

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

1. IME LEKA

XALKORI[®], 200 mg, kapsule, tvrde

XALKORI[®], 250 mg, kapsule, tvrde

INN: krizotinib

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

XALKORI, 200 mg, kapsule, tvrde

Jedna kapsula, tvrda sadrži 200 mg krizotiniba.

XALKORI, 250 mg, kapsule, tvrde

Jedna kapsula, tvrda sadrži 250 mg krizotiniba.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

XALKORI, 200 mg, kapsule, tvrde

Dvodielne, tvrde neprovidne želatinske kapsule N° 1, belog tela i ružičaste kape u kojima se nalazi prašak bele do svetložute boje. Na telu kapsule se nalazi oznaka odštampana crnim mastilom „CRZ 200”, a na kapi se nalazi logo proizvođača „Pfizer”.

XALKORI, 250 mg, kapsule, tvrde

Dvodielne, tvrde neprovidne želatinske kapsule N° 0, ružičastog tela i ružičaste kape u kojima se nalazi prašak bele do svetložute boje. Na telu kapsule se nalazi oznaka odštampana crnim mastilom „CRZ 250”, a na kapi se nalazi logo proizvođača „Pfizer”.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek XALKORI kao monoterapija je indikovano za:

- prvu liniju terapije kod odraslih osoba sa ALK (anaplastična limfomska kinaza) pozitivnim, uznapredovalim nemikrocelularnim karcinomom pluća (NSCLC)
- terapiju odraslih osoba sa prethodno lečenim, ALK (anaplastična limfomska kinaza) pozitivnim, uznapredovalim nemikrocelularnim karcinomom pluća (NSCLC)
- terapiju odraslih osoba sa ROS1-pozitivnim, uznapredovalim nemikrocelularnim karcinomom pluća (NSCLC).

4.2. Doziranje i način primene

Terapiju lekom XALKORI treba započeti i sprovesti pod nadzorom lekara sa iskustvom u primeni antikancerskih lekova.

Analiza ALK i ROS1

Precizna i validirana metoda za ili ALK ili ROS1-pozitivan status je neophodna za odabir pacijenata koji su pogodni za lečenje lekom XALKORI (videti odeljak 5.1 za informacije o analizama koje su korišćene u kliničkim ispitivanjima).

Bilo ALK-pozitivni ili ROS1-pozitivni NSCLC status treba utvrditi pre početka terapije krizotinibom. Utvrđivanje ALK- ili ROS1-pozitivnog NSCLC statusa mora se vršiti u specijalizovanim laboratorijama sa dokazanim poznavanjem specifične tehnologije koja se primenjuje (videti odeljak 4.4).

Doziranje

Preporučeni režim doziranja leka XALKORI je 250 mg dva puta dnevno (500 mg dnevno) i uzima se kontinuirano.

Ukoliko se propusti jedna doza, treba je nadoknaditi čim se pacijent seti, osim ukoliko je preostalo manje od 6 sati do sledeće doze, kada pacijent ne treba da nadoknađuje propuštenu dozu. Pacijenti ne smeju da uzimaju dve doze istovremeno da bi nadoknadili propuštenu dozu.

Prilagođavanje doze

Prekid primene i/ili smanjenje doze može biti potrebno u zavisnosti od individualne bezbednosti i podnošljivosti. Kod 1722 pacijenata u kliničkim ispitivanjima sa utvrđenim ili ALK-pozitivnim ili ROS1-pozitivnim NSCLC koji su lečeni krizotinibom, najčešće neželjene reakcije ($\geq 3\%$) koje su povezane sa prekidom terapije su neutropenija, povećanje vrednosti transaminaza, povraćanje i mučnina. Najčešće neželjene reakcije ($\geq 3\%$) koje su povezane sa smanjenjem doze su povećanje vrednosti transaminaza i neutropenija. Ukoliko je smanjenje doze neophodno kod pacijenata koji uzimaju 250 mg krizotiniba oralno dva puta dnevno, tada dozu krizotiniba treba smanjiti kao što je naznačeno ispod:

- Prvo smanjenje doze: XALKORI 200 mg oralno, dva puta dnevno
- Drugo smanjenje doze: XALKORI 250 mg oralno, jednom dnevno
- Trajni prekid terapije ukoliko pacijent ne podnosi 250 mg oralno jednom dnevno

Smernice za smanjenje doze kod pojave hematološke i nehematološke toksičnosti date su u Tabelama 1 i 2. Kod pacijenata lečenih sa nižim dozama krizotiniba od 250 mg dva puta dnevno treba pratiti smernice za smanjenje doze date u Tabeli 1 i Tabeli 2.

Tabela 1. Prilagođavanje doze leka XALKORI – hematološka toksičnost^{a, b}

Gradus CTCAE^c	Lečenje lekom XALKORI
Gradus 3	Obustaviti do oporavka na gradus ≤ 2 , a potom nastaviti po istom režimu doziranja
Gradus 4	Obustaviti do oporavka na gradus ≤ 2 , a potom nastaviti sa sledećom nižom dozom ^{d, e}

^a Izuzimajući limfopeniju (osim ukoliko nije povezana sa kliničkim događajima npr. oportunističke infekcije).

^b Kod pacijenata kod kojih se pojavila neutropenija i leukopenija, videti odeljke 4.4 i 4.8.

^c Kriterijumi standardne terminologije za neželjene događaje (*Common Terminology Criteria for Adverse Events - CTCAE*) Nacionalnog instituta za rak (*National Cancer Institute - NCI*)

^d U slučaju ponovne pojave, obustaviti primenu do oporavka na gradus ≤ 2 , potom nastaviti sa doziranjem od 250 mg jednom dnevno. Neophodno je trajno obustaviti primenu leka XALKORI u slučaju ponovne pojave toksičnosti gradusa 4.

^e Kod pacijenata lečenih sa 250 mg jednom dnevno ili onih čija je doza smanjena na 250 mg jednom dnevno treba obustaviti primenu tokom procene

Tabela 2. Prilagođavanje doze leka XALKORI – nehematološka toksičnost

Gradus CTCAE^a	Lečenje lekom XALKORI
Povećanje vrednosti alanin-aminotransferaze (ALT) ili aspartat-aminotransferaze (AST) gradusa 3 ili 4 sa ukupnim bilirubinom gradusa ≤ 1	Obustaviti do oporavka na gradus ≤1 ili do početnih vrednosti, potom nastaviti sa 250 mg jednom dnevno i povećati na 200 mg dva puta dnevno ukoliko je to klinički podnošljivo ^{b, c}
Povećanje vrednosti ALT ili AST gradusa 2, 3 ili 4 sa istovremenim povećanjem ukupnog bilirubina gradusa 2, 3 ili 4 (u odsustvu holestaze ili hemolize)	Trajno obustaviti primenu leka
Intersticijalna bolest pluća/pneumonitis bilo kog gradusa	Obustaviti primenu leka ukoliko se sumnja na intersticijalnu bolest pluća/pneumonitis, trajno obustaviti terapiju ukoliko se dijagnostikuje intersticijalna bolest pluća/pneumonitis povezan sa lečenjem ^d
Produženje QTc intervala gradusa 3	Obustaviti do oporavka na gradus ≤1, proveriti i ukoliko je neophodno korigovati status elektrolita, potom nastaviti sa sledećom nižom dozom ^{b, c}
Produženje QTc intervala gradusa 4	Trajno obustaviti primenu leka
Bradikardija gradusa 2 i 3 ^{d, e} Simptomatska, može biti teška i klinički značajna, indikovana je medicinska intervencija	Obustaviti do oporavka na gradus ≤1 ili do pulsa od 60 ili više otkucaja Proceniti istovremenu primenu lekova za koje je poznato da izazivaju bradikardiju, kao i antihipertenzivnih lekova Ukoliko je identifikovan i obustavljen istovremeno primenjeni lek koji doprinosi bradikardiji, ili je njegova doza prilagođena, nastaviti sa prethodnom dozom do oporavka na gradus ≤1 ili do pulsa od 60 ili više otkucaja Ukoliko nije identifikovan i obustavljen istovremeno primenjeni lek koji doprinosi bradikardiji, ili njegova doza nije prilagođena, nastaviti sa smanjenom dozom ^c do oporavka na gradus ≤1 ili do pulsa od 60 ili više otkucaja
Bradikardija gradusa 4 ^{d, e, f} Životno ugrožavajuće posledice, indikovana je hitna medicinska intervencija	Trajno obustaviti primenu leka ukoliko nije identifikovan istovremeno primenjeni lek koji doprinosi bradikardiji Ukoliko je identifikovan i obustavljen istovremeno primenjeni lek koji doprinosi bradikardiji, ili je njegova doza prilagođena, nastaviti sa 250 mg jednom dnevno ^c do oporavka na gradus ≤1 ili do pulsa od 60 ili više otkucaja
Poremećaji vida gradusa 4 (gubitak vida)	Obustaviti primenu leka ukoliko se proceni ozbiljan gubitak vida

^a Kriterijumi standardne terminologije za neželjene događaje (*Common Terminology Criteria for Adverse Events - CTCAE*) Nacionalnog instituta za rak (*National Cancer Institute - NCI*)

^b Neophodno je trajno obustaviti primenu leka XALKORI u slučaju ponovne pojave toksičnosti gradusa ≥3. Videti odeljke 4.4 i 4.8.

^c Kod pacijenata lečenih sa 250 mg jednom dnevno ili onih čija je doza smanjena na 250 mg jednom dnevno treba obustaviti primenu tokom procene

^d Videti odeljke 4.4 i 4.8.

^e Puls manji od 60 otkucaja u minuti.

^f Trajno obustaviti primenu leka u slučaju ponovne pojave toksičnosti.

Oštećenje funkcije jetre

Krizotinib se intenzivno metaboliše u jetri. Terapiju krizotinibom treba sprovoditi sa oprezom kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre (videti Tabelu 2 i odeljke 4.4, 4.8 i 5.2).

Na osnovu klasifikacije Nacionalnog Instituta za kancer (engl. *National Cancer Institute*, NCI) nije potrebno prilagođavanje početne doze kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre (vrednost AST viša u odnosu na gornju granicu referentne vrednosti (engl. *upper limit of normal*, ULN) i ukupni bilirubin \leq u odnosu na ULN ili bilo koja vrednost AST i ukupni bilirubin viši u odnosu na ULN, ali $\leq 1,5$ puta u odnosu na ULN). Preporučeno je da početna doza krizotiniba kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (bilo koja vrednost AST i ukupni bilirubin 1,5 put viši u odnosu na ULN, ali ≤ 3 puta u odnosu na ULN) bude 200 mg dva puta dnevno. Preporučeno je da početna doza krizotiniba kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (bilo koja vrednost AST i ukupni bilirubin viši 3 puta u odnosu na ULN) bude 250 mg jednom dnevno (videti odeljak 5.2). Podešavanje doze krizotiniba na osnovu *Child Pugh* klasifikacije nije proučavano kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre.

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa blagim ($60 \text{ mL/min} \leq \text{klirens kreatinina } [CL_{cr}] < 90 \text{ mL/min}$) i umerenim ($30 \text{ mL/min} \leq CL_{cr} < 60 \text{ mL/min}$) oštećenjem funkcije bubrega nije potrebno prilagođavanje početne doze, s obzirom na to da kod tih pacijenata populaciona farmakokinetička analiza nije pokazala klinički značajne promene u izloženosti krizotinibu u stanju ravnoteže. Koncentracije krizotiniba u plazmi mogu biti povećane kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ($CL_{cr} < 30 \text{ mL/min}$). Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega koja ne zahteva peritonealnu dijalizu ili hemodijalizu, početnu dozu krizotiniba treba smanjiti na 250 mg jednom dnevno, primenjeno oralno. Posle najmanje 4 nedelje terapije, doza se može povećati na 200 mg dva puta dnevno u zavisnosti od individualne bezbednosti i podnošljivosti (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Stariji pacijenti

Nije potrebno prilagođavanje početne doze (videti odeljke 5.1 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost krizotiniba kod pedijatrijskih pacijenata nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primene

Kapsule treba progutati cele, sa dovoljnom količinom vode, i ne smeju se mrviti, rastvarati ili otvarati. Mogu se uzimati sa hranom ili bez nje. Treba izbegavati grejpfrut ili sok od grejpfruta jer može povećati koncentraciju krizotiniba u plazmi, kao i kantaron jer može smanjiti koncentraciju krizotiniba u plazmi (videti odeljak 4.5).

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na krizotinib ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Procena ALK ili ROS1 statusa

Prilikom procene ili ALK ili ROS1 statusa pacijenta, važno je da se odabere validirana i robustna metoda kako bi se izbegli lažno negativni ili lažno pozitivni rezultati.

Hepatotoksičnost

Prijavljivana je pojava lekom izazvane hepatotoksičnosti (uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom) kod pacijenata koji su lečeni krizotinibom u kliničkim ispitivanjima (videti odeljak 4.8). Analize parametara funkcije jetre koje obuhvataju ALT, AST i ukupni bilirubin potrebno je sprovoditi jedanput nedeljno tokom prva 2 meseca terapije, a nakon toga jednom mesečno i kada je to klinički indikovano, osim kada se javi povećanje gradusa 2, 3 i 4 što zahteva učestalije praćenje. Za pacijente kod kojih dođe do povećanja vrednosti transaminaza, videti odeljak 4.2.

Intersticijalna bolest pluća/pneumonitis

Teška, životno ugrožavajuća ili fatalna intersticijalna bolest pluća/pneumonitis mogu se javiti kod pacijenata koji su lečeni krizotinibom. Pacijente sa pulmonarnim simptomima koji ukazuju na intersticijalnu bolest pluća/pneumonitis treba pratiti. Ukoliko se sumnja na intersticijalnu bolest pluća/pneumonitis, primenu krizotiniba treba privremeno prekinuti. Intersticijalnu bolest pluća/pneumonitis izazvan lekom treba uzeti u obzir pri razmatranju diferencijalne dijagnoze kod pacijenata sa stanjima sličnim intersticijalnoj bolesti pluća kao što su: pneumonitis, radijacijski pneumonitis, alergijski pneumonitis, intersticijalni pneumonitis, plućna fibroza, akutni respiratorni distres sindrom (ARDS), alveolitis, infiltracija pluća, pneumonija, edem pluća, hronična opstruktivna bolest pluća, pleuralna efuzija, aspiraciona pneumonija, bronhitis, obliterativni bronhiolitis i bronhiektazije. Druge potencijalne uzroke intersticijalne bolesti pluća/pneumonitisa treba isključiti, a terapiju krizotinibom treba trajno obustaviti, ukoliko se dijagnostikuje intersticijalna bolest pluća/pneumonitis povezan sa lečenjem ovim lekom (videti odeljke 4.2 i 4.8).

