lub ROS1-dodatnim NSCLC bradykardia z jakiegokolwiek przyczyny wystąpiła u 219 (13%) z 1722 pacjentów leczonych kryzotynibem. Większość z tych zdarzeń miała łagodne nasilenie. Częstość tętna < 50 uderzeń na minutę wystąpiła łącznie u 259 (16%) z 1666 pacjentów z przynajmniej 1 po początkowej ocenie czynności życiowych.

Należy wnikliwie ocenić jednoczesne stosowanie produktów leczniczych powodujących bradykardię. U pacjentów, u których wystąpiła objawowa bradykardia, należy postępować zgodnie z zaleceniami zamieszczonymi w punktach Dostosowanie dawki i Ostrzeżenia i środki ostrożności (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.5).

Śródmiąższowa choroba płuc/zapalenie płuc

U pacjentów leczonych kryzotynibem może wystąpić ciężka, zagrażająca życiu lub prowadząca do zgonuILD/zapalenie płuc. W badaniach u pacjentów z ALK-dodatnim lub ROS1-dodatnim NSCLC (N=1722) u 50 (3%) pacjentów leczonych kryzotynibem stwierdzonoILD jakiegokolwiek stopnia z jakiegokolwiek przyczyny, w tym u 18 (1%) pacjentów ze stopniem 3. lub 4., a u 8 (< 1%) pacjentów choroba doprowadziła do zgonu. Zgodnie z oceną przeprowadzoną przez niezależny komitet (IRC) pacjentów z ALK-dodatnim NSCLC (N=1669), u 20 (1,2%) pacjentów stwierdzonoILD/zapalenie płuc, w tym u 10 (< 1%) pacjentów choroba prowadziła do zgonu. Obserwowane przypadki choroby wystąpiły zwykle w ciągu 3 miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Należy monitorować pacjentów, u których występują objawy ze strony układu oddechowego wskazujące naILD/zapalenie płuc. Należy wykluczyć inne możliwe przyczynyILD/zapalenia płuc (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Wpływ na wzrok

W badaniach klinicznych z zastosowaniem kryzotynibu z udziałem pacjentów z ALK-dodatnim lub ROS1-dodatnim zaawansowanym NSCLC (N=1722), ubytek pola widzenia w stopniu 4. z utratą wzroku zgłoszono u 4 (0,2%) pacjentów. Zgłaszano, że potencjalnymi przyczynami utraty wzroku są zanik nerwu wzrokowego i zaburzenia nerwu wzrokowego (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia widzenia występujące z jakiegokolwiek przyczyny i w jakimkolwiek stopniu, w tym najczęściej osłabienie widzenia, fotopsja, niewyraźne widzenie oraz męty w ciele szklistym, odnotowano u 1084 (63%) z 1722 pacjentów leczonych kryzotynibem. Spośród 1084 pacjentów z zaburzeniami widzenia, u 95% z tych pacjentów objawy miały łagodne nasilenie.

U 7 (0,4%) pacjentów czasowo przerwano leczenie, a u 2 (0,1%) pacjentów zmniejszono dawkę w związku z zaburzeniem widzenia. Odstawienie leku na stałe w związku z zaburzeniem widzenia nie było konieczne u żadnego z 1722 pacjentów leczonych kryzotynibem.

Na podstawie kwestionariusza do oceny objawów dotyczących oczu (ang. Visual Symptom Assessment Questionnaire, VSAQ-ALK) pacjenci leczeni kryzotynibem w badaniu 1007 i badaniu 1014 częściej zgłaszali zaburzenia widzenia niż pacjenci, u których stosowano chemioterapię. Zaburzenia widzenia zwykle pojawiały się w pierwszym tygodniu podawania produktu leczniczego. Według danych uzyskanych w kwestionariuszu VSAQ-ALK, większość pacjentów w ramieniu otrzymującym kryzotynib w randomizowanych badaniach 1007 i 1014 fazy III (> 50%) zgłaszało zaburzenia widzenia, które występowały z częstością 4 do 7 dni w tygodniu, trwały do 1 minuty i miały umiarkowany wpływ lub nie miały wpływu (ocenione na 0 do 3 punktów w 10-punktowej skali) na codzienną aktywność.

Pomocnicze badanie okulistyczne, w którym stosowano specjalne kwestionariusze oceny okulistycznej w wybranych punktach czasowych, przeprowadzono u 54 pacjentów z NSCLC, którzy otrzymywali kryzotynib w dawce 250 mg dwa razy na dobę. U trzydziestu ośmiu (70,4%) spośród 54 pacjentów w trakcie leczenia wystąpiły zdarzenia niepożądane z jakiegokolwiek przyczyny w postaci zaburzeń oka (według klasyfikacji układów i narządów), przy czym u 30 pacjentów przeprowadzono badania okulistyczne. U 14 (36,8%) spośród 30 pacjentów zgłoszono nieprawidłowości okulistyczne dowolnego rodzaju, podczas gdy u 16 (42,1%) pacjentów nie stwierdzono żadnych zmian okulistycznych. Obserwacje najczęściej dotyczyły wyników badania biomikroskopowego (w lampie szczelinowej) (21,1%), wziernikowania dna oka (15,8%) oraz ostrości wzroku (13,2%). Nieprawidłowości okulistyczne w wywiadzie oraz jednocześnie występujące choroby, które mogły wpływać na obserwacje dotyczące wzroku, stwierdzono u wielu pacjentów, stąd ostatecznie nie ustalono związku przyczynowego z podawaniem kryzotynibu. Nie zgłaszano obserwacji dotyczących liczby komórek w cieczy wodnistej oka ani wysięków w komorze przedniej. Żadne z zaburzeń widzenia związanych z podaniem kryzotynibu nie okazało się być związane ze zmianami dotyczącymi najlepiej skorygowanej ostrości wzroku, ciała szklanego oka, siatkówki ani nerwu wzrokowego.

U pacjentów z niedawno rozpoznaną ciężką utratą wzroku w stopniu 4. należy przerwać leczenie kryzotynibem i przeprowadzić badania okulistyczne. Jeśli zaburzenia widzenia utrzymują się lub nasilają, zaleca się przeprowadzenie konsultacji okulistycznej (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Wpływ na układ nerwowy

Neuropatię z jakiegokolwiek przyczyny, jak określono w tabeli 3, odnotowano u 435 (25%) z 1722 pacjentów leczonych kryzotynibem. Zaburzenia smaku zgłaszano również bardzo często w tych badaniach, a ich nasilenie było głównie stopnia 1.

Torbiel nerk

Torbiele złożone nerek z jakiegokolwiek przyczyny odnotowano u 52 (3%) z 1722 pacjentów leczonych kryzotynibem. U niektórych pacjentów obserwowano występowanie torbiele poza nerkami. U pacjentów, u których wystąpiły torbiele nerek, należy rozważyć okresowe monitorowanie za pomocą badań obrazowych i analizy moczu.

Neutropenia i leukopenia

W badaniach u pacjentów z ALK-dodatnim lub ROS1-dodatnim zaawansowanym NSCLC (N=1722) neutropenię 3. lub 4. stopnia obserwowano u 212 (12%) pacjentów leczonych kryzotynibem. Mediana czasu do wystąpienia neutropenii jakiegokolwiek stopnia wynosiła 89 dni. Neutropenia wiązała się ze zmniejszeniem dawki lub odstawieniem leczenia na stałe u odpowiednio 3% i < 1% pacjentów. Gorączka neutropeniczna wystąpiła u mniej niż 0,5% pacjentów w badaniach klinicznych z zastosowaniem kryzotynibu.

W badaniach u pacjentów z ALK-dodatnim lub ROS1-dodatnim zaawansowanym NSCLC (N=1722) leukopenię 3. lub 4. stopnia obserwowano u 48 (3%) pacjentów leczonych kryzotynibem. Mediana czasu do wystąpienia leukopenii jakiegokolwiek stopnia wynosiła 85 dni.

Leukopenia wiązała się ze zmniejszeniem dawki u < 0,5% pacjentów, a u żadnego pacjenta nie odstawiono leczenia kryzotynibem na stałe z powodu leukopenii.

W badaniach klinicznych kryzotynibu u pacjentów z ALK-dodatnim lub ROS1-dodatnim zaawansowanym NSCLC zmniejszenie liczby leukocytów i neutrofilów stopnia 3. i 4. obserwowano z częstością odpowiednio 4% i 13%.

Należy monitorować morfologię krwi z rozmazem zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, przy czym w przypadku nieprawidłowości stopnia 3. lub 4., gorączki lub infekcji konieczne jest częstsze powtarzanie badań. Zalecenia dotyczące pacjentów z nieprawidłowymi wynikami hematologicznych badań laboratoryjnych, patrz punkt 4.2.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Leczenie przedawkowania produktu leczniczego obejmuje ogólne leczenie wspomagające. Nie ma antidotum dla produktu XALKORI.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01XE16.