Produženje QT intervala

U kliničkim studijama kod pacijenata koji su lečeni krizotinibom, uočeno je produženje QTc intervala (videti odeljke 4.8 i 5.2), koje može dovesti do povećanog rizika od ventrikularnih tahiaritmija (npr. *torsade de pointes*) ili iznenadne smrti. Potrebno je razmotriti koristi i potencijalne rizike primene krizotiniba pre započinjanja terapije kod pacijenata sa postojećom bradikardijom, sa anamnezom ili predispozicijom za produženje QTc intervala, koji istovremeno primaju antiaritmike ili druge lekove za koje je poznato da produžavaju QT interval i kod pacijenata sa značajnim već postojećim srčanim oboljenjem i/ili poremećajima elektrolita. Krizotinib treba oprezno primenjivati kod ovih pacijenata uz periodično praćenje EKG zapisa, elektrolita i funkcije bubrega. Prilikom primene krizotiniba rezultate EKG-a i elektrolita (npr. kalcijum, magnezijum, kalijum) treba uraditi neposredno pre primene prve doze, a preporučuje se i periodično praćenje EKG zapisa i elektrolita, posebno na početku lečenja u slučaju povraćanja, dijareje, dehidracije ili poremećaja funkcije bubrega. Elektrolite korigovati po potrebi. Ako se QTc interval produži za 60 msec ili više u odnosu na početnu vrednost, ali ne prelazi 500 msec, treba privremeno obustaviti primenu krizotiniba i potražiti savet kardiologa. Ako se QTc interval produži na 500 msec ili više, mora se odmah potražiti savet kardiologa. Za pacijente kod kojih dođe do produženja QTc intervala, videti odeljke 4.2, 4.8 i 5.2.

Bradikardija

Bradikardija usled svih uzroka, zabeležena je u kliničkim ispitivanjima kod 13% pacijenata lečenih krizotinibom. Simptomatska bradikardija (npr. sinkopa, vrtoglavica, hipotenzija) može da se javi kod pacijenata koji primaju krizotinib. Maksimalan efekat krizotiniba na usporavanje pulsa može se ispoljiti tek nakon nekoliko nedelja od početka lečenja. Treba izbegavati primenu krizotiniba u kombinaciji sa drugim lekovima koji izazivaju bradikardiju (npr. beta blokatori, nedihidropiridinski blokatori kalcijumovih kanala kao što su verapamil i diltiazem, klonidin, digoksin) kada god je to moguće, zbog povećanog rizika od simptomatske bradikardije. Treba redovno pratiti puls i krvni pritisak. Nije potrebno prilagođavanje doze u slučajevima asimptomatske bradikardije. Za lečenje pacijenata kod kojih se razvije simptomatska bradikardija, pogledajte *Prilagođavanje doze* i *Neželjena dejstva* (videti odeljke 4.2 i 4.8).

Insuficijencija srca

U kliničkim ispitivanjima krizotiniba, kao i tokom postmarketinške primene, prijavljeni su slučajevi teške i životno ugrožavajuće insuficijencije srca, kao i slučajevi insuficijencije srca sa smrtnim ishodom (videti odeljak 4.8).

Pacijente sa ili bez postojećeg srčanog oboljenja koji su na terapiji krizotinibom, potrebno je pratiti radi uočavanja znakova i simptoma insuficijencije srca (dispnea, edemi, ubrzani porast telesne mase usled retencije tečnosti). U slučaju pojave ovih simptoma, treba razmotriti izostavljanje doze, smanjenje doze ili prestanak uzimanja krizotiniba.

Neutropenija i leukopenija

U kliničkim ispitivanjima sa krizotinibom kod ili ALK ili ROS1-pozitivnog NSCLC, neutropenija gradusa 3 ili 4 je veoma često prijavljivana (12%), dok je leukopenija gradusa 3 ili 4 prijavljivana često (3%) (videti odeljak 4.8). U kliničkim ispitivanjima sa krizotinibom febrilna neutropenija se ispoljila kod manje od 0,5% pacijenata. Kompletnu krvnu sliku, uključujući i diferencijalnu leukocitarnu formulu, treba pratiti kada je to klinički indikovano, uz češće analize ukoliko se jave poremećaji gradusa 3 ili 4, ili ukoliko dođe do groznice ili infekcije (videti odeljak 4.2).

Gastrointestinalna perforacija

U kliničkim studijama sa krizotinibom prijavljeni su slučajevi gastrointestinalne perforacije. Tokom postmarketinške primene krizotiniba zabeleženi su slučajevi gastrointestinalne perforacije sa smrtnim ishodom (videti odeljak 4.8).

Krizotinib treba oprezno primenjivati kod pacijenata sa rizikom od pojave gastrointestinalne perforacije (npr. divertikulitis u anamnezi, metastaze u gastrointestinalnom traktu, istovremena primena lekova sa poznatim rizikom za pojavu gastrointestinalnih perforacija).

Primenu krizotiniba treba prekinuti kod pacijenata kod kojih se razvije gastrointestinalna perforacija. Pacijente treba informisati o prvim znacima gastrointestinalne perforacije i savetovati ih da se u slučaju njihove pojave hitno jave lekaru.

Dejstvo na bubrege

U kliničkim ispitivanjima krizotiniba uočen je porast vrednosti kreatinina u krvi i smanjen klirens kreatinina. Insuficijencija bubrega i akutna insuficijencija bubrega su prijavljene kod pacijenata koji su lečeni krizotinibom u kliničkim ispitivanjima kao i posle stavljanja leka u promet. Slučajevi sa smrtnim ishodom, slučajevi koji zahtevaju hemodijalizu i slučajevi hiperkalemije gradusa 4 su takođe uočeni. Preporučuje se praćenje funkcije bubrega kod pacijenata na početku i tokom terapije krizotinibom, uz poseban oprez kod pacijenata koji imaju faktore rizika ili prethodnu anamnezu oštećenja funkcije bubrega (videti odeljak 4.8).

Oštećenje funkcije bubrega

Ukoliko pacijenti imaju teško oštećenje funkcije bubrega koje ne zahteva peritonealnu dijalizu ili hemodijalizu, potrebno je prilagoditi dozu krizotiniba (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Uticaj na čulo vida

U kliničkim ispitivanjima krizotiniba kod pacijenata sa ili ALK ili ROS1-pozitivnim NSCLC (N=1722) prijavljeni su poremećaji vidnog polja gradusa 4 praćeni gubitkom vida kod 4 (0,2%) pacijenta. Optička atrofija i poremećaji optičkog nerva su prijavljeni kao potencijalni uzročnici gubitka vida.

Kod pacijenata sa novodijagnostikovanim teškim gubitkom vida (najbolja korigovana vidna oštrina manja od 6/60 na jednom ili na oba oka) potrebno je prekinuti terapiju krizotinibom (videti odeljak 4.2). Treba izvršiti oftalmološku procenu koja se sastoji od određivanja najbolje korigovane vidne oštrine, fotografisanja mrežnjače, određivanja vidnih polja, optičke koherentne tomografije (OCT) i drugih odgovarajućih pregleda kod novodijagnostikovanog teškog gubitka vida. Nema dovoljno informacija da bi se dala procena rizika od nastavka terapije krizotinibom kod pacijenata sa teškim gubitkom vida. Prilikom donošenja odluke o nastavku terapije krizotinibom treba uzeti u obzir potencijalnu korist za pacijenta.

Preporučuje se oftalmološka procena ukoliko poremećaj vida duže traje ili se pogoršava (videti odeljak 4.8).

Interakcije sa drugim lekovima

Istovremenu primenu krizotiniba sa snažnim CYP3A4 inhibitorima ili sa snažnim ili umerenim CYP3A4 induktorima treba izbegavati (videti odeljak 4.5).

Istovremenu primenu krizotiniba sa CYP3A4 supstratima sa uskim terapijskim indeksom treba izbegavati (videti odeljak 4.5). Treba izbegavati primenu krizotiniba u kombinaciji sa drugim lekovima koji izazivaju bradikardiju, lekovima za koje se zna da produžavaju QT interval i/ili sa antiaritmikima (videti odeljak 4.4 *Produženje QT intervala*, *Bradikardija* i odeljak 4.5).

Interakcije sa hranom

Tokom terapije krizotinibom treba izbegavati grejpfrut ili sok od grejpfruta (videti odeljke 4.2 i 4.5).

Histologija neadenokarcinomskog tipa

Ograničene informacije su dostupne o pacijentima sa ALK i ROS1 pozitivnim NSCLC sa histologijom neadenokarcinomskog tipa, uključujući karcinom skvamoznih ćelija (engl. *squamous cell carcinoma*, SCC) (videti odeljak 5.1).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Farmakokinetičke interakcije

Lekovi koji mogu povećati koncentraciju krizotiniba u plazmi

Može se očekivati da će istovremena primena krizotiniba i snažnih CYP3A inhibitora dovesti do povećanja koncentracije krizotiniba u plazmi. Istovremena primena pojedinačne oralne doze od 150 mg krizotiniba u prisustvu ketokonazola (200 mg dva puta dnevno), snažnog CYP3A inhibitora, dovela je do povećanja sistemske izloženosti krizotinibu, gde su površina ispod krive zavisnosti koncentracije leka u plazmi od vremena koje teži od nule do beskonačno (PIK_{inf}) i maksimalna koncentracija u plazmi (C_{max}) krizotiniba bile približno 3,2 puta, odnosno 1,4 puta veće od onih koje su zabeležene kada je krizotinib primenjivan kao monoterapija.

Istovremena primena ponovljenih doza krizotiniba (250 mg jednom dnevno) sa ponovljenim dozama itrakonazola (200 mg jednom dnevno), snažnim inhibitorom CYP3A, dovela je do povećanja PIK_{tau} u stanju ravnoteže i C_{max} za približno 1,6 puta, odnosno 1,3 puta u odnosu na vrednosti koje su zabeležene kada je krizotinib primenjivan kao monoterapija.

Iz tog razloga treba izbegavati istovremenu primenu krizotiniba sa snažnim CYP3A inhibitorima (uključujući, ali ne samo atazanavir, ritonavir, cobicistat, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, klaritromicin, telitromicin i eritromicin), osim ukoliko je potencijalna korist za pacijenta veća u odnosu na rizik, kada pacijente treba pažljivo pratiti zbog pojave neželjenih događaja na krizotinib (videti odeljak 4.4).

Fiziološki bazirane farmakokinetičke (engl. *Physiologically-based pharmacokinetic*, PBPK) simulacije predvidele su povećanje PIK -a krizotiniba u stanju ravnoteže za 17% nakon terapije sa umerenim inhibitorima CYP3A, diltiazemom ili verapamilom. Zbog toga se preporučuje oprez u slučaju istovremene primene krizotiniba sa umerenim CYP3A inhibitorima.

Grejpfrut ili sok od grejpfruta isto tako mogu dovesti do povećanja koncentracije krizotiniba u plazmi i treba ih izbegavati (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Lekovi koji mogu smanjiti koncentraciju krizotiniba u plazmi

Istovremena primena ponovljenih doza krizotiniba (250 mg dva puta dnevno) i rifampicina (600 mg jednom dnevno), snažnog CYP3A4 induktora, dovela je do smanjenja PIK_{tau} i C_{max} krizotiniba u stanju ravnoteže za 84% odnosno za 79%, u poređenju sa vrednostima kada je krizotinib primenjen kao monoterapija.

Istovremenu primenu snažnih CYP3A induktora, uključujući (ali ne samo) karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifampicin i kantarion, treba izbegavati (videti odeljak 4.4).

Dejstvo umerenih induktora, što uključuje (ali ne samo) efavirenz ili rifabutin, nije jasno utvrđeno, stoga njihovu primenu sa krizotinibom treba izbegavati (videti odeljak 4.4).

Istovremena primena sa lekovima koji povećavaju pH želuca

Rastvorljivost krizotiniba u vodi zavisi od vrednosti pH, pri čemu niska (kisela) pH vrednost dovodi do veće rastvorljivosti. Primena pojedinačne doze od 250 mg krizotiniba nakon lečenja esomeprazolom od 40 mg jednom dnevno tokom 5 dana dovela je do smanjenja od približno 10% u ukupnoj izloženosti krizotinibu (PIK_{inf}), a nije bilo promene u maksimalnoj izloženosti (C_{max}); obim ove promene u ukupnoj izloženosti nije bio klinički značajan. Iz tog razloga nije potrebno prilagođavati početnu dozu kod istovremene primene krizotiniba sa lekovima koji povećavaju pH želuca (kao što su inhibitori protonske pumpe, H₂ blokatori ili antacidi).

Lekovi čije se koncentracije u plazmi mogu promeniti pod dejstvom krizotiniba

Nakon 28 dana primene krizotiniba u dozi od 250 mg dva puta dnevno kod pacijenata sa karcinomom, PIK_{inf} oralno primenjenog midazolama bila je 3,7 puta veća u odnosu na vrednost kada je midazolam primenjen u monoterapiji, što ukazuje na to da je krizotinib umereni inhibitor CYP3A. Iz tog razloga potrebno je izbegavati istovremenu primenu krizotiniba i CYP3A supstrata sa uskim terapijskim indeksom, uključujući (ali ne samo) alfentanil, cisaprid, ciklosporin, ergot-derivate, fentanil, pimozid, hinidin, sirolimus i takrolimus (videti odeljak 4.4). Ukoliko je istovremena primena neophodna, treba je sprovesti uz intenzivan klinički nadzor.

In vitro ispitivanja su ukazala da je krizotinib inhibitor CYP2B6. Iz tog razloga krizotinib može potencijalno da poveća koncentracije u plazmi istovremeno primenjenih lekova koji se metabolišu preko CYP2B6 (npr. bupropion, efavirenz).

In vitro ispitivanja humanih hepatocita ukazala su na to da krizotinib može indukovati enzime koje regulišu pregnan-X-receptor (PXR) i konstitutivni androstan-receptor (CAR) (npr. CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, UGT1A1). Međutim, nije uočena indukcija *in vivo* kada je krizotinib primenjen istovremeno sa CYP3A probnim supstratom midazolomom. Potrebno je oprez prilikom primene krizotiniba u kombinaciji sa lekovima koji se najvećim delom metabolišu preko ovih enzima. Potrebno je napomenuti da efikasnost oralnih kontraceptiva pri istovremenoj primeni sa krizotinibom može biti smanjena.

In vitro ispitivanja su pokazala da je krizotinib slab inhibitor uridin-difosfat-glukuronozil transferaze (UGT)1A1 i UGT2B7. Iz tog razloga krizotinib može potencijalno da poveća koncentracije u plazmi istovremeno primenjenih lekova koji se metabolišu prvenstveno preko UGT1A1 (npr. raltegravir, irinotekan) ili UGT2B7 (npr. morfin, nalokson).

Na osnovu *in vitro* ispitivanja, očekuje se da krizotinib inhibira crevne P-gp. Iz tog razloga primena krizotiniba sa lekovima koji su supstrati P-gp (npr. digoksin, dabigatran, kolhicin, pravastatin) može povećati njihovo terapijsko dejstvo kao i neželjene reakcije. Preporučuje se intenzivan klinički nadzor kada se krizotinib primenjuje istovremeno sa ovim lekovima.

Krizotinib je inhibitor OCT1 i OCT2 u *in vitro* uslovima. Iz tog razloga, krizotinib može potencijalno da poveća koncentracije u plazmi istovremeno primenjenih lekova koji su OCT1 i OCT2 supstrati (npr. metformin, prokainamid).

Farmakodinamske interakcije

U kliničkim studijama, produženje QT intervala zabeleženo je prilikom primene krizotiniba. Iz tog razloga se mora sa oprezom razmotriti istovremena primena krizotiniba sa lekovima za koje je poznato da produžavaju QT interval ili lekovima koji mogu izazvati *torsades de pointes* (npr. antiaritmici klase IA [hinidin, dizopiramid] ili klase III [npr. amjodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid], metadon, cisaprid, moksifloksacin,

antipsihotici itd.). Praćenje QT intervala je neophodno u slučaju istovremene primene ovih lekova (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Bradikardija je zabeležena tokom kliničkih studija; zbog rizika od pojave izražene bradikardije, krizotinib treba oprezno primenjivati u kombinaciji sa drugim lekovima koji izazivaju bradikardiju (npr. nedihidropiridinski blokatori kalcijumovih kanala kao što su verapamil i diltiazem, beta blokatori, klonidin, guanfacin, digoksin, meflohin, antagonisti holinesteraze, pilokarpin) (videti odeljke 4.2 i 4.4).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija kod muškaraca i žena

Ženama u reproduktivnom periodu treba savetovati da izbegavaju trudnoću tokom terapije lekom XALKORI.

Potrebno je primenjivati adekvatne metode kontracepcije tokom lečenja i najmanje 90 dana nakon završetka lečenja (videti odeljak 4.5).

Trudnoća

Lek XALKORI može uzrokovati oštećenja fetusa ako se primenjuje u trudnoći. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3).

Ne postoje podaci o primeni krizotiniba kod trudnica. Ovaj lek ne treba koristiti tokom trudnoće osim kada kliničko stanje majke zahteva lečenje. Trudnice ili pacijentkinje koje zatrudne dok su na terapiji krizotinibom ili lečeni muškarci čije su partnerke trudne, moraju biti informisani o potencijalnoj opasnosti po fetus.

Dojenje

Nije poznato da li se krizotinib i njegovi metaboliti izlučuju u majčino mleko. Zbog potencijalne opasnosti za odojče, majkama se savetuje da izbegavaju dojenje tokom terapije lekom XALKORI (videti odeljak 5.3).

Plodnost

Na osnovu nekliničkih podataka o bezbednosti, plodnost muškaraca i žena može biti ugrožena tokom terapije lekom XALKORI (videti odeljak 5.3). I muškarci i žene treba da zatraže savet kada je reč o očuvanju plodnosti pre započinjanja lečenja.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Potrebno je oprez prilikom upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama, jer se kod pacijenata mogu javiti simptomatska bradikardija (npr. sinkopa, vrtoglavica, hipotenzija), poremećaji vida ili zamor tokom terapije lekom XALKORI (videti odeljke 4.2, 4.4 i 4.8).

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Podaci opisani u daljem tekstu se odnose na 1669 pacijenata sa ALK-pozitivnim uznapredovalim NSCLC koji su učestvovali u 2 randomizovane studije faze 3 (Studije 1007 i 1014), u 2 studije sa po jednom grupom (Studije 1001 i 1005) i kod 53 pacijenta sa ROS-1 pozitivnim NSCLC koji su učestvovali u studiji sa jednom grupom, Studija 1001, sa ukupno 1722 pacijenta (videti odeljak 5.1). Ti pacijenti su kontinuirano primali početnu dozu od 250 mg, uzimanu oralno dva puta dnevno. U Studiji 1014, medijana trajanja lečenja je bila 47 nedelja za pacijente u grupi koja je primala krizotinib (N=171); medijana trajanja lečenja je bila 23 nedelje kod grupe koja je prebačena sa hemioterapije na terapiju krizotinibom (N=109). U Studiji 1007, medijana trajanja lečenja je bila 48 nedelja za grupu pacijenata koji su lečeni krizotinibom (N=172). Kod ALK-pozitivnih pacijenata u Studijama 1001 (N=154) i 1005 (N=1063), medijana trajanja lečenja je iznosila

57 odnosno 45 nedelja. Kod ROS1-pozitivnih pacijenata u Studiji 1001 (N=53), medijana trajanja lečenja iznosila je 101 nedelju.

Najozbiljnije neželjene reakcije kod 1722 pacijenata sa ili ALK-pozitivnim ili ROS1-pozitivnim uznapredovalim NSCLC su hepatotoksičnost, intersticijalna bolest pluća/pneumonitis, neutropenija i produženje QT intervala (videti odeljak 4.4). Najčešće neželjene reakcije ($\geq 25\%$) kod pacijenata sa ili ALK-pozitivnim ili ROS1-pozitivnim NSCLC bile su poremećaj vida, mučnina, dijareja, povraćanje, edem, konstipacija, povećanje vrednosti transaminaza, zamor, smanjenje apetita, vrtoglavica i neuropatija.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U Tabeli 3 prikazane su neželjene reakcije prijavljene kod 1722 pacijenata sa ili ALK-pozitivnim ili ROS1-pozitivnim uznapredovalim NSCLC koji su primali krizotinib u 2 randomizovane studije faze 3 (1007 i 1014) i 2 studije sa po jednom grupom (1001 i 1005) (videti odeljak 5.1).

Najčešće neželjene reakcije ($\geq 3\%$ učestalost bilo kog uzroka) koje su povezane sa prekidom primene leka bile su neutropenija (11%), povećanje vrednosti transaminaza (7%), povraćanje (5%) i mučnina (4%). Najčešće neželjene reakcije ($\geq 3\%$ učestalost bilo kog uzroka) koje su povezane sa smanjenjem doze bile su povećanje vrednosti transaminaza (4%) i neutropenija (3%). Neželjene reakcije bilo kog uzroka koje su povezane sa trajnim obustavljanjem primene leka, javile su se kod 302 (18%) pacijenata od kojih najčešće ($\geq 1\%$) su bile intersticijalna bolest pluća (1%) i povećanje vrednosti transaminaza (1%).

Neželjene reakcije navedene u Tabeli 3 prikazane su prema klasifikaciji sistema organa i kategorijama učestalosti, definisanih prema sledećoj konvenciji: veoma česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremene ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retke ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retke ($< 1/10000$), nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). U okviru svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su prikazane prema opadajućoj ozbiljnosti.

Tabela 3. Neželjene reakcije prijavljene u kliničkim studijama (N=1722)

Klasifikacija sistema organa	Veoma česte	Česte	Povremene
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Neutropenija ^a (22%) Anemija ^b (15%) Leukopenija ^c (15%)		
Poremećaji metabolizma i ishrane	Smanjenje apetita (30%)	Hipofosfatemija (6%)	
Poremećaji nervnog sistema	Neuropatija ^d (25%) Disgeuzija (21%)		
Poremećaji oka	Poremećaj vida ^e (63%)		
Kardiološki poremećaji	Vrtoglavica ^f (26%) Bradikardija ^g (13%)	Insuficijencija srca ^h (1%) Produženje QT intervala na EKG-u (4%) Sinkopa (3%)	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		Intersticijalna bolest pluća ⁱ (3%)	

Gastrointestinalni poremećaji	Povraćanje (51%) Dijareja (54%) Mučnina (57%) Konstipacija (43%) Bol u abdomenu ^l (21%)	Ezofagitis ^k (2%) Dispepsija (8%)	Gastrointestinalna perforacija ^l (<1%)
Hepatobilijarni poremećaji	Povišene vrednosti transaminaza ^m (32%)	Povišene vrednosti alkalne fosfataze u krvi (7%)	Insuficijencija jetre (<1%)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip (13%)		
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		Bubrežna cista ⁿ (3%) Povišene vrednosti kreatinina u krvi ^o (8%)	Akutna insuficijencija bubrega (<1%), Insuficijencija bubrega (<1%)
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Edem ^p (47%) Zamor (30%)		
Ispitivanja		Snižene vrednosti testosterona u krvi ^q (2%)	

Nazivi/termini događaja koji predstavljaju isti medicinski koncept bolesti ili stanje su grupisani i prijavljeni kao pojedinačna neželjena reakcija na lek u Tabeli 3. Termini koji su prijavljeni u studijama do datuma zaključenja i čine grupu relevantnih neželjenih reakcija na lek su navedeni u zagradama, u nastavku teksta:

^a Neutropenija (febrilna neutropenija, neutropenija, smanjen broj neutrofila).

^b Anemija (anemija, smanjena koncentracija hemoglobina, hipohromna anemija).

^c Leukopenija (leukopenija, smanjenje broja belih krvnih zrnaca).

^d Neuropatija (osećaj peckanja, dizesteziya, osećaj mravinjanja, poremećaji hoda, hiperestezija, hipoestezija, hipotonija, motorna disfunkcija, atrofija mišića, slabost mišića, neuralgija, neuritis, periferna neuropatija, neurotoksičnost, parestezije, periferna motorna neuropatija, periferna senzomotorna neuropatija, periferna senzorna neuropatija, paraliza peronealnog nerva, polineuropatija, senzorni poremećaji, osećaj peckanja na koži).

^e Poremećaj vida (diplopija, vid sa oreolom (haloi), fotofobija, fotopsija, zamućen vid, smanjena oštrina vida, vizuelna svetlina, oštećenje vida, vizuelna perseveracija, plutajuće čestice (floater) u staklastom telu).

^f Vrtoglavica (poremećaj ravnoteže, vrtoglavica, posturalna vrtoglavica, presinkopa).

^g Bradikardija (bradikardija, smanjenje pulsa, sinusna bradikardija).

^h Insuficijencija srca (srčana insuficijencija, kongestivna srčana insuficijencija, smanjenje ejeckione frakcije, insuficijencija leve komore, plućni edem). U kliničkim ispitivanjima (N=1722), ukupno je 19 (1,1%) pacijenata lečenih krizotinibom imalo insuficijenciju srca bilo kog gradusa, od kojih je 8 (0,5%) pacijenata imalo insuficijenciju srca gradusa 3 ili 4, dok je kod 3 (0,2%) pacijenta došlo i do smrtnog ishoda.

ⁱ Intersticijalna bolest pluća (akutni respiratorni distres sindrom, alveolitis, intersticijalna bolest pluća, pneumonitis).

^j Bol u abdomenu (nelagodnost u abdomenu, bol u abdomenu, bol u donjem delu abdomena, bol u gornjem delu abdomena, osetljivost abdomena).

^k Ezofagitis (ezofagitis, ezofagealni ulkus).

^l Gastrointestinalna perforacija (gastrointestinalna perforacija, intestinalna perforacija, perforacija debelog creva).

^m Povišene vrednosti transaminaza (povišene vrednosti alanin-aminotransferaze, povišene vrednosti aspartat-aminotransferaze, povišene vrednosti gama-glutamilttransferaze, povišene vrednosti enzima jetre, izmenjena funkcija jetre, izmenjeni rezultati testova funkcije jetre, povišene vrednosti transaminaza).

ⁿ Bubrežna cista (bubrežni apsces, bubrežna cista, krvarenje iz bubrežne ciste, infekcija bubrežne ciste).

^o Povišene vrednosti kreatinina u krvi (povišene vrednosti kreatinina u krvi, smanjenje renalnog klirensa kreatinina).

^p Edem (edem lica, generalizovani edem, lokalni otok, lokalizovani edem, edem, periferni edem, periorbitalni edem).

^q Snižene vrednosti testosterona u krvi (smanjene vrednosti testosterona u krvi, hipogonadizam, sekundarni hipogonadizam).

Opis odabranih neželjenih reakcija

Hepatotoksičnost

Zabeležena je pojava lekom izazvane hepatotoksičnosti sa smrtnim ishodom kod 0,1% od 1722 pacijenata lečenih krizotinibom tokom kliničkih studija. Istovremeni porast vrednosti ALT i/ili AST ≥ 3 puta u odnosu na gornju granicu referentne vrednosti i ukupnog bilirubina ≥ 2 puta u odnosu na gornju granicu referentne vrednosti bez značajnog porasta vrednosti alkalne fosfataze (≤ 2 puta u odnosu na gornju granicu referentne vrednosti) zabeležen je kod manje od 1% pacijenata koji su lečeni krizotinibom.

Povećanje vrednosti ALT ili AST (gradus 3 ili 4) zabeleženo je kod 187 (11%) odnosno kod 95 (6%) pacijenata. Kod sedamnaest (1%) pacijenata bio je potreban trajni prekid terapije koji je povezan sa povećanim vrednostima transaminaza, što je ukazivalo da se ovi neželjeni događaji u većini slučajeva mogu zbrinuti prilagođavanjem doze kao što je definisano u Tabeli 2 (videti odeljak 4.2). U randomizovanoj Studiji 1014 faze 3 povećanje vrednosti ALT ili AST na gradus 3 ili 4 je primećeno kod 15% odnosno kod 8% pacijenata koji primaju krizotinib nasuprot 2% odnosno 1% pacijenata koji primaju hemioterapiju. U randomizovanoj Studiji 1007 faze 3 povećanje vrednosti ALT ili AST (gradus 3 ili 4) zabeleženo je kod 18% i kod 9% pacijenata koji su primali krizotinib odnosno kod 5% i <1% pacijenata koji su primali hemioterapiju.