Mechanizm działania

Kryzotynib jest selektywnym drobnocząsteczkowym inhibitorem receptora kinazy tyrozynowej ALK (RTK) i jego wariantów onkogennych (tj. fuzji ALK i wybranych mutacji ALK). Kryzotynib jest także inhibitorem RTK receptora czynnika wzrostu hepatocytów (HGFR, ang. Hepatocyte Growth Factor Receptor, c-Met), ROS1 (c-ros) i inhibitorem receptora kinazy tyrozynowej dla białek stymulujących makrofagi (RON RTK, ang. Recepteur d'Origine Nantais RTK). Kryzotynib wykazuje zależne od stężenia hamowanie aktywności kinazy ALK, ROS1 i c-Met w testach biochemicznych, oraz hamuje fosforylację i modulowane, zależne od kinazy, fenotypy w testach komórkowych. Kryzotynib wykazywał silną i selektywną aktywność hamującą wzrost, oraz indukował apoptozę w liniach komórek nowotworowych, w których zaszły zdarzenia o typie fuzji ALK (w tym [EML4]-ALK (echinoderm microtubule-associated protein-like 4) i [NPM]-ALK (nucleophosmin)), zdarzenia fuzji ROS1 lub amplifikacja locus genu ALK lub MET. Kryzotynib wykazywał skuteczność przeciwnowotworową, w tym istotną cytoredukcyjną aktywność przeciwnowotworową, u myszy po obcogatunkowych (ksenogenicznych) przeszczepach guzów z ekspresją białek fuzyjnych ALK. Skuteczność przeciwnowotworowa kryzotynibu zależała od dawki i była skorelowana z farmakodynamiczną inhibicją fosforylacji białek fuzyjnych ALK (w tym EML4-ALK i NPM-ALK) w guzach *in vivo*. Kryzotynib wykazywał także znaczącą aktywność przeciwnowotworową w badaniach przeszczepów heterogenicznych u myszy, gdzie nowotwory generowano przy użyciu panelu linii komórek NIH-3T3 zmodyfikowanych w celu ekspresji kluczowych fuzji ROS1 zidentyfikowanych w nowotworach człowieka. Przeciwnowotworowa skuteczność kryzotynibu była zależna od dawki i wykazywała korelację z hamowaniem fosforylacji ROS1 w warunkach *in vivo*.

Badania kliniczne

Upřednio nieleczony ALK-dodatni zaawansowany NSCLC - randomizowane badanie 1014 fazy III
Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kryzotynibu w leczeniu pacjentów z ALK-dodatnim, NSCLC z przerzutami, którzy wcześniej nie otrzymywali ogólnoustrojowego leczenia z powodu zaawansowanej choroby, wykazano w ogólnoustrojowym, randomizowanym, przeprowadzonym metodą otwartej próby badaniu 1014.

Cała populacja objęta analizą w badaniu liczyła 343 pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym NSCLC, co stwierdzono przed randomizacją metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (ang. fluorescence in situ hybridization, FISH): 172 pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej kryzotynib, a 171 pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej chemioterapię (pemetreksed + karboplatyna lub cisplatyna; do 6 cykli leczenia). Dane demograficzne i charakterystyka choroby w całej badanej populacji były następujące: 62% kobiet, mediana wieku

53 lata, początkowy stan wydolności według Wschodniej Grupy Współpracy Onkologicznej (ang. Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG,) 0 lub 1 (95%), 51% osób rasy białej i 46% Azjatów, 4% osób palących obecnie, 32% osób palących w przeszłości i 64% osób nigdy niepalących tytoniu. Charakterystyka choroby w całej badanej populacji: choroba z przerzutami u 98% pacjentów, u 92% pacjentów guz został sklasyfikowany jako gruczolakorak, a 27% pacjentów miało przerzuty do mózgu.

Pacjenci mogli kontynuować leczenie kryzotynibem po stwierdzeniu progresji choroby na podstawie kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych (ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) według uznania badacza, pod warunkiem, że w dalszym ciągu odnosili korzyści kliniczne. Sześćdziesięciu pięciu z 89 (73%) pacjentów leczonych kryzotynibem i 11 z 132 (8,3%) pacjentów otrzymujących chemioterapię kontynuowało leczenie przez co najmniej 3 tygodnie po stwierdzeniu obiektywnej progresji choroby. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymującej chemioterapię mogli przejść do grupy otrzymującej kryzotynib po stwierdzeniu progresji choroby na podstawie kryteriów RECIST, potwierdzonej przez niezależną ocenę radiologiczną (IRR). Stu czterdziestu czterech (84%) pacjentów w ramieniu chemioterapii otrzymywało następnie leczenie kryzotynibem.

Na podstawie oceny IRR kryzotynib istotnie wydłużał przeżycie bez progresji choroby (ang. Progression-Free Survival, PFS), pierwszorzędowy cel badania, w porównaniu z chemioterapią. Poprawa PFS w związku ze stosowaniem kryzotynibu występowała we wszystkich podgrupach wydzielonych na podstawie początkowych parametrów u pacjentów, takich jak wiek, płeć, rasa, klasa palenia tytoniu, czas od rozpoznania, stan wydolności ECOG i obecność przerzutów do mózgu. U pacjentów leczonych kryzotynibem wystąpiła ilościowa poprawa w zakresie całkowitego przeżycia (ang. *overall survival*, OS), jednak poprawa ta nie była statystycznie istotna. Dane dotyczące skuteczności z randomizowanego badania 1014 fazy III zebrano w Tabeli 4, a krzywe Kaplana-Meiera dotyczące PFS i OS przedstawiono odpowiednio na Rycinie 1 i 2.

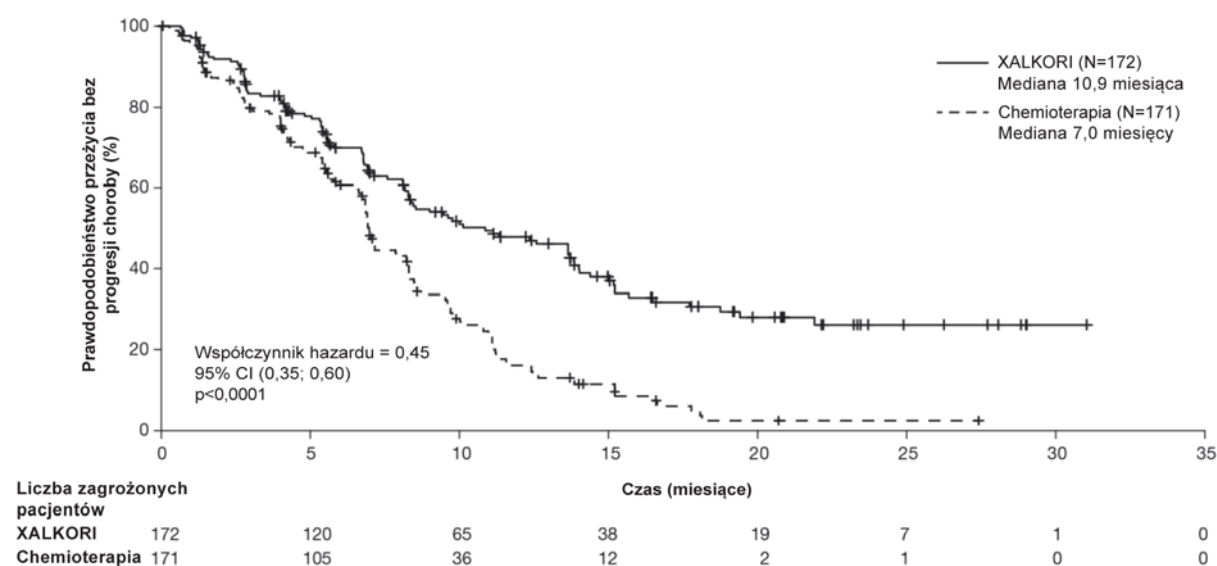
Tabela 4. Wyniki dotyczące skuteczności leczenia pacjentów z uprzednio nieleczonym, ALK-dodatnim zaawansowanym NSCLC w randomizowanym badaniu 1014 fazy III (cała populacja objęta analizą)*

Parametr odpowiedzi	Kryzotynib N=172	Chemioterapia N=171
Przeżycie bez progresji choroby (na podstawie IRR)		
Pacjenci ze zdarzeniami, n (%)	100 (58%)	137 (80%)
Mediana PFS w miesiącach (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)	
wartość p ^c	< 0,0001	
Całkowite przeżycie^d		
Liczba zgonów, n (%)	71 (41%)	81 (47%)
Mediana OS w miesiącach (95% CI)	NR (45,8; NR)	47,5 (32,2; NR)
HR (95% CI) ^b	0,76 (0,55; 1,05)	
wartość p ^c	0,0489	
Prawdopodobieństwo przeżycia 12 miesięcy ^d , % (95% CI)	83,5 (77,0; 88,3)	78,4 (71,3; 83,9)
Prawdopodobieństwo przeżycia 18 miesięcy ^d , % (95% CI)	71,5 (64,0; 77,7)	66,6 (58,8; 73,2)
Prawdopodobieństwo przeżycia 48 miesięcy ^d , % (95% CI)	56,6 (48,3; 64,1)	49,1 (40,5; 57,1)
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (na podstawie IRR)		
Odsetek obiektywnych odpowiedzi, % (95% CI)	74% (67; 81)	45% ^e (37; 53)
wartość p ^f	< 0,0001	
Czas trwania odpowiedzi		
Miesiące ^g (95% CI)	11,3 (8,1; 13,8)	5,3 (4,1; 5,8)

Skróty: CI = przedział ufności; HR = współczynnik hazardu; IRR = niezależna ocena radiologiczna; N/n = liczba pacjentów; NR = nie osiągnięto; PFS = przeżycie bez progresji choroby; ORR = odsetek obiektywnych odpowiedzi; OS = przeżycie całkowite.

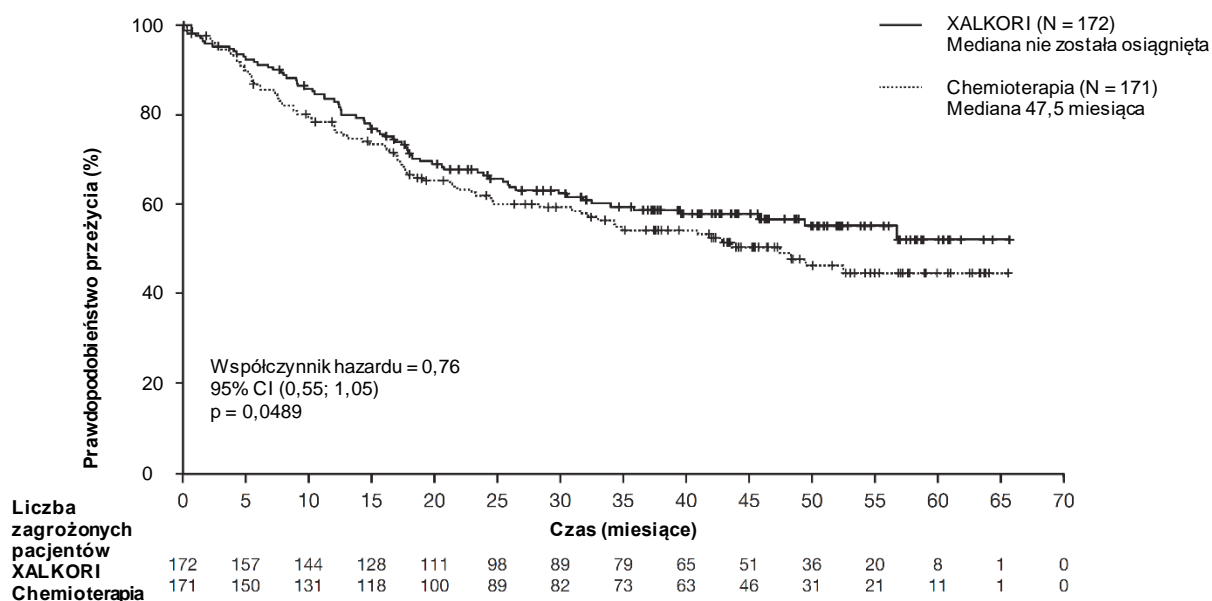
- * PFS, odsetek obiektywnych odpowiedzi oraz czas trwania odpowiedzi wyliczono na podstawie danych zgromadzonych do 30 listopada 2013 (data odcięcia danych); OS zostało wyliczone na podstawie danych zgromadzonych do dnia ostatniej wizyty ostatniego pacjenta, 30 listopada 2016, i mediany okresu obserwacji trwającego około 46 miesięcy.
- Mediana PFS wynosiła 6,9 miesiąca (95% CI: 6,6; 8,3) dla pemetreksedu/cisplatyny (HR=0,49; wartość $p < 0,0001$ dla kryzotyningu w porównaniu z pemetreksedem/cisplatyną) i 7,0 miesiąca (95% CI: 5,9; 8,3) dla pemetreksedu/karboplatyny (HR=0,45; $p < 0,0001$ dla kryzotyningu w porównaniu z pemetreksedem/karboplatyną).
 - Na podstawie analizy warstwowej proporcjonalnego hazardu Coxa.
 - Na podstawie warstwowego testu log-rank (jednostronnego).
 - Informacje zaktualizowane na podstawie analizy końcowej OS. W analizie OS nie skorygowano danych względem potencjalnego zakłócającego wpływu zmiany leczenia [144 (84%) pacjentów w grupie chemioterapii otrzymało później kryzotyning].
 - Wskaźniki ORR wynosiły 47% (95% CI: 37; 58) dla pemetreksedu/cisplatyny (wartość $p < 0,0001$ w porównaniu z kryzotyningiem) i 44% (95% CI: 32; 55) dla pemetreksedu/karboplatyny (wartość $p < 0,0001$ w porównaniu z kryzotyningiem).
 - Na podstawie warstwowego testu Cochra-Mantela-Haenszela (dwustronnego).
 - Oszacowano metodą Kaplana-Meiera.

Rycina 1. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie bez progresji choroby (na podstawie IRR) w zależności od grupy terapeutycznej w randomizowanym badaniu 1014 fazy III (cała populacja objęta analizą) u pacjentów z uprzednio nieleczonym ALK-dodatnim zaawansowanym NSCLC



Skróty: CI = przedział ufności; N = liczba pacjentów; p = wartość p

Rycina 2. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające czas przeżycia całkowitego w zależności od grupy terapeutycznej w randomizowanym badaniu 1014 fazy III (cała populacja objęta analizą) u pacjentów z uprzednio nieleczonym ALK-dodatnim zaawansowanym NSCLC



Skróty: CI = przedział ufności; N = liczba pacjentów; p = wartość p

U pacjentów z uprzednio leczonymi, wyjściowymi przerzutami do mózgu, mediana śródczaszkowego czasu do progresji (IC-TTP) wynosiła 15,7 miesiąca w grupie kryzotynibu (N=39) i 12,5 miesiący w grupie chemioterapii (N=40) (HR=0,45 [95% CI: 0,19; 1,07]; jednostronna wartość p=0,0315). U pacjentów bez przerzutów do mózgu na początku leczenia nie osiągnięto mediany IC TTP w grupie kryzotynibu (N=132) lub chemioterapii (N=131) (HR=0,69 [95% CI: 0,33; 1,45]; jednostronna wartość p=0,1617).

Ocenę objawów zgłaszanych przez pacjenta i całościowej jakości życia (QOL) przeprowadzano z użyciem kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i jego modułu dotyczącego raka płuca (EORTC QLQ-LC13). Łącznie 166 pacjentów w grupie kryzotynibu i 163 pacjentów w grupie chemioterapii wypełniło kwestionariusze EORTC QLQ-C30 i LC13 przed rozpoczęciem badania i podczas co najmniej 1 wizyty po rozpoczęciu badania. Istotnie większą poprawę całościowej QOL stwierdzono w grupie kryzotynibu w porównaniu z grupą chemioterapii (całościowa różnica pod względem zmiany początkowej punktacji była równa 13,8; wartość p < 0,0001).

Czas do pogorszenia (ang. time to deterioration, TTD) zdefiniowano jako wystąpienie po raz pierwszy wzrostu punktacji o ≥ 10 punktów bólu w klatce piersiowej, kaszlu lub duszności ocenianych z użyciem kwestionariusza EORTC QLQ-LC13, w porównaniu z wartością początkową.

Kryzotynib miał korzystny wpływ na objawy choroby, istotnie wydłużając TTD w porównaniu z chemioterapią (mediana 2,1 miesiąca w porównaniu z 0,5 miesiąca; HR=0,59; 95% CI: 0,45, 0,77; p=0,0005 w dwustronnym teście log-rank skorygowanym metodą Hochberga).