Do povećanja vrednosti transaminaza obično je dolazilo u prva dva meseca terapije. U studijama sa krizotinibom kod ili ALK-pozitivnih ili ROS1-pozitivnih NSCLC pacijenata medijana vremena do pojave povećanih vrednosti transaminaza gradusa 1 ili 2 bila je 23 dana. Medijana vremena do pojave povećanih vrednosti transaminaza gradusa 3 ili 4 bila je 43 dana.

Povećanja vrednosti transaminaza na gradus 3 ili 4 obično su bila reverzibilna nakon prekida terapije. U studijama sa krizotinibom kod ili ALK-pozitivnih ili ROS1-pozitivnih NSCLC pacijenata (N=1722) do smanjenja doze usled povećanja vrednosti transaminaza došlo je kod 76 (4%) pacijenata. Kod sedamnaest pacijenata (1%) bila je potrebna trajna obustava lečenja.

Pacijente treba pratiti zbog hepatotoksičnosti i lečiti u skladu sa preporukama datim u odeljcima 4.2 i 4.4.

Uticao na gastrointestinalni trakt

Mučnina (57%), dijareja (54%), povraćanje (51%) i konstipacija (43%) bili su najčešće prijavljivani gastrointestinalni neželjeni događaji usled bilo kog uzroka. Većina ovih događaja bila je blage do umerene težine. Medijana vremena do pojave mučnine i povraćanja iznosila je 3 dana i njihova učestalost se smanjila posle 3 nedelje lečenja. Suportivna terapija treba da uključi primenu antiemetika. Medijana vremena do pojave dijareje ili konstipacije je 13 odnosno 17 dana. Suportivna terapija dijareje ili konstipacije treba da uključi primenu standardnih antidijaroika, odnosno laksativnih lekova.

U kliničkim studijama sa krizotinibom prijavljeni su slučajevi gastrointestinalne perforacije. Tokom primene krizotiniba u postmarkentiškom periodu zabeleženi su slučajevi gastrointestinalne perforacije sa smrtnim ishodom (videti odeljak 4.4).

Produženje QT intervala

U studijama kod pacijenata sa ili ALK-pozitivnim ili ROS1-pozitivnim uznapredovalim NSCLC, QTcF (QT interval korigovan prema Fridericia metodi) ≥ 500 msec zabeležen je kod 34 (2,1%) od 1619 pacijenata sa najmanje jednom EKG procenom nakon uključanja u studiju, a najveći porast QTcF ≥ 60 msec u odnosu na početnu vrednost pri uključanju uočen je kod 79 (5,0%) od 1585 pacijenata sa EKG procenom na početku ispitivanja i još najmanje jednom procenom posle prve posete. Produženi QT interval na EKG-u gradusa 3 ili 4 usled svih uzroka uočen je kod 27 (1,6%) od 1722 pacijenata (videti odeljke 4.2, 4.4, 4.5 i 5.2).

U podispitivanju EKG-a sa jednom grupom pacijenata (videti odeljak 5.2) sprovedeno slepim, ručnim merenjem EKG-a, kod 11 (21%) pacijenata je imalo povećanje ≥ 30 do <60 msec u odnosu na početne

vrednosti QTcF intervala, a kod jednog pacijenta (2%) zabeleženo je povećanje od ≥ 60 msec u odnosu na početne vrednosti QTcF intervala. Nijedan pacijent nije imao maksimalnu vrednost QTcF ≥ 480 msec. Analiza centralne tendencije je pokazala da je najveća srednja vrednost promene u odnosu na početne vrednosti QTcF-intervalu bila 12,3 msec (95% CI 5,1-19,5 msec, srednja vrednost procenjena metodom najmanjih kvadrata [LS - *least squares mean*] iz analize varijanse [ANOVA]) i javila se 6 sati nakon primene doze, prvog dana 2. ciklusa. Sve gornje granice 90% CI za srednju vrednost promene, koje su dobijene metodom najmanjih kvadrata, u odnosu na početne vrednosti QTcF-intervalu u svim vremenskim tačkama prvog dana 2. ciklusa bile su < 20 msec.

Produženje QT intervala može dovesti do aritmija i predstavlja faktor rizika od iznenadne smrti. Produženje QT intervala može se klinički manifestovati kao bradikardija, vrtoglavica i sinkopa. Poremećaji elektrolita, dehidracija i bradikardija mogu dodatno da povećaju rizik od produženja QTc intervala i zato se preporučuje povremeno praćenje EKG-a i koncentracije elektrolita kod pacijenata sa gastrointestinalnom toksičnošću (videti odeljak 4.4).

Bradikardija

U studijama sa krizotinibom kod pacijenata sa ili ALK-pozitivnim ili ROS1-pozitivnim uznapredovalim NSCLC, bradikardija usled bilo kog uzroka bila je prijavljena kod 219 (13%) od 1722 pacijenata koji su lečeni krizotinibom. Većina neželjenih događaja je bila manje ozbiljna. Ukupno 259 (16%) od 1666 pacijenata sa najmanje jednom procenom vitalnih funkcija posle prve posete je imalo puls manji od 50 otkucaja u minuti.

Treba pažljivo razmotriti istovremenu primenu lekova povezanih sa bradikardijom. Pacijenti kod kojih se razvije simptomatska bradikardija treba da se leče u skladu sa preporukama u odeljcima *Prilagođavanje doze* i *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka* (videti odeljke 4.2, 4.4 i 4.5).

Intersticijalna bolest pluća/pneumonitis

Teška, životno ugrožavajuća ili fatalna intersticijalna bolest pluća/pneumonitis može se javiti kod pacijenata koji se leče krizotinibom. U studijama kod pacijenata sa ili ALK-pozitivnim ili ROS1-pozitivnim NSCLC (N=1722), 50 (3%) pacijenata koji su lečeni krizotinibom imali su intersticijalnu bolest pluća bilo kog gradusa usled svih uzroka, uključujući 18 (1%) pacijenata koji su imali gradus 3 ili 4, a 8 ($< 1\%$) pacijenata je imalo smrtni ishod. Prema proceni ALK-pozitivnih NSCLC (N=1669) pacijenata od strane nezavisnog komiteta (IRC), 20 (1,2%) pacijenata je imalo intersticijalnu bolest pluća/pneumonitis uključujući i 10 ($< 1\%$) pacijenta koji su doživeli smrtni ishod. Ovi slučajevi su se obično dešavali tokom 3 meseca od početka lečenja. Pacijente sa pulmonalnim simptomima koji ukazuju na intersticijalnu bolest pluća/pneumonitis treba pratiti. Treba isključiti druge moguće uzroke intersticijalne bolesti pluća/pneumonitisa (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Uticaj na čulo vida

U kliničkim ispitivanjima sa krizotinibom kod pacijenata sa ili ALK-pozitivnim ili ROS1-pozitivnim uznapredovalim NSCLC (N=1722), poremećaji vidnog polja gradusa 4 sa gubitkom vida prijavljeni su kod 4 (0,2%) pacijenta. Optička atrofija i poremećaji optičkog nerva su prijavljeni kao potencijalni uzročnici gubitka vida (videti odeljak 4.4).

Poremećaji vida usled svih uzroka, svih gradusa, od kojih su najčešći bili oštećenje vida, fotopsija, zamućen vid i plutajuće čestice (floater) u staklastom telu, ispoljili su se kod 1084 (63%) od 1722 pacijenta koji su lečeni krizotinibom. Od 1084 pacijenata koji su imali poremećaj vida, 95% pacijenata je imalo manje ozbiljne neželjene događaje. Kod sedam (0,4%) pacijenata privremeno je obustavljeno lečenje, a kod 2 (0,1%) pacijenta doza leka je smanjena zbog poremećaja vida. Ni kod jednog od 1722 pacijenata koji su lečeni krizotinibom nije bilo neophodno trajno obustavljanje lečenja zbog poremećaja vida.

Na osnovu Upitnika za procenu vida (*Visual System Assessment Questionnaire - VSAQ-ALK*), u Studiji 1007 i Studiji 1014 zabeležena je veća incidencija poremećaja vida kod pacijenata lečenih krizotinibom,

nego kod pacijenata lečenih hemioterapijom. Poremećaji vida obično su se javljali u prvoj nedelji primene leka. Većina pacijenata koji su primali krizotinib u randomizovanoj Studiji 1007 i 1014 faze 3 (>50%), imala je poremećaje vida koji su se ispoljavali od 4. do 7. dana svake nedelje, trajali do 1 minuta i imali slab ili nikakav uticaj na svakodnevne aktivnosti (skor: 0-3, od najviše 10), prema podacima zabeleženim u VSAQ-ALK upitniku.

Sprovedeno je dodatno oftalmološko ispitivanje uz odgovarajuće oftalmološke procene u određenim vremenskim periodima kod 54 pacijenta sa NSCLC, koji su primali krizotinib u dozi od 250 mg dva puta dnevno. Tokom lečenja, 38 (70,4%) pacijenata od ukupno 54 imalo je neželjeni događaj (svih uzroka) iz grupe poremećaja oka prema klasifikaciji sistema organa, od kojih je 30 pacijenata podvrgnuto oftalmološkom pregledu. Od ovih 30, kod 14 (36,8%) pacijenata prijavljen je oftalmološki poremećaj bilo kog tipa, a kod 16 (42,1%) nisu zabeleženi oftalmološki poremećaji. Najčešći nalazi odnosili su se na biomikroskopski pregled slit lampom (21,1%), funduskopiju (15,8%) i oštrinu vida (13,2%). Kod većeg broja pacijenata zabeleženi su prethodno postojeći oftalmološki poremećaji i pridružena medicinska stanja koja mogu doprineti oftalmološkim nalazima, pa se nije mogla utvrditi uzročno-posledična veza sa krizotinibom. Nisu zabeleženi nalazi povezani sa brojem ćelija u očnoj vodici i procenom opalescencije očne vodice u prednjoj očnoj komori pri prosvetljavanju. Izgleda da se nijedan poremećaj vida povezan sa krizotinibom nije odnosio na promene u korigovanoj oštrini vida, staklastom telu, mrežnjači ili optičkom nervu.

Kod pacijenata sa novodijagnostikovanim teškim gubitkom vida gradusa 4, terapiju krizotinibom treba obustaviti zbog oftalmološke procene. Ukoliko poremećaj vida traje duže (ne prolazi) ili se pogoršava, preporučuje se oftalmološki pregled (videti odeljak 4.2 i 4.4).

Uticaj na nervni sistem

Neuropatija usled svih uzroka, kako je definisano u Tabeli 3, javila se kod 435 (25%) od 1722 pacijenta koji su lečeni krizotinibom. Disgeuzija je takođe bila veoma često prijavljivana u ovim studijama i po težini je bila gradusa 1.

Bubrežne ciste

Kompleksne bubrežne ciste usled svih uzroka, prijavljene su kod 52 (3%) od 1722 pacijenta koji su lečeni krizotinibom. Kod nekih pacijenata uočena je lokalna invazija ciste izvan bubrega. Potrebno je razmotriti povremene kontrole koje uključuju snimanje (engl. *imaging*), kao i analizu urina kod pacijenata kod kojih se razviju bubrežne ciste.

Neutropenija i leukopenija

U studijama kod pacijenata sa ili ALK-pozitivnim ili ROS1-pozitivnim uznapredovalim NSCLC (N=1722) neutropenija – gradusa 3 ili 4 uočena je kod 212 (12%) pacijenata lečenih krizotinibom. Medijana vremena do pojave neutropenije bilo kog gradusa bila je 89 dana. Neutropenija je bila povezana sa smanjenjem doze ili trajnim obustavljanjem terapije kod 3% odnosno kod <1% pacijenata. Kod manje od 0,5% pacijenata došlo je do febrilne neutropenije u kliničkim ispitivanjima sa krizotinibom.

U studijama kod pacijenata sa ili ALK-pozitivnim ili ROS1-pozitivnim uznapredovalim NSCLC (N=1722) leukopenija gradusa 3 ili 4 uočena je kod 48 (3%) pacijenata lečenih krizotinibom. Medijana vremena do pojave leukopenije bilo kog gradusa bila je 85 dana.

Smanjenje doze usled leukopenije zabeleženo je kod manje od 0,5% pacijenata i leukopenija nije bila povezana sa trajnim obustavljanjem lečenja krizotinibom ni kod jednog pacijenta.

U kliničkim ispitivanjima sa krizotinibom kod ili ALK-pozitivnog ili ROS1-pozitivnog uznapredovalog NSCLC, smanjenje broja leukocita i neutrofila do gradusa 3 ili 4 uočena su sa učestalošću od 4% odnosno 13%.

Kompletnu krvnu sliku uključujući i diferencijalnu leukocitarnu formulu treba pratiti kada je to klinički indikovano, uz češće analize ukoliko se jave poremećaji gradusa 3 ili 4, ili ukoliko dođe do groznice ili infekcije. Za pacijente kod kojih se pojave izmenjeni rezultati hematoloških laboratorijskih analiza, videti odeljak 4.2.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Terapija predoziranja ovim lekom sastoji se od primene opštih suportivnih mera.
Ne postoji antidot za lek XALKORI.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: ostali antineoplastici, inhibitori protein kinaze

ATC šifra: L01XE16

Mehanizam dejstva

Krizotinib je selektivni niskomolekularni inhibitor ALK receptora tirozin kinaze (RTK) i njegovih onkogenih varijanti (npr. ALK fuzije i pojedine ALK mutacije). Krizotinib je pored toga i inhibitor receptora faktora rasta hepatocita (HGFR, c-Met) RTK, ROS1 (c-ros) i *Recepteur d'Origine Nantais* (RON) RTK. U biohemijским testovima krizotinib pokazuje inhibitornu aktivnost na ALK, ROS1, i c-Met koja je zavisna od koncentracije, dok u testovima na ćelijama inhibira fosforilaciju i modulira kinaza-zavisne fenotipe. Krizotinib pokazuje snažnu i selektivnu inhibitornu aktivnost na rast i indukuje apoptozu ćelijskih linija tumora u kojima je prisutna ALK fuzija (uključujući *echinoderm microtubule-associated protein-like 4* [EML4]-ALK i nukleofozmin [NPM]-ALK), ROS1 fuzija ili amplifikacija *ALK* ili *MET* genskih lokusa. Krizotinib pokazuje efikasnost protiv tumora, uključujući i izraženu citoreduktivnu antitumorsku aktivnost kod miševa sa tumorskim ksenograftima koji ekspimiraju proteine ALK fuzije. Antitumorska efikasnost krizotiniba je dozno zavisna i u korelaciji je sa farmakodinamskom inhibicijom fosforilacije proteina ALK fuzije (uključujući EML4-ALK i NPM-ALK) u tumorima *in vivo*. Krizotinib je takođe pokazao antitumorsku aktivnost kod miševa u ksenografskim studijama, gde su tumori generisani pomoću NIH-3T3 ćelijskih linija koje su napravljene da se pokaže ključna ROS1 fuzija koja je identifikovana u tumorima kod ljudi. Antitumorska efikasnost krizotiniba je dozno zavisna i u korelaciji je sa inhibicijom ROS1 fosforilacije *in vivo*.