Uprzednio leczony ALK-dodatni zaawansowany NSCLC – randomizowane badanie 1007 fazy III
Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kryzotynibu w leczeniu pacjentów z ALK-dodatnim NSCLC z przerzutami, którzy otrzymywali uprzednio leczenie ogólnoustrojowe z powodu zaawansowanej choroby, wykazano w ogólnościowym, randomizowanym, badaniu 1007 przeprowadzonym metodą otwartej próby.

Cała populacja objęta analizą w badaniu liczyła 347 pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym NSCLC, co stwierdzono przed randomizacją metodą FISH. Stu siedemdziesięciu trzech (173) pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej kryzotynib, a 174 pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej chemioterapię (pemetreksed lub docetaksel). Dane demograficzne i charakterystyka choroby w całej badanej populacji były następujące: 56% kobiet, mediana wieku 50 lat, początkowy stan wydolności ECOG 0 (39%) lub 1 (52%), 52% osób rasy białej i 45% Azjatów, 4% osób palących obecnie, 33% osób palących w przeszłości i 63% osób nigdy niepalących tytoniu, choroba z przerzutami u 93% pacjentów, u 93% pacjentów guz został sklasyfikowany jako gruczolakorak.

Pacjenci mogli kontynuować leczenie zgodnie z przydziałem po stwierdzeniu progresji choroby na podstawie kryteriów RECIST, według uznania badacza, jeśli uznano, że odnosili korzyść kliniczną. Pięćdziesięciu ośmiu z 84 (69%) pacjentów leczonych kryzotynibem i 17 ze 119 (14%) pacjentów stosujących chemioterapię kontynuowało terapię przez co najmniej 3 tygodnie po stwierdzeniu obiektywnej progresji choroby. Pacjenci przydzieleni losowo do chemioterapii mogli przejść do grupy otrzymującej kryzotynib po stwierdzeniu progresji choroby na podstawie kryteriów RECIST, potwierdzonej przez IRR.

Na podstawie oceny IRR kryzotynib spowodował istotne wydłużenie PFS, pierwszorzędnego celu badania, w porównaniu z chemioterapią. Poprawa PFS w związku ze stosowaniem kryzotynibu występowała we wszystkich podgrupach wydzielonych na podstawie początkowych parametrów u pacjentów, takich jak wiek, płeć, rasa, palenie tytoniu, czas od rozpoznania, stan wydolności ECOG, obecność przerzutów do mózgu i wcześniejsze leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR.

Dane dotyczące skuteczności z badania 1007 zebrano w Tabeli 5, a krzywe Kaplana-Meiera dotyczące PFS i OS przedstawiono odpowiednio na Rycinie 3 i 4.

Tabela 5. Wyniki dotyczące skuteczności leczenia w randomizowanym badaniu 1007 fazy III (cała populacja objęta analizą) u pacjentów z uprzednio leczonym ALK-dodatnim zaawansowanym NSCLC*

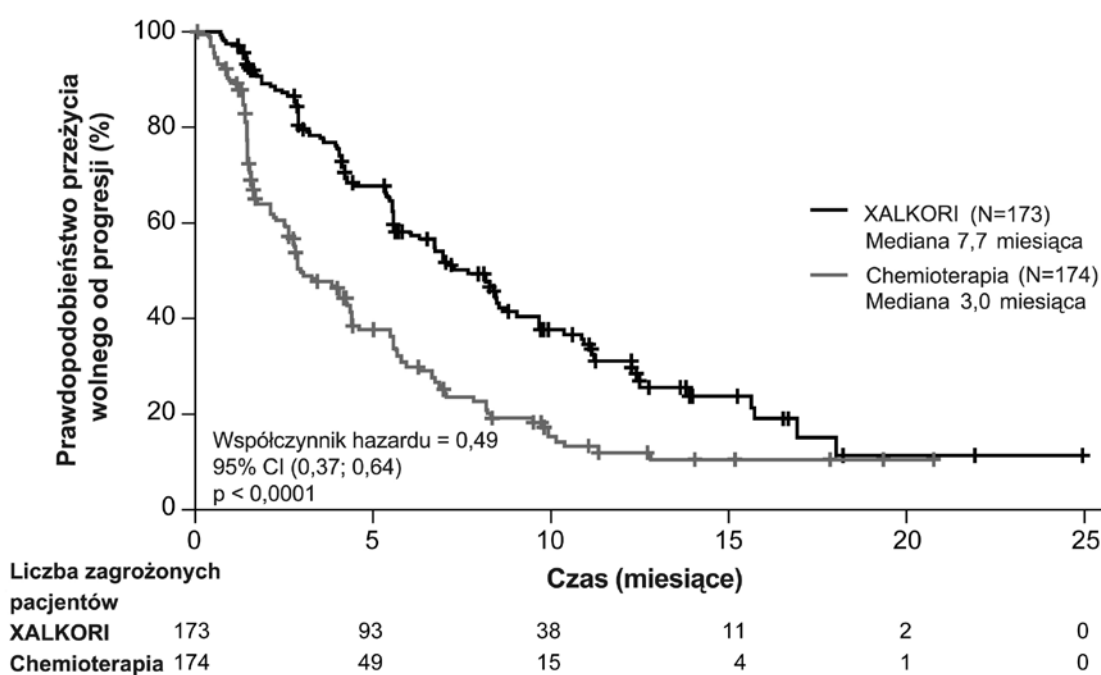
Parametr odpowiedzi	Kryzotynib N=173	Chemioterapia N=174
Przeżycie bez progresji choroby (na podstawie IRR)		
Pacjenci ze zdarzeniami, n (%)	100 (58%)	127 (73%)
Typ zdarzenia, n (%)		
Choroba progresywna	84 (49%)	119 (68%)
Zgon bez obiektywnej progresji	16 (9%)	8 (5%)
Mediana PFS w miesiącach (95% CI)	7,7 (6,0; 8,8)	3,0 ^a (2,6; 4,3)
HR (95% CI) ^b	0,49 (0,37; 0,64)	
wartość p ^c	< 0,0001	
Całkowite przeżycie^d		
Liczba zgonów, n (%)	116 (67%)	126 (72%)
Mediana OS w miesiącach (95% CI)	21,7 (18,9; 30,5)	21,9 (16,8; 26,0)
HR (95% CI) ^b	0,85 (0,66; 1,10)	
wartość p ^c	0,1145	
Prawdopodobieństwo przeżycia 6 miesięcy ^e , % (95% CI)	86,6 (80,5; 90,9)	83,8 (77,4; 88,5)
Prawdopodobieństwo przeżycia 1 roku ^e , % (95% CI)	70,4 (62,9; 76,7)	66,7 (59,1; 73,2)
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (na podstawie IRR)		
Odsetek obiektywnych odpowiedzi, % (95% CI)	65% (58; 72)	20% ^f (14; 26)
wartość p ^g	< 0,0001	
Czas trwania odpowiedzi		
Mediana ^e w miesiącach (95% CI)	7,4 (6,1; 9,7)	5,6 (3,4; 8,3)

Skróty: CI = przedział ufności; HR = współczynnik hazardu; IRR = niezależna ocena radiologiczna; N/n = liczba pacjentów; PFS = przeżycie bez progresji choroby; ORR = odsetek obiektywnych odpowiedzi; OS = przeżycie całkowite.

* PFS, odsetek obiektywnych odpowiedzi oraz czas trwania odpowiedzi pochodzą z dnia za przestania zbierania danych 30 marca 2012; OS pochodzi z dnia zaprzestania zbierania danych 31 sierpnia 2015.