Kliničke studije

Prethodno nelečeni ALK-pozitivni uznapredovali NSCLC – randomizovana Studija 1014 faze 3

Efikasnost i bezbednost krizotiniba za lečenje pacijenata sa ALK-pozitivnim NSCLC sa metastazama koji prethodno nisu primali sistemsku terapiju za uznapredovalu bolest dokazana je u globalnoj, randomizovanoj otvorenoj Studiji 1014.

Celokupna analizirana populacija je uključivala 343 pacijenta sa ALK-pozitivnim uznapredovanim NSCLC koji je pre randomizacije dijagnostikovao florescentnom *in situ* hibridizacijom (*FISH*): 172 pacijenta su randomizovani u grupu koja je primala krizotinib, a 171 pacijent je randomizovan u grupu koja je primala hemioterapiju (pemetreksed+karboplatin ili cisplatin, do 6 ciklusa terapije). Demografske karakteristike ukupne populacije u studiji bile su: 62% žene, medijana starosti 53 godine, početni *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) performans status 0 ili 1 (95%), 51% belci i 46% Azijati, 4% aktivni pušači, 32% bivši pušači i 64% nikada nisu bili pušači. U smislu karakteristika bolesti, 98% pacijenata imalo je metastatsku bolest, dok su kod 92% pacijenata tumori po histološkom tipu klasifikovani kao adenokarcinomi, a 27% pacijenata je imalo metastaze na mozgu.

Pacijenti su po odluci istraživača mogli da nastave započeto lečenje nakon RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* – kriterijumi za procenu odgovora kod solidnih tumora) definisane progresije bolesti, ukoliko je uočena klinička korist za pacijenta. Šezdeset pet od 89 (73%) pacijenata koji su lečeni krizotinibom i 11 od 132 (8,3%) pacijenata koji su lečeni hemioterapijom nastavili su lečenje najmanje 3 nedelje posle objektivne progresije bolesti. Pacijenti koji su randomizovani u grupu koja prima hemioterapiju mogli su da pređu u grupu koja prima krizotinib nakon RECIST definisane progresije bolesti koja je potvrđena nezavisnim radiološkim pregledom (*Independent Radiology Review* – IRR). Sto četrdeset četiri (84%) pacijenata u grupi koja prima hemioterapiju je naknadno primilo terapiju krizotinibom.

Nezavisnim radiološkim pregledom (IRR) je potvrđeno da je krizotinib značajno produžio preživljavanje bez progresije bolesti (engl. *Progression-Free Survival*, PFS), što je primarni cilj studije, u poređenju sa hemioterapijom. Korist od krizotiniba kada je preživljavanje bez progresije bolesti (PFS) u pitanju je bila konzistentna kroz studijske podgrupe klasifikovane prema karakteristikama pacijenata kao što su godine, pol, rasa, pušački status, vreme dijagnoze, ECOG performans statusi, prisustvo metastaza na mozgu. Evidentiran je numerički porast ukupnog preživljavanja (engl. *Overall Survival*, OS) kod pacijenata lečenih krizotinibom, iako to poboljšanje nije bilo statistički značajno. Podaci o efikasnosti iz randomizovane Studije 1014 faze 3 navedeni su u Tabeli 4, Kaplan-Meier-ova kriva za preživljavanje bez progresije bolesti (PFS) i ukupno preživljavanje (OS) su prikazani na Slici 1, odnosno Slici 2.

Tabela 4. Podaci o efikasnosti iz randomizovane Studije 1014 faze 3 (celokupna analizirana populacija) kod pacijenata sa prethodno nelečenim ALK-pozitivnim uznapredovanim NSCLC

Parametar odgovora	Krizotinib N=172	Hemioterapija N=171
Preživljavanje bez progresije bolesti (na osnovu IRR)		
Broj sa događajem, n (%)	100 (58%)	137 (80%)
Medijana PFS u mesecima (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)	
p-vrednost ^c	<0,0001	
Ukupno preživljavanje^d		
Broj smrtnih slučajeva, n (%)	71 (41%)	81 (47%)
Medijana OS u mesecima (95% CI)	NR (45,8; NR)	47,5 (32,2; NR)
HR (95% CI) ^b	0,76 (0,55; 1,05)	
p-vrednost ^c	0,0489	

12 meseci verovatnoća preživljavanja ^d , % (95% CI)	83,5 (77,0; 88,3)	78,4 (71,3; 83,9)
18 meseci verovatnoća preživljavanja ^d , % (95% CI)	71,5 (64,0; 77,7)	66,6 (58,8; 73,2)
48 meseci verovatnoća preživljavanja ^d , % (95% CI)	56,6 (48,3; 64,1)	49,1 (40,5; 57,1)
Stopa objektivnog odgovora (na osnovu IRR)		
Stopa objektivnog odgovora % (95% CI)	74% (67; 81)	45% ^e (37; 53)
p-vrednost ^f	<0,0001	
Trajanje odgovora		
Medijana ^g , meseci (95% CI)	11,3 (8,1; 13,8)	5,3 (4,1; 5,8)

Skraćenice: CI = interval pouzdanosti; HR = *Hazard ratio*; IRR = nezavisni radiološki pregled; N/n = broj pacijenata; NR = nije dostignuto; PFS = preživljavanje bez progresije bolesti; OS = ukupno preživljavanje

* PFS, Stopa objektivnog odgovora i Trajanje odgovora su zasnovani na podacima zaključno sa 30. novembrom 2013. godine; Ukupno preživljavanje (OS) je zasnovano na podacima zaključno sa poslednjom vizitom poslednjeg pacijenta 30. novembra 2016. godine, i predstavlja medijanu praćenja od približno 46 meseci

^a Medijana preživljavanja bez progresije bolesti iznosila je 6,9 meseci (95% CI: 6,8; 8,3) za kombinaciju pemetreksed/cisplatin (HR=0,49; p<0,0001 za krizotinib u poređenju sa kombinacijom pemetreksed/cisplatin) i 7,0 meseci (95% CI: 5,9; 8,3) za kombinaciju pemetreksed/karboplatin (HR=0,45; p<0,0001 za krizotinib u poređenju sa kombinacijom pemetreksed/karboplatin).

^b Na osnovu Cox-ove stratifikovane analize proporcionalnog rizika.

^c Na osnovu stratifikovanog Log-rank testa (jednostrani).

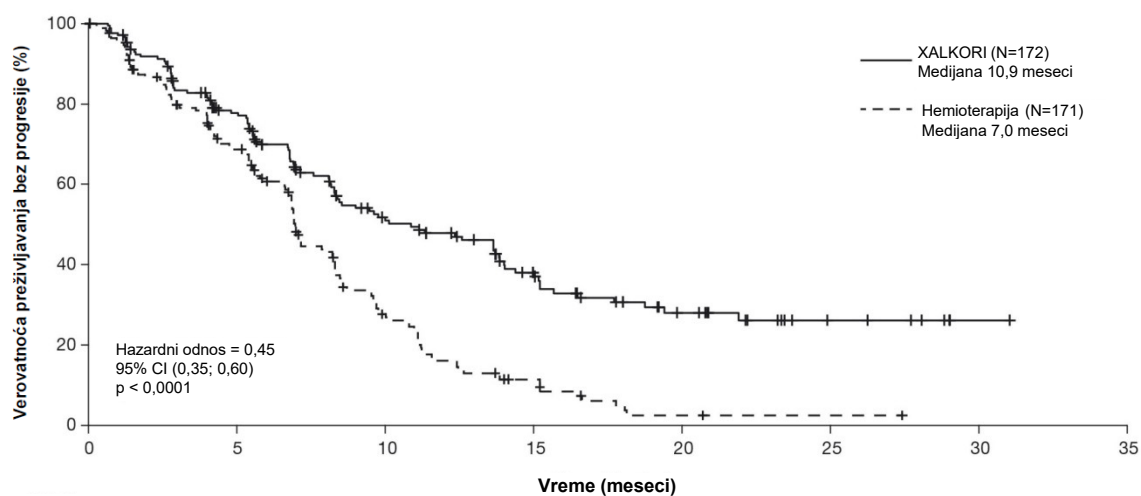
^d Ažurirano na osnovu konačne OS analize. Analiza OS nije prilagođena potencijalnom uticaju ometajućih efekata usled ukrštenog prelaska (*crossover*) iz jedne u drugu terapijsku grupu (144 [84%] pacijenata u grupi koja je primala hemioterapiju nastavila je da prima krizotinib)

^e Stopa objektivnog odgovora je bila 47% (95% CI: 37%; 58%) za kombinaciju pemetreksed/cisplatin (p<0,0001 u poređenju sa krizotinibom) i 44% (95% CI: 32%; 55%) za kombinaciju pemetreksed/karboplatin (p<0,0001 u poređenju sa krizotinibom).

^f Na osnovu stratifikovanog Cochran-Mantel-Haenszel testa (dvostrani).

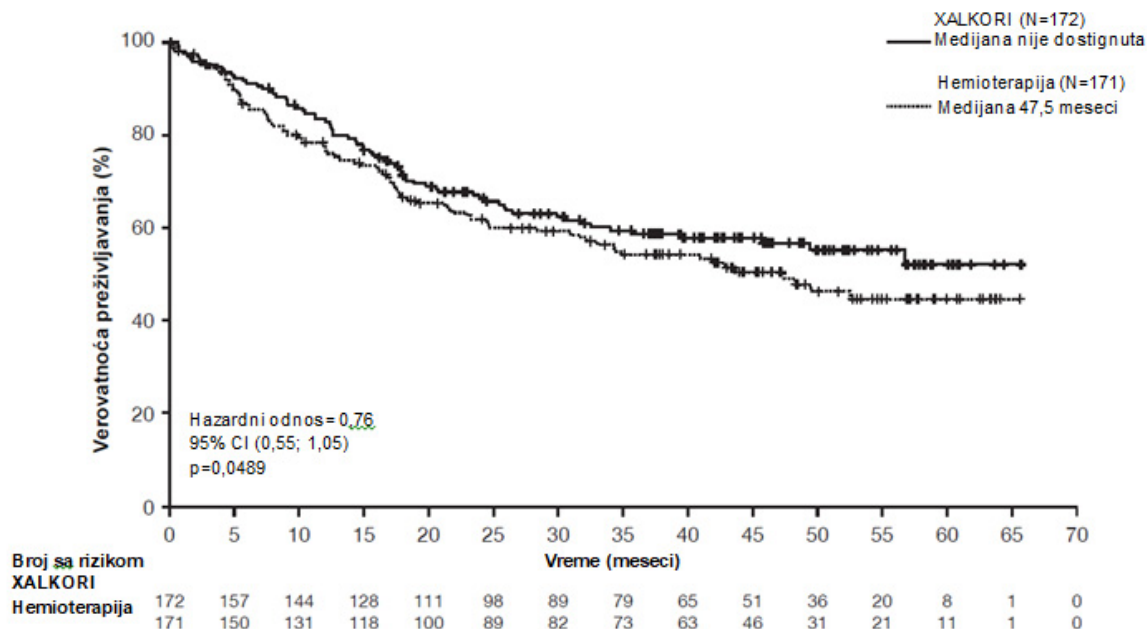
^g Procenjeno Kaplan-Meier metodom

Slika 1. Kaplan-Meier krive za preživljavanje bez progresije bolesti (na osnovu IRR procene) prema terapijskoj grupi u randomizovanoj Studiji 1014 faze 3 (celokupna analizirana populacija) kod pacijenata sa prethodno nelečenim ALK-pozitivnim uznapredovalim NSCLC



Broj sa rizikom								
XALKORI	172	120	65	38	19	7	1	0
Hemioterapija	171	105	36	12	2	1	0	0

Slika 2. Kaplan-Meier krive za ukupno preživljavanje prema terapijskoj grupi u randomizovanoj Studiji 1014 faze 3 (celokupna analizirana populacija) kod pacijenata sa prethodno nelečenim ALK-pozitivnim uznapredovalim NSCLC



Kod pacijenata sa prethodno lečenim metastazama na mozgu na početku ispitivanja medijana intrakranijalne progresije bolesti (IC-TTP) je iznosila 15,7 meseci kod grupe koja prima krizotinib (N=39) i 12,5 meseci kod grupe koja prima hemioterapiju (N=40) (HR=0,45 [95% CI: 0,19; 1,07]; jednostrana p-vrednost=0,0315). Kod pacijenata bez metastaza na mozgu na početku ispitivanja medijana intrakranijalne TTP nije dostignuta u grupi koja je primala krizotinib (N=132) kao ni u grupi koja je primala hemioterapiju (N=131) (HR=0,69 [95% CI: 0,33; 1,45]; jednostrana p-vrednost=0,1617).

Simptomi koje su prijavljivali pacijenti i opšti kvalitet života (engl. *quality of life*, QOL) su prikupljeni preko EORTC QLQ-C30 upitnika i modula za karcinom pluća (EORTC QLQ-LC13). Ukupno 166 pacijenata u grupi koja je primala krizotinib i 163 pacijenta u grupi koja je primala hemioterapiju je popunilo EORTC QLQ-C30 i LC13 upitnike na početku ispitivanja i još najmanje jednom posle prve posete. Značajno veće poboljšanje opšteg kvaliteta života zapaženo je u grupi koja je primala krizotinib u poređenju sa grupom koja je primala hemioterapiju (ukupna razlika u promeni u odnosu na početne vrednosti 13,8; p-vrednost <0,0001).

Vreme do pogoršanja bolesti (engl. *time to deterioration*, TTD) je bilo unapred određeno kao prvo povećanje ≥ 10 bodova u odnosu na početne vrednosti za simptome bol u grudima, kašalj ili dispnea kao što je procenjeno EORTC QLQ-LC13 upitnikom.

Krizotinib je imao povoljan efekat na simptome tako što je značajno produžio vreme do pogoršanja bolesti u poređenju sa hemioterapijom (medijana 2,1 meseca odnosno 0,5 meseci; HR=0,59; 95% CI: 0,45; 0,77; Hochberg prilagođena log-rank dvostrana p-vrednost=0,0005).

Efikasnost i bezbednost krizotiniba u lečenju ALK-pozitivnih NSCLC pacijenata sa metastazama koji su prethodno primali sistemske terapije za uznapredovalu bolest su dokazani u globalnoj, randomizovanoj, otvorenoj Studiji 1007.

Celokupna analizirana populacija je uključivala 347 pacijenata sa ALK-pozitivnim uznapredovanim NSCLC koji je pre randomizacije dijagnostikovao fluorescentnom *in situ* hibridizacijom (FISH). Sto sedamdeset tri (173) pacijenta su randomizovani u grupu koja je primala krizotinib, a 174 pacijenta su randomizovani u grupu koja je primala hemioterapiju (pemetreksed ili docetaksel). Demografske karakteristike ukupne populacije u studiji bile su: 56% žene, medijana starosti 50 godina, početni ECOG performans status 0 (39%) ili 1 (52%), 52% belci i 45% Azijati, 4% aktivni pušači, 33% bivši pušači i 63% nikada nisu bili pušači, 93% pacijenata imalo je metastatsku bolest, dok su kod 93% pacijenata tumori po histološkom tipu klasifikovani kao adenokarcinomi.

Pacijenti su po odluci istraživača mogli da nastave započeto lečenje nakon RECIST definisane progresije bolesti, ukoliko je uočena klinička korist za pacijenta. Pedeset osam (58) od 84 (69%) pacijenata na terapiji krizotinibom i 17 od 119 (14%) pacijenata na hemioterapiji nastavilo je lečenje još najmanje 3 nedelje nakon objektivne progresije bolesti. Pacijenti koji su randomizovani u grupu koja prima hemioterapiju mogli su da pređu u grupu koja prima krizotinib nakon RECIST definisane progresije bolesti koja je potvrđena nezavisnim radiološkim pregledom (IRR).

Procenom IRR utvrđeno je da je krizotinib značajno produžio PFS, što je primarni cilj studije, u poređenju sa hemioterapijom. Korist krizotiniba u pogledu PFS održavala se u svim podgrupama pacijenata prema osnovnim karakteristikama kao što su uzrast, pol, rasa, pušački status, vreme od postavljanja dijagnoze, ECOG performans status, prisustvo metastaza na mozgu i prethodna terapija inhibitorima EGFR tirozin kinaze.

Podaci o efikasnosti iz Studije 1007 faze 3 navedeni su u Tabeli 5, a Kaplan-Meier kriva za PFS i OS prikazana je na Slici 3 odnosno Slici 4.

Tabela 5. Podaci o efikasnosti iz randomizovane Studije 1007 faze 3 (celokupna analizirana populacija) kod pacijenata sa prethodno lečenim ALK-pozitivnim NSCLC

Parametar odgovora	Krizotinib N=173	Hemioterapija N=174
Preživljavanje bez progresije bolesti (na osnovu IRR)		
Broj sa događajem, n (%)	100 (58%)	127 (73%)
Vrsta događaja, n (%)		
Progresivna bolest	84 (49%)	119 (68%)
Smrt u odsustvu objektivne progresije	16 (9%)	8 (5%)
Medijana PFS u mesecima (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)	
p-vrednost ^c	<0,0001	
Ukupno preživljavanje^d		
Broj smrtnih slučajeva, n (%)	116 (67%)	126 (72%)
Medijana OS u mesecima (95% CI)	21,7 (18,9; 30,5)	21,9 (16,8; 26,0)
HR (95% CI) ^b	0,85 (0,66; 1,10)	
p-vrednost ^c	0,1145	
verovatnoća šestomesečnog preživljavanja ^e , % (95% CI)	86,6 (80,5; 90,9)	83,8 (77,4; 88,5)
verovatnoća jednogodišnjeg preživljavanja ^e , % (95% CI)	70,4 (62,9; 76,7)	66,7 (59,1; 73,2)

Stopa objektivnog odgovora (na osnovu IRR)		
Stopa objektivnog odgovora % (95% CI)	65% (58; 72)	20% ^f (14; 26)
p-vrednost ^g	<0,0001	
Trajanje odgovora		
Medijana ^e , meseci (95% CI)	7,4 (6,1; 9,7)	5,6 (3,4; 8,3)

Skraćenice: CI = interval pouzdanosti; HR = *Hazard ratio*; IRR = nezavisni radiološki pregled; N/n = broj pacijenata; PFS = preživljavanje bez progresije bolesti; OS = ukupno preživljavanje

* Preživljavanje bez progresije bolesti, stopa objektivnog odgovora i trajanje odgovora su zasnovani na podacima zaključno sa datumom 30. mart 2012; ukupno preživljavanje je zasnovano na podacima zaključno sa datumom 31. avgust 2015.

^a Medijana preživljavanja bez progresije bolesti iznosila je 4,2 meseca (95% CI: 2,8; 5,7) sa pemtreksedom (HR=0,59; p-vrednost = 0,0004 za krizotinib u poređenju sa pemtreksedom) i 2,6 meseci (95% CI: 1,6; 4,0) sa docetakselom (HR=0,30; p-vrednost <0,0001 za krizotinib u poređenju sa docetakselom).

^b Na osnovu Cox-ove stratifikovane analize proporcionalnog rizika.

^c Na osnovu stratifikovanog Log-rank testa (jednostranog).

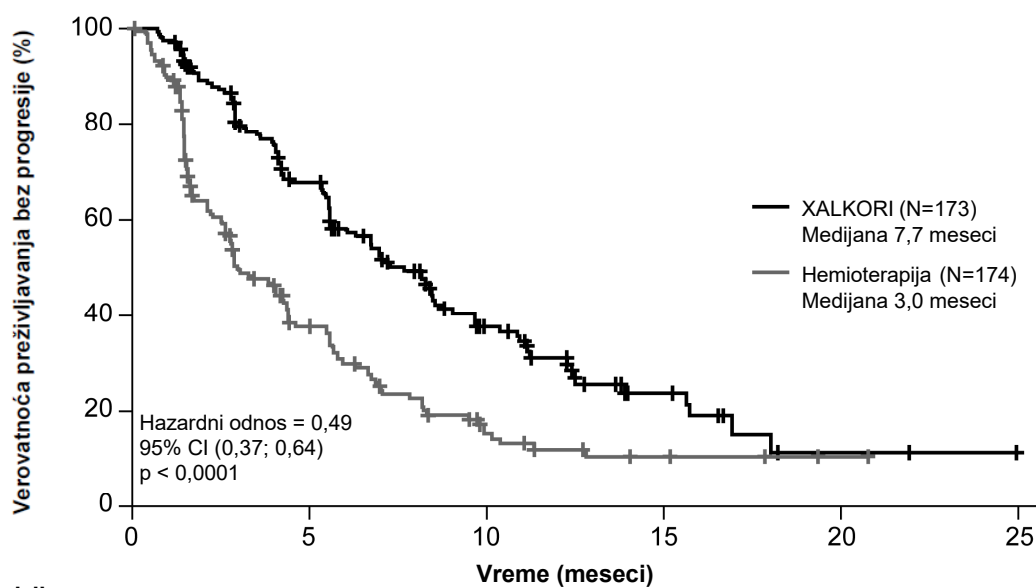
^d Ažurirano na osnovu finalne analize ukupnog preživljavanja. Finalna analiza ukupnog preživljavanja nije prilagođena potencijalnom uticaju ometajućih efekata usled ukrštenog prelaska (*crossover*) iz jedne u drugu terapijsku grupu (154 [89%] pacijenata je primalo naknadnu terapiju krizotinibom).

^e Procenjeno Kaplan-Meier metodom.

^f Stopa objektivnog odgovora je bila 29% (95% CI: 21; 39) sa pemtreksedom (p-vrednost <0,0001 u poređenju sa krizotinibom) i 7% (95% CI: 2; 16) sa docetakselom (p-vrednost <0,0001 u poređenju sa krizotinibom).

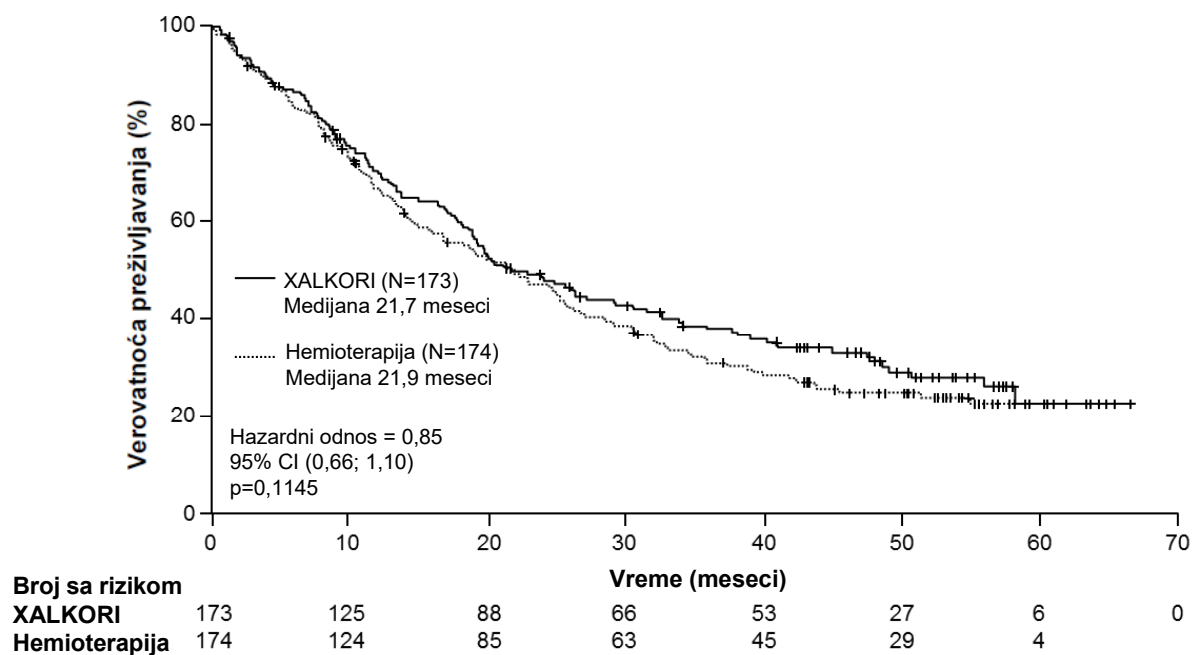
^g Na osnovu stratifikovanog Cochran-Mantel-Haenszel testa (dvostranog).

Slika 3. Kaplan-Meier krive za preživljavanje bez progresije bolesti (na osnovu IRR procene) prema terapijskoj grupi u randomizovanoj Studiji 1007 faze 3 (celokupna analizirana populacija) kod pacijenata sa prethodno lečenim ALK-pozitivnim NSCLC



Broj sa rizikom						
XALKORI	173	93	38	11	2	0
Hemioterapija	174	49	15	4	1	0

Slika 4. Kaplan-Meier krive za ukupno preživljavanje prema terapijskoj grupi u randomizovanoj Studiji 1007 faze 3 (celokupna analizirana populacija) kod pacijenata sa prethodno lečenim ALK-pozitivnim uznapređovanim NSCLC



Pedeset dva (52) pacijenta koja su primala krizotinib i 57 pacijenata koji su primali hemioterapiju, sa prethodno lečenim ili nelečenim asimptomatskim metastazama na mozgu, uključeno je u randomizovanu Studiju 1007 faze 3. Intrakranijalna stopa kontrole bolesti posle 12 nedelja bila je 65% za pacijente lečene krizotinibom, odnosno 46% za pacijente lečene hemioterapijom.

Za prikupljanje simptoma koje su prijavljivali pacijenti i procenu kvaliteta života globalno koristio se *EORTC QLQ-C30* i modul za karcinom pluća (*EORTC QLQ-LC13*) na početku ispitivanja (1 dan ciklusa 1) i prvog dana svakog sledećeg ciklusa lečenja. Ukupno 162 pacijenta u grupi lečenoj krizotinibom i 151 pacijent u grupi lečenoj hemioterapijom popunili su *EORTC QLQ-C30* i *LC-13* upitnike na početku ispitivanja i najmanje još jednom prilikom posete nakon početka ispitivanja.

Krizotinib je prouzrokovao poboljšanje simptoma tako što je znatno produžio vreme do pogoršanja bolesti (medijana vremena 4,5 meseci u odnosu na 1,4 meseca) odnosno simptoma koje su prijavili pacijenti: bol u grudima, dispnea ili kašalj, u poređenju sa hemioterapijom (*hazard ratio* 0,50; 95% CI: 0,37; 0,66; Hochberg prilagođena log-rank, dvostrana p-vrednost <0,0001).

Krizotinib je pokazao značajno veće poboljšanje u odnosu na početne vrednosti u poređenju sa hemioterapijom kod alopecije (ciklus 2 do 15; p-vrednost <0,05), kašlja (ciklus 2 do 20; p-vrednost <0,0001), dispnee (ciklusi 2 do 20; p-vrednost <0,0001), hemoptiza (ciklus 2 do 20; p-vrednost <0,05), bola u ruci ili ramenu (ciklusi 2 do 20; p-vrednost <0,0001), bola u grudima (ciklusi 2 do 20; p-vrednost <0,0001) i bola u drugim delovima tela (ciklusi 2 do 20; p-vrednost <0,05). Krizotinib je doveo do znatno manjeg pogoršanja u odnosu na početnu vrednost kod periferne neuropatije (ciklus 6 do 20; p-vrednost <0,05), disfagije (ciklusi 5 do 11; p-vrednost <0,05) i bola u ustima (ciklus 2 do 20; p-vrednost <0,05) u poređenju sa hemioterapijom.