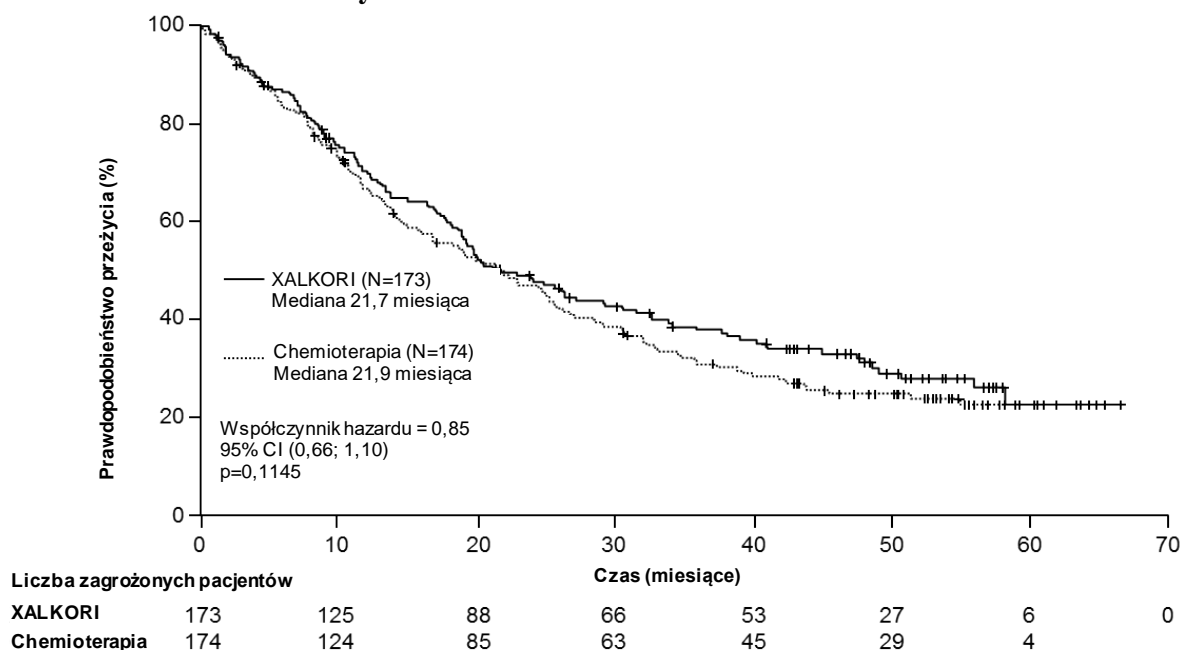
- Mediana PFS wynosiła 4,2 miesiąca (95% CI: 2,8; 5,7) dla pemetreksedu (HR=0,59; wartość p=0,0004 dla kryzotyribu w porównaniu z pemetreksedem) i 2,6 miesiąca (95% CI: 1,6; 4,0) dla docetakselu (HR=0,30; wartość p<0,0001 dla kryzotyribu w porównaniu z docetakselem).
- Na podstawie analizy warstwowej proporcjonalnego hazardu Coxa.
- Na podstawie warstwowego testu log-rank (jednostronnego).
- Zaktualizowano na podstawie końcowej analizy OS. W końcowej analizie OS nie skorygowano danych względem potencjalnego zakłócającego wpływu zmiany leczenia (154 [89%] pacjentów było następnie leczonych kryzotyribem).
- Oszacowano metodą Kaplana-Meiera.
- Wskaźniki ORR wynosiły 29% (95% CI: 21; 39) dla pemetreksedu (wartość p<0,0001 w porównaniu z kryzotyribem) i 7% (95% CI: 2; 16) dla docetakselu (wartość p<0,0001 w porównaniu z kryzotyribem).
- Na podstawie warstwowego testu Cochran-Mantel-Haenszela (dwustronnego).

Rycina 3. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie bez progresji choroby (na podstawie IRR) w zależności od grupy terapeutycznej w randomizowanym badaniu 1007 fazy III (cała populacja objęta analizą) u pacjentów z uprzednio leczonym ALK-dodatnim zaawansowanym NSCLC



Skróty: CI = przedział ufności; N = liczba pacjentów; p = wartość p

Rycina 4. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające całkowite przeżycie w zależności od grupy terapeutycznej w randomizowanym badaniu 1007 fazy III (cała populacja objęta analizą) u pacjentów z uprzednio leczonym ALK-dodatnim zaawansowanym NSCLC



Skróty: CI = przedział ufności; N = liczba pacjentów; p = wartość p

Pięćdziesięciu dwóch (52) pacjentów leczonych kryzotynibem i 57 pacjentów otrzymujących chemioterapię z uprzednio leczonymi lub nieleczonymi bezobjawowymi przerzutami do mózgu włączono do randomizowanego badania 1007 fazy III. Wskaźnik kontroli choroby śródczaszkowej (IC-DCR) po 12 tygodniach wynosił 65% i 46% dla pacjentów leczonych odpowiednio kryzotynibem i chemioterapią.

Ocenę objawów zgłaszanych przez pacjenta i całościowej QOL przeprowadzono z użyciem kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i jego modułu dotyczącego raka płuca (EORTC QLQ-LC13) w dniu rozpoczęcia leczenia (w dniu 1. cyklu 1) i dniu 1. każdego następnego cyklu leczenia. Łącznie 162 pacjentów w grupie kryzotynibu i 151 pacjentów w grupie chemioterapii wypełniło kwestionariusze EORTC QLQ-C30 i LC-13 na początku badania i podczas co najmniej 1 wizyty po rozpoczęciu badania.

Kryzotynib powodował korzystne działanie w postaci znaczącego wydłużenia czasu do wystąpienia pogorszenia (mediana 4,5 miesiąca wobec 1,4 miesiąca) u pacjentów zgłaszających ból w klatce piersiowej, duszność lub kaszel w porównaniu z chemioterapią (HR 0,50; 95% CI: 0,37; 0,66; wartość $p < 0,0001$ w dwustronnym teście log-rank skorygowanym metodą Hochberga).

Wykazano, że kryzotynib powodował istotnie większą poprawę w stosunku do stanu początkowego w zakresie następujących objawów: łysienie (cykle 2 do 15; wartość $p < 0,05$), kaszel (cykle 2 do 20; wartość $p < 0,0001$), duszność (cykle 2 do 20; wartość $p < 0,0001$), krwioplucie (cykle 2 do 20; wartość $p < 0,05$), ból ramienia lub barku (cykle 2 do 20; wartość $p < 0,0001$), ból w klatce piersiowej (cykle 2 do 20; wartość $p < 0,0001$), ból zlokalizowany w innych częściach ciała (cykle 2 do 20; wartość $p < 0,05$). Kryzotynib powodował istotnie mniejsze pogorszenie w stosunku do stanu początkowego neuropatii obwodowej (cykle 6 do 20; wartość $p < 0,05$), dysfagii (cykle 5 do 11; wartość $p < 0,05$) i bólu jamy ustnej (cykle 2 do 20; wartość $p < 0,05$) w porównaniu z chemioterapią.

Kryzotynib wpływał korzystnie na ogólną jakość życia, przy czym poprawa jakości życia w stosunku do stanu początkowego była istotnie większa w grupie kryzotynibu niż w grupie chemioterapii (cykle 2 do 20; wartość $p < 0,05$).

Badania jednoramienne u pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym NSCLC

Zastosowanie kryzotyningu w monoterapii w leczeniu ALK-dodatniego zaawansowanego NSCLC badano w dwóch międzynarodowych badaniach z pojedynczym ramieniem, tj. bez grupy kontrolnej (badanie 1001 oraz 1005). Z grupy pacjentów włączonych do tych badań, pacjenci opisani poniżej otrzymywali wcześniej ogólnoustrojową terapię z powodu choroby miejscowo zaawansowanej lub z przerzutami. Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności w obu badaniach był wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ORR, ang. objective response rate) zgodnie z kryteriami RECIST.

Łącznie 149 pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym NSCLC, w tym 125 pacjentów z wcześniej leczonym zaawansowanym NSCLC ALK-dodatnim, było włączonych do badania 1001 w czasie zaprzestania zbierania danych do analizy PFS i ORR. Dane demograficzne i charakterystyka choroby były następujące: kobiety 50%; mediana wieku 51 lat; początkowy stan wydolności ECOG 0 (32%) lub 1 (55%); osoby rasy białej 61%, Azjaci 30%; palenie tytoniu: obecnie mniej niż 1%, w przeszłości 27%, nigdy 72%, u 94% pacjentów stwierdzono chorobę przerzutową, a u 98% pacjentów guz został sklasyfikowany jako gruczolakorak. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 42 tygodnie.

Łącznie 934 pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym NSCLC otrzymywało leczenie kryzotyningiem w badaniu 1005 w czasie zaprzestania zbierania danych do analizy PFS i ORR. Dane demograficzne i charakterystyka choroby były następujące: kobiety 57%; mediana wieku 53 lata; początkowy stan wydolności ECOG 0/1 (82%) lub 2/3 (18%); osoby rasy białej 52%, Azjaci 44%; palenie tytoniu: obecnie 4%, w przeszłości 30%, nigdy 66%, u 92% pacjentów stwierdzono chorobę przerzutową, a u 94% pacjentów guz został sklasyfikowany jako gruczolakorak. Mediana czasu leczenia tych pacjentów wynosiła 23 tygodnie. Badacz mógł zdecydować o kontynuowaniu przez pacjentów leczenia po wystąpieniu progresji choroby zdefiniowanej na podstawie kryteriów RECIST. Siedemdziesięciu siedmiu ze 106 (73%) pacjentów leczonych kryzotyningiem kontynuowało terapię przez co najmniej 3 tygodnie po stwierdzeniu obiektywnej progresji choroby.

Dane dotyczące skuteczności z badań 1001 i 1005 podano w Tabeli 6.

Tabela 6. Wyniki badań 1001 i 1005 dotyczące skuteczności w ALK-dodatnim zaawansowanym NSCLC

Parametr skuteczności	Badanie 1001	Badanie 1005
	N=125 ^a	N=765 ^a
Odsetek obiektywnych odpowiedzi ^b [% (95% CI)]	60 (51; 69)	48 (44; 51)
Czas do odpowiedzi guza [mediana (zakres)] w tygodniach	7,9 (2,1; 39,6)	6,1 (3; 49)
Czas trwania odpowiedzi ^c [mediana (95% CI)] w tygodniach	48,1 (35,7; 64,1)	47,3 (36; 54)
Przeżycie bez progresji choroby ^c [mediana (95% CI)] w miesiącach	9,2 (7,3; 12,7)	7,8 (6,9; 9,5) ^d
	N=154 ^e	N=905 ^e
Liczba zgonów, n (%)	83 (54%)	504 (56%)
Przeżycie całkowite ^c [mediana (95% CI)] w miesiącach	28,9 (21,1; 40,1)	21,5 (19,3; 23,6)

Skróty: CI = przedział ufności; N/n = liczba pacjentów; PFS = przeżycie bez progresji choroby

a. Na dzień zaprzestania zbierania danych: 1 czerwca 2011 r. (badanie 1001) i 15 lutego 2012 r. (badanie 1005).

b. Niemożliwa była ocena odpowiedzi u 3 pacjentów w badaniu 1001 i u 42 pacjentów w badaniu 1005.

c. Oszacowanie metodą Kaplana-Meiera.

d. Dane dotyczące PFS z badania 1005 obejmowały 807 pacjentów z populacji wybranej do oceny bezpieczeństwa zidentyfikowanych przy użyciu zestawu testowego FISH (na dzień zaprzestania zbierania danych 15 lutego 2012 r.).

e. Na dzień zaprzestania zbierania danych, 30 listopada 2013 r.

ROS1-dodatni zaawansowany NSCLC

Stosowanie kryzotyningu jako pojedynczego leku w leczeniu ROS1-dodatniego zaawansowanego NSCLC badano w wielośrodkowym, międzynarodowym, jednoramiennym badaniu 1001.

W momencie zaprzestania gromadzenia danych do badania zakwalifikowano łącznie 53 pacjentów z ROS1-dodatnim zaawansowanym NSCLC, w tym 46 pacjentów z wcześniej leczonym ROS1-

dodatnim zaawansowanym NSCLC i ograniczoną liczbę pacjentów (N=7), którzy nie byli wcześniej leczeni ogólnoustrojowo. Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności był ORR według RECIST. Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności obejmowały czas do odpowiedzi guza na leczenie (ang. time to tumour response, TTR), czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response, DR), PFS i OS. Pacjenci otrzymywali kryzotynib w dawce 250 mg doustnie dwa razy na dobę.

Charakterystyka demograficzna to 57% kobiet; mediana wieku 55 lat; początkowy stan wydolności wg ECOG 0 lub 1 (98%), lub 2 (2%), 57% rasy białej i 40% rasy azjatyckiej; 25% wcześniej paliło, a 75% nigdy nie paliło tytoniu. Charakterystyka choroby to 94% przerzutowej, 96% histologii gruczolakoraka i 13% bez wcześniejszej terapii ogólnoustrojowej z powodu choroby przerzutowej.

W badaniu 1001 przed przyjęciem do badania klinicznego pacjenci musieli mieć ROS1-dodatniego zaawansowanego NSCLC. U większości pacjentów ROS1-dodatni NSCLC zidentyfikowano za pomocą FISH. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 22,4 miesiąca (95% CI: 15,0; 35,9). Uzyskano 6 odpowiedzi całkowitych i 32 odpowiedzi częściowe dla ORR 72% (95% CI: 58%, 83%). Mediana DR wyniosła 24,7 miesiąca (95% CI: 15,2; 45,3). Pięćdziesiąt procent obiektywnych odpowiedzi guza osiągnięto podczas pierwszych 8 tygodni leczenia. Mediana PFS w momencie zaprzestania gromadzenia danych wynosiła 19,3 miesiąca (95% CI: 15,2; 39,1). Mediana OS w momencie zaprzestania gromadzenia danych wynosiła 51,4 miesiąca (95% CI: 29,3; NR).

Dane dotyczące skuteczności u pacjentów z ROS1-dodatnim zaawansowanym NSCLC z badania 1001 podano w Tabeli 7.

Tabela 7. Wyniki skuteczności stosowania w przypadku ROS1-dodatniego zaawansowanego NSCLC z badania 1001

Parametr skuteczności	Badanie 1001 N=53^a
Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi [% (95% CI)]	72 (58; 83)
Czas do odpowiedzi guza [mediana (zakres)] w tygodniach	8 (4; 104)
Czas trwania odpowiedzi ^b [mediana (95% CI)] w miesiącach	24,7 (15,2; 45,3)
Przeżycie bez progresji ^b [mediana (95% CI)] w miesiącach	19,3 (15,2; 39,1)
OS ^b [mediana (95% CI)] w miesiącach	51,4 (29,3; NR)

Skróty: CI = przedział ufności; N = liczba pacjentów; NR = nie osiągnięto; OS = przeżycie całkowite OS określono na podstawie mediany czasu obserwacji wynoszącej około 63 miesiące.

a. Według daty zaprzestania gromadzenia danych 30 czerwca 2018.

b. Oszacowano przy użyciu metody Kaplana-Meiera.

Rozpoznanie histologiczne inne niż gruczolakorak

Dwudziestu jeden pacjentów z uprzednio nieleczonym i 12 pacjentów z uprzednio leczonym ALK-dodatnim zaawansowanym NSCLC z rozpoznaniem histologicznym innym niż gruczolakorak włączono odpowiednio do randomizowanych badań 1014 i 1007 fazy III. Podgrupy w tych badaniach były za małe, aby można było sformułować wiarygodne wnioski. Co istotne, pacjentów z rozpoznaniem histologicznym SCC przydzielano losowo do grupy kryzotynibu w badaniu 1007, a żadnego pacjenta z SCC nie włączono do badania 1014 z powodu stosowania schematu zawierającego pemetreksed jako leczenie porównawcze.

Dostępne są dane od 45 możliwych do oceny pacjentów z uprzednio leczonym NSCLC z histologicznym rozpoznaniem innymi niż gruczolakorak (w tym 22 pacjentów z SCC) w badaniu 1005. Częściowe odpowiedzi obserwowano u 20 z 45 pacjentów z NSCLC z histologicznym rozpoznaniem innymi niż gruczolakorak: ORR 44%, i u 9 z 22 pacjentów z SCC NSCLC: ORR 41%; oba te wskaźniki były mniejsze niż ORR obserwowany w badaniu 1005 (54%) u wszystkich pacjentów.

Powtórne leczenie kryzotynibem

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności dla powtórnego leczenia kryzotynibem pacjentów, którzy otrzymywali uprzednio leczenie kryzotynibem.

Osoby w podeszłym wieku

Ze 171 pacjentów z ALK-dodatnim NSCLC leczonych kryzotynibem w randomizowanym badaniu 1014 fazy III, 22 (13%) miało 65 lat lub więcej, a ze 109 pacjentów z nowotworem ALK-dodatnim leczonych kryzotynibem, którzy przeszli z grupy chemioterapii, 26 (24%) miało 65 lat lub więcej. Ze 172 pacjentów z nowotworem ALK-dodatnim leczonych kryzotynibem w randomizowanym badaniu 1007 fazy III 27 (16%) miało 65 lat lub więcej. Ze 154 i 1063 pacjentów z ALK-dodatnim NSCLC w jednoramiennych badaniach 1001 i 1005, odpowiednio 22 (14%) i 173 (16%) miało 65 lat i więcej. U pacjentów z ALK-dodatnim NSCLC częstość występowania działań niepożądanych była zasadniczo podobna u pacjentów w wieku < 65 lat i pacjentów w wieku ≥ 65 lat, z wyjątkiem obrzęków i zaparć, które zgłaszano z większą częstością (różnica ≥ 15%) w badaniu 1014 u pacjentów w wieku ≥ 65 lat leczonych kryzotynibem. W grupach przyjmujących kryzotynib w randomizowanych badaniach 1007 i 1014 fazy III i jednoramiennym badaniu 1005 nie było pacjentów w wieku > 85 lat. W jednoramiennym badaniu 1001, wśród 154 pacjentów, był jeden pacjent z nowotworem ALK-dodatnim w wieku > 85 lat (patrz także punkty 4.2 i 5.2). Z 53 pacjentów z ROS1-dodatnim NSCLC w jednoramiennym badaniu 1001, 15 (28%) miało 65 lat lub więcej. W badaniu 1001 nie było pacjentów z ROS1-dodatnim w wieku > 85 lat.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego XALKORI we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z NSCLC (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej na czczo kryzotynib wchłania się osiągając maksymalne stężenia w czasie 4 do 6 godzin (mediana). Podczas podawania dwa razy na dobę stan stacjonarny był osiągnięty w ciągu 15 dni. Bezwzględna biodostępność kryzotynibu oceniono na 43% po podaniu pojedynczej doustnej dawki 250 mg.