Krizotinib je doveo do sveukupno boljeg kvaliteta života sa značajno većim poboljšanjem u odnosu na početne vrednosti u grupi lečenoj krizotinibom u poređenju sa hemioterapijom (ciklusi 2 do 20; p-vrednost <0,05).

Ispitivanja sa po jednom grupom kod ALK-pozitivnog uznapredovalog NSCLC

Primena krizotinib monoterapije u lečenju ALK-pozitivnog uznapredovalog NSCLC ispitivana je u dva multicentrična, multinacionalna ispitivanja sa po jednom grupom (Studije 1001 i 1005). Od pacijenata koji su učestvovali u ovim studijama, dole opisani pacijenti su prethodno primili sistemsku terapiju za lokalno uznapredovalo ili metastatsko oboljenje. Primarni parametar pramćenja ishoda za efikasnost u obe studije bio je stopa objektivnog odgovora (engl. *Objective Response Rate*, ORR) prema kriterijumima za procenu odgovora kod solidnih tumora (RECIST).

Sto četrdeset devet (149) pacijenata sa ALK-pozitivnim uznapredovalim NSCLC je bilo uključeno u Studiju 1001 u trenutku zaključenja podataka za analizu preživljavanja bez progresije bolesti i analizu stope objektivnog odgovora, uključujući 125 prethodno lečenih pacijenata sa ALK-pozitivnim uznapredovalim NSCLC. Demografske karakteristike i karakteristike bolesti bile su: 50% žene, medijana starosti 51 godina, početni ECOG performans status 0 (32%) ili 1 (55%), 61% belci i 30% Azijati, manje od 1% su bili aktivni pušači, 27% bivši pušači, 72% nikada nisu bili pušači, 94% pacijenata imalo je metastatsku bolest i 98% tumora je histološki klasifikovano kao adenokarcinom. Medijana trajanja terapije iznosila je 42 nedelje.

Ukupno 934 pacijenta sa ALK-pozitivnim uznapredovalim NSCLC lečeno je krizotinibom u Studiji 1005 u vreme zaključenja podataka za analizu preživljavanja bez progresije bolesti i analizu stope objektivnog odgovora. Demografske karakteristike i karakteristike bolesti ukupne populacije studije bile su: 57% žene, medijana starosti 53 godine, početni ECOG performans status 0/1 (82%) ili 2/3 (18%), 52% belci i 44% Azijati, 4% aktivni pušači, 30% bivši pušači i 66% nikada nisu bili pušači, 92% pacijenata imalo je metastatsku bolest i 94% tumora je histološki klasifikovano kao adenokarcinom. Medijana trajanja lečenja za ove pacijente bila je 23 nedelje. Pacijenti su mogli da nastave započeto lečenje nakon RECIST definisane progresije bolesti po odluci istraživača. Sedamdeset sedam od 106 pacijenata (73%) nastavilo je lečenje krizotinibom još najmanje 3 nedelje nakon objektivne progresije bolesti.

Podaci o efikasnosti iz Studije 1001 i 1005 su prikazani u Tabeli 6.

Tabela 6: Rezultati efikasnosti kod ALK-pozitivnog uznapredovalog NSCLC iz Studija 1001 i 1005

Parametar efikasnosti	Studija 1001	Studija 1005
	N=125 ^a	N=765 ^a
Stopa objektivnog odgovora ^b [% (95% CI)]	60 (51; 69)	48 (44; 51)
Vreme do odgovora tumora [medijana (raspon)] u nedeljama	7,9 (2,1; 39,6)	6,1 (3; 49)
Trajanje odgovora ^c [medijana (95% CI)] u nedeljama	48,1 (35,7; 64,1)	47,3 (36; 54)
Preživljavanje bez progresije ^c [medijana (95% CI)] u mesecima	9,2 (7,3; 12,7)	7,8 (6,9; 9,5) ^c
	N=154 ^e	N=905 ^e
Broj smrtnih slučajeva, n (%)	83 (54%)	504 (56%)
Ukupno preživljavanje ^e [medijana (95% CI)] u mesecima	28,9 (21,1; 40,1)	21,5 (19,3; 23,6)

Skraćenice: CI = interval pouzdanosti; N/n = broj pacijenata;

^a Podaci zaključno sa datumom od 1. juna 2011 (Studija 1001) i 15. februara 2012 (Studija 1005)

^b Odgovor tri pacijenta nije bilo moguće proceniti u Studiji 1001 i odgovor 42 pacijenta nije bilo moguće proceniti u Studiji 1005

^c Procenjeno pomoću Kaplan-Meier metode

^d PFS podaci iz Studije 1005 uključivali su 807 pacijenata u analizi bezbednosnih podataka, utvrđenih *FISH* testom (datum zaključenja 15. februar 2012).

^e Podaci zaključno sa datumom od 30. novembra 2013.

ROS1- pozitivni uznapredovali NSCLC

Primena krizotinib monoterapije u lečenju ROS1-pozitivnog uznapredovalog NSCLC ispitivana je u multicentričnoj, multinacionalnoj Studiji 1001 sa jednom grupom. Ukupno 53 ROS1-pozitivnih pacijenata sa uznapredovalim NSCLC su bili uključeni u studiju u trenutku zaključenja podataka, od toga 46 ROS1-pozitivna pacijenta sa uznapredovalim NSCLC koji su prethodno bili lečeni kao i ograničen broj pacijenata (N=7) koji prethodno nisu imali sistemsko lečenje. Primarni parametar praćenja ishoda za efikasnost bio je stopa objektivnog odgovora (ORR) prema kriterijumima za procenu odgovora kod solidnih tumora (RECIST). Sekundarni parametri praćenja ishoda studije su uključivali vreme do odgovora tumora (TTR), trajanje odgovora (DR), preživljavanje bez progresije bolesti (PFS) i ukupno preživljavanje (OS). Pacijenti su primali krizotinib oralno, 250 mg dva puta dnevno.

Demografske karakteristike bile su: 57% žene, medijana starosti 55 godina, početni ECOG performans status 0 ili 1 (98%) ili 2 (2%), 57% belci i 40% Azijati, 25% bivši pušači, 75% nikada nisu bili pušači. Karakteristike bolesti bile su: 91% pacijenata imalo je metastatsku bolest i 96% tumora je histološki klasifikovano kao adenokarcinom, 13% pacijenata prethodno nije imalo sistemsku terapiju za metastatsku bolest.

Pre uključanja pacijenata u kliničko ispitivanje za Studiju 1001, pacijenti su morali da imaju dijagnostikovan ROS1-pozitivan uznapredovali NSCLC. Kod većine pacijenata ROS1-pozitivan uznapredovali NSCLC je dijagnostikovan fluorescentnom *in situ* hibridizacijom (FISH). Medijana trajanja terapije je iznosila 101 nedelju. Za stopu objektivnog odgovora (ORR) od 70% (95% CI: 56%, 82%) postignuto je 5 potpunih odgovora i 32 parcijalna odgovora. Medijana trajanja odgovora (DR) nije dostignuta (95% CI: 15,2 meseca, nije dostignuto). Postignut je 51% objektivnog odgovora tumora tokom prvih 8 nedelja lečenja. Medijana za preživljavanje bez progresije (PFS) je iznosila 19,3 meseci (95% CI: 14,8, nije dostignuto) u periodu zaključenja podataka. Podaci za ukupno preživljavanje (OS) nisu bili dostupni u periodu zaključenja podataka.

Rezultati efikasnosti kod ROS1-pozitivnog uznapredovalog NSCLC iz Studije 1001 su predstavljeni u Tabeli 7.

Tabela 7. Rezultati efikasnosti kod ROS1-pozitivnog uznapredovalog NSCLC iz Studije 1001

Parametar efikasnosti	Studija 1001 N=53 ^a
Stopa objektivnog odgovora [% (95% CI)]	70 (56, 82)
Vreme do odgovora tumora [medijana (raspon)] u nedeljama	8 (4, 32)
Trajanje odgovora ^b [medijana (95% CI)] u mesecima	nije dostignuto (15,2, nije dostignuto)
Preživljavanje bez progresije ^b [medijana (95% CI)] u mesecima	19,3 (14,8, nije dostignuto)

Skraćenice: CI=interval pouzdanosti; N=broj pacijenata.

^a Podaci zaključno sa datumom od 30. novembra 2014.

^b Procenjeno pomoću Kaplan-Meier metode.

Histologija neadenokarcinomskog tipa

Dvadeset jedan pacijent sa prethodno nelečenim i 12 pacijenata sa prethodno lečenim uznapredovalim ALK-pozitivnim NSCLC koji je po histologiji neadenokarcinomskog tipa uključeni su u randomizovane Studije 1014 odnosno 1007, faze 3. Podgrupe u navedenim studijama su bile previše male za donošenje pouzdanih zaključaka. Važno je napomenuti da pacijenti sa histologijom karcinoma skvamoznih ćelija nisu bili uključeni u randomizovanu Studiju 1007, odnosno nisu bili uključeni u Studiju 1014 zbog pemetreksata koji je korišćen kao poredbeni lek.

Informacije su dostupne samo za 45 pacijenata sa prethodno lečenim neadenokarcinomskim NSCLC (uključujući 22 pacijenta sa karcinomom skvamoznih ćelija) čiji je odgovor mogao da se proceni u Studiji 1005. Parcijalni odgovori su registrovani kod 20 od 45 pacijenata sa neadenokarcinomskim NSCLC, uz ORR od 44%, i 9 od 22 pacijenta sa karcinomom skvamoznih ćelija NSCLC uz ORR od 41%, što je u oba slučaja manje nego ORR vrednosti koje su prijavljene u Studiji 1005 (54%) za sve pacijente.

Ponovno lečenje krizotinibom

Nisu dostupni podaci o bezbednosti i efikasnosti kod ponovnog lečenja krizotinibom kod pacijenata koji su dobili krizotinib u prethodnim linijama lečenja.

Stariji pacijenti

Od 171 ALK-pozitivnih NSCLC pacijenta lečenih krizotinibom u randomizovanoj Studiji 1014 faze 3, dvadeset dva (13%) pacijenta je imalo 65 ili više godina, i od 109 ALK-pozitivnih pacijenata koji su lečeni krizotinibom a prešli su iz grupe koja je lečena hemioterapijom, 26 (24%) pacijenata je imalo 65 ili više godina. Od 172 ALK-pozitivna pacijenta lečenih krizotinibom u randomizovanoj Studiji 1007 faze 3, dvadeset sedam (16%) je imalo 65 ili više godina. Od 154 i od 1063 ALK-pozitivna NSCLC pacijenta u studijama 1001 i 1005 koje su sa po jednom grupom, 22 (14%) odnosno 173 (16%) pacijenata je imalo 65 ili više godina. Kod ALK-pozitivnih NSCLC pacijenata učestalost neželjenih reakcija obično je bila slična kod pacijenata mlađih od 65 godina i kod pacijenata od 65 ili više godina uz izuzetak edema i konstipacije koje su bile prijavljivane sa većom učestalošću ($\geq 15\%$ razlike) u Studiji 1014 kod pacijenta koji su imali 65 ili više godina i koji su lečeni krizotinibom. Nijedan pacijent u grupi koja je primala krizotinib u randomizovanim Studijama 1007 i 1014 faze 3, i u grupi u Studiji 1005 nije imao više od 85 godina. Od 154 pacijenta u Studiji 1001 sa jednom grupom, samo je jedan ALK-pozitivan pacijent imao više od 85 godina (videti odeljak 4.2 i 5.2). Od 53 ROS1-pozitivna pacijenta u Studiji 1001 sa jednom grupom, petnaest (28%) pacijenata je imalo 65 ili više godina. Nije bilo ROS1-pozitivnih pacijenata starijih od 85 godina u Studiji 1001.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove izuzela je od obaveze podnošenje rezultata ispitivanja leka XALKORI u svim podgrupama pedijatrijske populacije kod NSCLC (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Nakon primene jedne oralne doze natašte, krizotinib se resorbuje sa medijanom vremena do dostizanja najviših koncentracija od 4 do 6 sati. Uz doziranje dva puta dnevno, stanje ravnoteže se dostiže u roku od 15 dana. Utvrđeno je da je apsolutna bioraspoloživost krizotiniba 43% nakon primene jedne oralne doze od 250 mg.

Obrok sa visokim sadržajem masti smanjio je PIK_{inf} i C_{max} krizotiniba za približno 14% kada je zdravim dobrovoljcima data jedna doza od 250 mg. Krizotinib se može uzimati sa hranom ili bez nje (videti odeljak 4.2).

Distribucija

Geometrijska sredina volumena distribucije (V_{ss}) krizotiniba iznosi 1772 litara nakon intravenske primene doze od 50 mg, ukazujući na ekstenzivnu distribuciju iz plazme u tkiva.

Vezivanje krizotiniba za humane proteine plazme *in vitro* je 91% i nezavisno je od koncentracije leka. *In vitro* ispitivanja ukazuju na to da je krizotinib supstrat za P-glikoprotein (P-gp).

Biotransformacija

In vitro ispitivanja pokazala su da su CYP3A4/5 najvažniji enzimi uključeni u metabolički klirens krizotiniba. Primarni metabolički putevi kod ljudi su oksidacija piperidinskog prstena u krizotinib-laktam i O-dealkilacija, sa daljom konjugacijom O-dealkilovanih metabolita u fazi 2.

In vitro ispitivanja na humanim mikrozomima jetre pokazala su da je krizotinib vremenski zavisani inhibitor CYP2B6 i CYP3A (videti odeljak 4.5). *In vitro* ispitivanja su ukazala na malu verovatnoću kliničkih interakcija između krizotiniba i lekova koji su supstrati za CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ili CYP2D6, usled krizotinibom posredovane inhibicije.

In vitro ispitivanja pokazala su da je krizotinib slab inhibitor UGT1A1 i UGT2B7 (videti odeljak 4.5). Međutim, *in vitro* ispitivanja su ukazala na malu verovatnoću kliničkih interakcija između krizotiniba i lekova koji su supstrati za UGT1A4, UGT1A6 ili UGT1A9, usled krizotinibom posredovane inhibicije.

In vitro ispitivanja na humanim hepatocitima ukazala su na malu verovatnoću kliničkih interakcija između krizotiniba i lekova koji su supstrati za CYP1A2, usled krizotinibom posredovane indukcije.