Posiłki wysokotłuszczowe zmniejszyły AUC_{inf} i C_{max} kryzotynibu o około 14% po podaniu pojedynczej dawki 250 mg zdrowym ochotnikom. Kryzotynib można podawać z pokarmem lub bez pokarmu (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Geometryczna średnia objętość dystrybucji (V_{ss}) kryzotynibu wynosiła 1772 l po dożylnym podaniu dawki 50 mg, co wskazuje na intensywną dystrybucję produktu leczniczego z osocza do tkanek.

Wiązanie kryzotynibu z białkami osocza ludzkiego *in vitro* wynosi 91% i nie zależy od stężenia produktu leczniczego. Badania *in vitro* sugerują, że kryzotynib jest substratem glikoproteiny P (P-gp).

Metabolizm

Badania *in vitro* wykazały, że CYP3A4/5 były głównymi enzymami zaangażowanymi w klirens metaboliczny kryzotynibu. Głównymi szlakami metabolicznymi u ludzi była oksydacja pierścienia piperydyny do laktamu kryzotynibu oraz O-dealkilacja, z następczą koniugacją fazy 2 O-dealkilowanych metabolitów.

Badania *in vitro* na mikrosomach wątroby ludzkiej wykazały, że kryzotynib jest zależnym od czasu inhibitorem CYP2B6 i CYP3A (patrz punkt 4.5). Badania *in vitro* wskazywały, że kliniczne interakcje lekowe w wyniku zależnej od kryzotynibu inhibicji metabolizmu produktów leczniczych, które są substratami CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 lub CYP2D6, są mało prawdopodobne.

Badania *in vitro* pokazały, że kryzotynib jest słabym inhibitorem UGT1A1 i UGT2B7 (patrz punkt 4.5). Badania *in vitro* wykazały jednak, że kliniczne interakcje lekowe w wyniku zależnego od kryzotynibu hamowania metabolizmu produktów leczniczych, które są substratami UGT1A4, UGT1A6 lub UGT1A9, są mało prawdopodobne.

Badania *in vitro* na hepatocytach ludzkich wskazują, że kliniczne interakcje lekowe są mało prawdopodobne w wyniku zależnej od kryzotynibu indukcji metabolizmu produktów leczniczych, które są substratami CYP1A2.

Eliminacja

Po podaniu pojedynczych dawek kryzotynibu okres półtrwania leku w osoczu pacjentów wynosił 42 godziny.

Po podaniu zdrowym osobom pojedynczej dawki 250 mg kryzotynibu znakowanego radioaktywnie 63% i 22% podanej dawki stwierdzano, odpowiednio, w kale i moczu. Około 53% i 2,3% podanej dawki kryzotynibu pojawiało się w postaci niezmienionej, odpowiednio, w kale i moczu.

Jednoczesne podawanie z produktami leczniczymi, które są substratami transporterów

Kryzotynib jest inhibitorem glikoproteiny P (P-gp) *in vitro*. Z tego względu kryzotynib może potencjalnie zwiększać stężenia w osoczu jednocześnie podawanych produktów leczniczych, które są substratami P-gp (patrz punkt 4.5).

Kryzotynib jest inhibitorem OCT1 i OCT2 w warunkach *in vitro*. Z tego względu kryzotynib może zwiększać stężenia w osoczu jednocześnie podawanych produktów leczniczych, które są substratami OCT1 i OCT2 (patrz punkt 4.5).

Kryzotynib w stężeniach istotnych klinicznie u ludzi nie hamuje wychwyty wątrobowego białek transportowych: polipeptydów transportujących aniony organiczne (OATP)1B1 lub OATP1B3, ani nerkowego wychwyty białek transportowych: nośnika anionów organicznych (OAT)1 lub OAT3 w warunkach *in vitro*. Z tego względu kliniczne interakcje lekowe, zachodzące w wyniku hamowania wychwyty wątrobowego lub nerkowego produktów leczniczych, które są substratami dla tych transporterów, są mało prawdopodobne.

Wpływ na inne białka transportowe

Kryzotynib w stężeniach istotnych klinicznie nie jest inhibitorem białka BSEP w warunkach *in vitro*.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Kryzotynib jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie. Pacjentów z określonymi według klasyfikacji NCI łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (z aktywnością AspAT > GGN i stężeniem bilirubiny całkowitej \leq GGN lub z jakąkolwiek aktywnością AspAT i stężeniem bilirubiny całkowitej przekraczającym GGN, lecz nie więcej niż 1,5 raza), umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (z jakąkolwiek aktywnością AspAT i stężeniem bilirubiny całkowitej od $> 1,5 \times$ GGN do $\leq 3 \times$ GGN) i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (z jakąkolwiek aktywnością AspAT i stężeniem bilirubiny całkowitej $> 3 \times$ GGN) oraz pacjentów z prawidłową czynnością wątroby (z aktywnością AspAT i stężeniem bilirubiny całkowitej \leq GGN), stanowiących sparowaną

grupę kontrolną w stosunku do pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby, włączono do otwartego badania klinicznego bez randomizacji (badanie 1012).

Po podawaniu kryzotynibu w dawce 250 mg dwa razy na dobę u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (N=10) stwierdzano podobną ekspozycję ogólnoustrojową na kryzotynib w stanie stacjonarnym do stwierdzonej u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby (N=8), przy czym ilorazy średnich geometrycznych pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu, wyrażającego ekspozycję dobową w stanie stacjonarnym (AUC_{daily}), oraz C_{max} wyniosły odpowiednio 91,1% i 91,2%. Nie zaleca się dostosowywania dawki początkowej kryzotynibu u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby.

Po podawaniu kryzotynibu w dawce 200 mg dwa razy na dobę u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (N=8) stwierdzono większą ekspozycję ogólnoustrojową na kryzotynib w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby (N=9) przy tej samej dawce, a iloraz średnich geometrycznych AUC_{daily} oraz C_{max} wynosiły odpowiednio 150% i 144%. Jednak ekspozycja ogólnoustrojowa na kryzotynib u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby stosujących dawkę 200 mg dwa razy na dobę była porównywalna ze stwierdzoną u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby stosujących dawkę 250 mg dwa razy na dobę, a ilorazy średnich geometrycznych pola powierzchni AUC_{daily} oraz C_{max} wynosiły odpowiednio 114% i 109%.

Parametry ekspozycji ogólnoustrojowej na kryzotynib, AUC_{daily} i C_{max} u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (N=6) otrzymujących kryzotynib w dawce 250 mg raz na dobę stanowiły odpowiednio około 64,7% i 72,6% wartości tych parametrów oznaczonych u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby otrzymujących dawkę 250 mg dwa razy na dobę.

W przypadku podawania kryzotynibu pacjentom z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się dostosowanie jego dawki (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Pacjenci z łagodnymi (klirens kreatyniny ≥ 60 i < 90 ml/min) i umiarkowanymi (klirens kreatyniny ≥ 30 i < 60 ml/min) zaburzeniami czynności nerek byli włączeni do jednoramiennych badań 1001 i 1005. Oceniono wpływ czynności nerek mierzonej na podstawie początkowej wartości klirensu kreatyniny na obserwowane minimalne stężenia kryzotynibu w stanie stacjonarnym ($C_{trough, ss}$). W badaniu 1001 skorygowana średnia geometryczna $C_{trough, ss}$ w osoczu u pacjentów z łagodnymi (N=35) i umiarkowanymi (N=8) zaburzeniami czynności nerek była odpowiednio o 5,1% i 11% większa niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. W badaniu 1005 skorygowana średnia geometryczna $C_{trough, ss}$ kryzotynibu u pacjentów z łagodnymi (N=191) i umiarkowanymi (N=65) zaburzeniami czynności nerek była odpowiednio o 9,1% i 15% większa niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Ponadto populacyjna analiza farmakokinetyczna z wykorzystaniem danych z badań 1001, 1005 i 1007 wykazała, że klirens kreatyniny nie ma znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę kryzotynibu. Ze względu na to, że zwiększenie ekspozycji na kryzotynib było niewielkie (5%–15%), nie zaleca się dostosowywania dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

Po podaniu pojedynczej dawki 250 mg osobom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) niewymagającymi dializy otrzewnowej lub hemodializy, wartości AUC_{inf} i C_{max} dla kryzotynibu zwiększyły się odpowiednio o 79% i 34%, w porównaniu do osób z prawidłową czynnością nerek. Zaleca się dostosowanie dawki kryzotynibu podczas podawania pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek niewymagającymi dializy otrzewnowej lub hemodializy (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Wiek

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej danych z badań 1001, 1005 i 1007 stwierdzono, że wiek nie ma wpływu na farmakokinetykę kryzotynibu (patrz punkty 4.2 i 5.1).

Masa ciała i płeć

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej danych z badań 1001, 1005 i 1007 stwierdzono, że masa ciała ani płeć nie mają znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę kryzotyribu.

Pochodzenie etniczne

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej danych z badań 1001, 1005 i 1007 stwierdzono, że przewidywane pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu w stanie stacjonarnym (AUC_{ss}) (95% CI) było o 23%–37% większe u Azjatów (N=523) niż u pacjentów innych niż Azjaci (N=691).

W badaniach u pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym NSCLC (N=1669) następujące działania niepożądane zgłaszane były częściej u Azjatów (N=753) niż u pacjentów innych niż Azjaci (N=916), przy czym bezwzględna różnica częstości występowania wynosiła $\geq 10\%$: zwiększona aktywność aminotransferaz, zmniejszony apetyt, neutropenia i leukopenia. Żadne działanie niepożądane leku nie było zgłaszane z częstością $\geq 15\%$.

Osoby w podeszłym wieku

Dostępne są ograniczone dane w tej podgrupie pacjentów (patrz punkty 4.2 i 5.1). Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej danych z badań 1001, 1005 i 1007 stwierdzono, że wiek nie ma wpływu na farmakokinetykę kryzotyribu.

Elektrofiziologia serca

Potencjalne wydłużenie odstępu QT pod wpływem kryzotyribu oceniano u pacjentów z ALK-dodatnim lub ROS1-dodatnim NSCLC, którzy otrzymywali kryzotyrib w dawce 250 mg dwa razy na dobę. Wykonywano seryjne zapisy EKG w trzech powtórzeniach po podaniu pojedynczej dawki oraz w stanie stacjonarnym w celu oceny wpływu kryzotyribu na odstępy QT. U trzydziestu czterech z 1619 pacjentów (2,1%) z przynajmniej 1 po początkowej ocenie EKG stwierdzono $QTcF \geq 500$ ms, a u 79 z 1585 pacjentów (5,0%) z początkową i przynajmniej 1 po początkowej ocenie EKG wydłużenie od wartości początkowej $QTcF \geq 60$ ms, w automatycznej ocenie zapisu EKG z urządzenia (patrz punkt 4.4).

Badanie pomocnicze EKG z użyciem zaślepionych ręcznych pomiarów zapisów EKG przeprowadzono u 52 pacjentów z ALK-dodatnim NSCLC, którzy otrzymywali kryzotyrib w dawce 250 mg dwa razy na dobę. U jedenastu (21%) pacjentów nastąpiło wydłużenie odstępu $QTcF$ w stosunku do wartości początkowych wynoszące od ≥ 30 do < 60 ms, natomiast u jednego pacjenta (2%) nastąpiło wydłużenie odstępu $QTcF$ w stosunku do wartości początkowych wynoszące ≥ 60 ms. U żadnego pacjenta nie wystąpiła maksymalna wartość $QTcF \geq 480$ ms. Analiza tendencji centralnej wykazała, że wszystkie górne granice przedziału ufności 90% CI dla średniej zmiany odstępu $QTcF$ w stosunku do wartości początkowych we wszystkich punktach czasowych w dniu 1. cyklu 2 wynosiły < 20 ms. Analiza farmakokinetyczna i farmakodynamiczna sugerowała związek pomiędzy stężeniem kryzotyribu w osoczu a QTc . Ponadto stwierdzono, że spowolnienie czynności serca było związane ze zwiększonym stężeniem kryzotyribu w osoczu (patrz punkt 4.4), z największym średnim spowolnieniem częstości rytmu serca o 17,8 uderzeń na minutę po 8 godzinach w dniu 1. cyklu 2.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W trwających do 3 miesięcy badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym produktu leczniczego u szczurów i psów obserwowane efekty w głównych narządach docelowych dotyczyły układu pokarmowego (wymioty, zmiany stolca, zaparcie), układu krwiotwórczego (zmniejszenie liczby komórek szpiku kostnego), układu krążenia (mieszany blok kanałów jonowych, zwolnienie czynności serca i zmniejszenie ciśnienia tętniczego, zwiększenie LVEDP, wydłużenie odstępów QRS i PR oraz osłabienie kurczliwości miokardium), oraz układu rozrodczego (degeneracja spermatocytów w jądrze w okresie pachyteny, martwica pojedynczych komórek w pęcherzykach jajnika). Poziom, przy którym

nie obserwuje się działań niepożądanych, NOAEL (ang. No Observed Adverse Effect Levels) był albo subterapeutyczny, albo osiągał poziom do 2,6 razy przewyższający ekspozycję kliniczną u ludzi, na podstawie AUC. Inne wyniki obejmowały wpływ na wątrobę (zwiększenie aktywności aminotransferaz) i funkcję siatkówki, oraz możliwość fosfolipidozy w wielu narządach bez skorelowanych działań toksycznych.

Kryzotynib nie wykazywał działania mutagennego *in vitro* w teście odwrotnej mutacji u bakterii (Ames). Kryzotynib wykazywał aneugeniczność w teście mikrojądrowym *in vitro* w komórkach jajnika chomika chińskiego oraz w teście abberacji chromosomów limfocytów ludzkich *in vitro*. Niewielki wzrost strukturalnych abberacji chromosomalnych w stężeniach cytotoksycznych obserwowano w ludzkich limfocytach. Na podstawie AUC stwierdzono, że poziom NOAEL dla aneugeniczności około 1,8 razy przewyższał kliniczną ekspozycję u ludzi.

Nie prowadzono badań działania rakotwórczego kryzotynibu.

Nie prowadzono specyficznych badań z kryzotynibem u zwierząt w celu oceny wpływu na płodność; jednakże na podstawie badań toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów uważa się, że kryzotynib może potencjalnie upośledzać funkcje rozrodcze i płodność u ludzi. Obserwowany wpływ na układ rozrodczy męski obejmował degenerację spermatocytów w jądrach w stadium pachytenu u szczurów, otrzymujących ≥ 50 mg/kg mc./dobę przez 28 dni (ekspozycja około 1,1 razy przewyższająca kliniczną ekspozycję u ludzi, na podstawie AUC). Obserwowany wpływ na żeński układ rozrodczy obejmował martwicę pojedynczych komórek pęcherzyków jajnikowych szczurów otrzymujących dawkę 500 mg/kg mc./dobę przez 3 dni.

Nie wykazano, aby kryzotynib wykazywał teratogenne działanie u ciężarnych szczurów lub królików. Utraty zarodka po implantacji zwiększały się po dawkach ≥ 50 mg/kg mc./dobę (przewyższających około 0,4 razy AUC w zalecanej dawce u ludzi) u szczurów, a zmniejszoną masę ciała płodów uznano za działanie niepożądane u szczurów i królików po dawkach, odpowiednio, 200 i 60 mg/kg mc./dobę (przewyższających 1,2 razy kliniczną ekspozycję u ludzi, na podstawie AUC).

U niedojrzałych szczurów obserwowano zmniejszone tworzenie kości w rosnących kościach długich po dawce kryzotynibu 150 mg/kg mc./dobę, podawanej raz na dobę przez 28 dni (przewyższającej około 3,3 razy kliniczną ekspozycję u ludzi, na podstawie AUC). Inne działania toksyczne, budzące wątpliwości w odniesieniu do populacji dzieci i młodzieży, nie były oceniane u młodych zwierząt.

Wyniki badania fototoksyczności *in vitro* wykazały, że kryzotynib może wykazywać potencjał fototoksyczny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Krzemionka koloidalna bezwodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Wapnia wodorofosforan bezwodny
Karboksymetyloskrobia sodowa (Typ A)
Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

Tusz do oznakowania

Szelak

Glikol propylenowy

Potasu wodorotlenek

Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki HDPE z zamknięciem z polipropylenu zawierające 60 kapsułek twardych.

Blistry z folii PCV zawierające 10 kapsułek twardych.

Każde pudełko zawiera 60 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

XALKORI 200 mg kapsułki twarde

EU/1/12/793/001

EU/1/12/793/002

XALKORI 250 mg kapsułki twarde

EU/1/12/793/003

EU/1/12/793/004

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 października 2012

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 lipca 2021

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

16.07.2021

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.