Eliminacija

Prividno poluvreme eliminacije krizotiniba u plazmi nakon pojedinačne doze kod pacijenata iznosi 42 sata.

Nakon primene jedne doze radioobeleženog krizotiniba od 250 mg kod zdravih ispitanika, 63% primenjene doze nađeno je u fecesu i 22% u urinu. Nepromenjeni krizotinib predstavljao je približno 53% primenjene doze u fecesu i 2,3% u urinu.

Istovremena primena sa lekovima koji su supstrati transportera

Krizotinib je inhibitor P-glikoproteina (P-gp) u *in vitro* uslovima. Iz tog razloga krizotinib može povećati koncentracije istovremeno primenjenih lekova u plazmi koji su supstrati P-gp (videti odeljak 4.5).

Krizotinib je inhibitor OCT1 i OCT2 u *in vitro* uslovima. Iz tog razloga krizotinib može povećati koncentracije istovremeno primenjenih lekova u plazmi koji su supstrati OCT1 ili OCT2 (videti odeljak 4.5).

In vitro, krizotinib nije inhibirao humane hepatične transportne proteine preuzimanja kao što su organski anjonski transportni polipeptid (OATP)1B1 ili OATP1B3 ili renalne transportne proteine preuzimanja kao što su transporteri organskih anjona (OAT)1 ili OAT3 pri klinički značajnim koncentracijama. Iz tog razloga se kliničke interakcije usled inhibitornog dejstva krizotiniba na hepatičko ili renalno preuzimanje lekova koji su supstrati ovih transportera smatraju malo verovatnim.

Efekti na druge transportne proteine

Krizotinib nije inhibitor BSEP pri klinički značajnim koncentracijama u *in vitro* uslovima.

Farmakokinetika u posebnim grupama pacijenata

Oštećenje funkcije jetre

Krizotinib se intenzivno metaboliše u jetri.

Pacijenti sa blagim (vrednost AST viša u odnosu na ULN i ukupni bilirubin \leq u odnosu na ULN ili bilo koja vrednost AST i ukupni bilirubin viši u odnosu na ULN, ali \leq 1,5 put u odnosu na ULN), umerenim (bilo koja vrednost AST i ukupni bilirubin 1,5 put viši u odnosu na ULN, ali \leq 3 puta u odnosu na ULN) ili teškim oštećenjem funkcije jetre (bilo koja vrednost AST i ukupni bilirubin 3 puta viši u odnosu na ULN) ili sa normalnom funkcijom jetre (vrednost AST i ukupni bilirubin \leq u odnosu na ULN), koji su bili uparena

kontrola za blago ili umereno oštećenje funkcije jetre, su bili uključeni u otvorenu, nerandomizovanu kliničku studiju (Studija 1012) na osnovu NCI klasifikacije.

Nakon primene 250 mg krizotiniba dva puta dnevno, sistemska izloženost krizotinibu u stanju ravnoteže kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre (N=10) bila je slična kao kod pacijenata sa normalnom funkcijom jetre (N=8), a srednji geometrijski odnos površine ispod krive koncentracija u plazmi – vreme, kao dnevna izloženost u stanju ravnoteže (PIK_{dnevno}) je 91,1% i za C_{max} je 91,2%. Nije potrebno prilagođavanje početne doze kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre.

Nakon primene 200 mg krizotiniba dva puta dnevno, sistemska izloženost krizotinibu kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (N=8) bila je veća nego kod pacijenata sa normalnom funkcijom jetre (N=9) pri istom doziranju, a srednji geometrijski odnos PIK_{dnevno} je 150% i za C_{max} je 144%. Međutim, sistemska izloženost krizotinibu kod pacijenta sa umerenim oštećenjem funkcije jetre pri doziranju 200 mg dva puta dnevno bila uporediva sa sistemskom izloženosti krizotinibu kod pacijenata sa normalnom funkcijom jetre pri doziranju 250 mg dva puta dnevno, a srednji geometrijski odnos PIK_{dnevno} je 114% i za C_{max} je 109%.

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (N=6) koji primaju krizotinib u dozi od 250 mg jednom dnevno, parametri sistemske izloženosti krizotinibu PIK_{dnevno} i C_{max} bili su oko 64,7% i 72,6% u odnosu na iste parametre kod pacijenata sa normalnom funkcijom jetre, a koji primaju krizotinib u dozi od 250 mg dva puta dnevno.

Prilagođavanje doze krizotiniba se preporučuje kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Pacijenati sa blagim ($60 \text{ mL/min} \leq \text{klirens kreatinina [CLcr]} < 90 \text{ mL/min}$) i umerenim ($30 \text{ mL/min} \leq \text{CLcr} < 60 \text{ mL/min}$) oštećenjem funkcije bubrega su bili uključeni u Studije 1001 i 1005. Funkcija bubrega je procenjena merenjem početne vrednosti klirensa kreatinina pri najnižim izmerenim koncentracijama krizotiniba u stanju ravnoteže (C_{trough, ss}). U Studiji 1001, prilagođena geometrijska sredina najniže ravnotežne koncentracije (C_{trough, ss}) krizotiniba u plazmi pacijenata sa blagim (N=35) i umerenim (N=8) oštećenjem funkcije bubrega bila je 5,1% odnosno 11% viša nego kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega. U Studiji 1005, prilagođena geometrijska sredina najniže ravnotežne koncentracije (C_{trough, ss}) krizotiniba u plazmi u grupama sa blagim (N=191) i umerenim (N=65) oštećenjem funkcije bubrega bila je 9,1% odnosno 15% viša nego kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega. Dodatno, populaciona farmakokinetička analiza podataka iz Studija 1001, 1005 i 1007 pokazala je da klirens kreatinina nije imao klinički značajan efekat na farmakokinetiku krizotiniba. Usled malog povećanja izloženosti krizotinibu (5-15%), ne preporučuje se prilagođavanje početne doze kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije bubrega.

Nakon pojedinačne doze od 250 mg kod pacijenata sa teškim oboljenjem bubrega (klirens kreatinina $< 30 \text{ mL/min}$) koje ne zahteva peritonealnu dijalizu ili hemodijalizu, PIK_{inf} i C_{max} krizotiniba su bile povećane za 79% odnosno 34% u poređenju sa pacijentima sa normalnom funkcijom bubrega. Prilagođavanje doze krizotiniba se preporučuje kada se krizotinib primenjuje kod pacijenata sa teškim oboljenjem bubrega koje ne zahteva peritonealnu dijalizu ili hemodijalizu (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Starosna dob

Na osnovu farmakokinetičke analize podataka iz Studija 1001, 1005 i 1007, starosna dob ne utiče na farmakokinetiku krizotiniba (videti odeljak 4.2 i 5.1).

Telesna masa i pol

Na osnovu farmakokinetičke analize podataka iz Studija 1001, 1005 i 1007, telesna masa i pol nisu imali klinički značajne efekte na farmakokinetiku krizotiniba.

Etnička pripadnost

Na osnovu populacione farmakokinetičke analize podataka iz Studija 1001, 1005 i 1007, očekivana vrednost površine ispod plazma koncentracija - vreme krive u stanju ravnoteže (PIK_{ss}) (95% CI) bila je za 23% - 37% viša kod pacijenata azijskog porekla (N=523) nego kod pacijenata koji ne pripadaju azijskoj rasi (N=691).

U studijama kod pacijenata sa ALK-pozitivnim uznapredovalim NSCLC (N=1669) sledeće neželjene reakcije su prijavljivane sa apsolutnom razlikom $\geq 10\%$ kod pacijenata azijskog porekla (N=753) nego kod pacijenata koji ne pripadaju azijskoj rasi (N=916): povećanje vrednosti transaminaza, smanjenje apetita, neutropenija i leukopenija. Nijedna neželjena reakcija nije prijavljena sa apsolutnom razlikom od $\geq 15\%$.

Gerijatrijska populacija

Podaci dostupni u ovoj podgrupi pacijenata su ograničeni (videti odeljke 4.2 i 5.1). Na osnovu farmakokinetičke analize podataka iz Studija 1001, 1005 i 1007, starosna dob ne utiče na farmakokinetiku krizotiniba.

Elektrofiziologija srca

Potencijal krizotiniba za produženje QT intervala je procenjivan kod ili ALK-pozitivnih ili ROS1-pozitivnih NSCLC pacijenata koji su primali 250 mg krizotiniba dva puta dnevno. Serijski trostruki EKG zapisi su prikupljeni nakon primene jedne doze i u stanju ravnoteže, kako bi se ocenilo dejstvo krizotiniba na dužinu QT intervala. Kod 34 od 1619 pacijenata (2,1%) sa najmanje jednom EKG procenom posle prve posete, nađen je QTcF ≥ 500 msec, dok je 79 od 1585 pacijenata (5,0%) sa početnom i najmanje još jednom EKG procenom posle prve posete, imalo povećanje u odnosu na početnu vrednost QTcF ≥ 60 msec u automatskoj mašinsko očitavanoj proceni EKG zapisa (videti odeljak 4.4).

Dodatno ispitivanje EKG je sprovedeno slepim, ručnim merenjem EKG-a kod 52 ALK-pozitivna NSCLC pacijenata koji su primali 250 mg krizotiniba dva puta dnevno. Jedanaest (21%) pacijenata je imalo povećanje ≥ 30 do < 60 msec u odnosu na početne vrednosti QTcF intervala, a kod jednog (2%) pacijenta povećanje je iznosilo ≥ 60 msec u odnosu na početne vrednosti QTcF intervala. Nijedan pacijent nije imao maksimalnu vrednost QTcF ≥ 480 msec. Analiza centralne tendencije je pokazala da su sve gornje granice 90% CI za srednju vrednost promene, koja je dobijena metodom najmanjih kvadrata, u odnosu na početne vrednosti QTcF intervala u svim vremenskim tačkama prvog dana 2. ciklusa bile < 20 msec.

Farmakokinetička/farmakodinamska analiza ukazala je da postoji korelacija između koncentracije krizotiniba u plazmi i QTc. Dodatno, smanjenje srčane frekvence je dovedeno u vezu sa povećanom koncentracijom krizotiniba u plazmi (videti odeljak 4.4), sa maksimalnom srednjom vrednosti smanjenja od 17,8 otkucaja u minuti posle 8 sati prvog dana 2. ciklusa.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza kod pacova i pasa u trajanju do 3 meseca, dejstva na primarne ciljane organe odnosila su se na gastrointestinalni sistem (povraćanje, promene fecesa, kongestija), hematopoetski (hipocelularna koštana srž), kardiovaskularni (kombinovani blokator jonskih kanala, usporen rad srca i pad krvnog pritiska, povećani LVEDP, QRS i PR intervali i smanjena kontraktlnost miokarda) ili reproduktivni (testikularna degeneracija pahitenskih spermatoocita, nekroza pojedinačnih ćelija folikula jajnika). Doze bez štetnog efekta (engl. *No Observed Adverse Effect Levels*, NOAEL) za ove nalaze bile su ili ispod terapijskog nivoa ili do 2,6 puta veće od kliničke izloženosti kod ljudi zasnovane na vrednosti PIK-a. Drugi nalazi su obuhvatali dejstvo na jetru (povećanje vrednosti transaminaza jetre) i funkciju retine, kao i potencijal za fosfolipidozu više organa bez povezanih toksičnosti.

Krizotinib nije pokazao mutageno dejstvo u *in vitro* testu bakterijske reverzne mutacije (Amesov test). Krizotinib je bio aneugen u *in vitro* analizi mikronukleusa u ćelijama jajnika kineskog hrčka i u *in vitro* analizi humanih hromozomskih aberacija limfocita. Mala povećanja strukturnih hromozomskih aberacija pri

citotoksičnim koncentracijama registrovana su u humanim limfocitima. NOAEL vrednost za aneugenost bila je približno 1,8 puta veća od kliničke izloženosti kod ljudi zasnovane na PIK.

Ispitivanja karcinogenosti nisu sprovedena sa krizotinibom.

Nisu sprovedena specifična ispitivanja krizotiniba na životinjama kako bi se procenilo dejstvo na plodnost; međutim smatra se da krizotinib ima potencijal da ošteti reproduktivnu funkciju i plodnost kod ljudi, na osnovu nalaza u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza na pacovima. Nalazi u reproduktivnom traktu mužjaka obuhvatali su testikularnu degeneraciju pahitenskih spermatoocita kod pacova kojima je davano ≥ 50 mg/kg/dnevno u trajanju od 28 dana (približno 1,1 puta više od kliničke izloženosti kod ljudi zasnovane na vrednosti PIK-a). Nalazi u reproduktivnom traktu ženki obuhvatali su nekrozu pojedinačnih ćelija folikula jajnika kod ženki pacova kojima je davano 500 mg/kg/dnevno u trajanju od 3 dana.

Nije se pokazalo da je krizotinib teratogen kod skotnih ženki pacova ili kunića. Gubitak ploda nakon implantacije je povećan pri dozama ≥ 50 mg/kg/dnevno (približno 0,4 puta više u odnosu na PIK pri preporučenoj dozi za ljude) kod pacova, i smanjena telesna masa fetusa smatrana je neželjenim dejstvima pri dozama od 200 mg/kg/dnevno kod pacova, odnosno 60 mg/kg/dnevno kod kunića (približno 1,2 puta više od kliničke izloženosti kod ljudi zasnovane na vrednosti PIK-a).

Usporeno formiranje dugih kostiju koje rastu primećeno je kod polno nezrelih pacova pri dozama od 150 mg/kg/dnevno nakon doziranja jednom dnevno u trajanju od 28 dana (približno 3,3 puta više od kliničke izloženosti kod ljudi zasnovane na vrednosti PIK-a). Druge toksičnosti od potencijalnog značaja za pedijatrijske pacijente nisu procenjivane kod mladunaca životinja.

Rezultati *in vitro* ispitivanja fototoksičnosti pokazali su da krizotinib može imati fototoksični potencijal.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

XALKORI, 200 mg, kapsule, tvrde

Sadržaj kapsule

- silicijum-dioksid, koloidni bezvodni;
- celuloza, mikrokristalna;
- kalcijum-hidrogenfosfat, bezvodni;
- natrijum-skrobglikolat (tip A);
- magnezijum-stearat.

Sastav tela kapsule

- želatin;
- titan-dioksid (E171).

Sastav kape kapsule

- želatin;
- titan-dioksid (E171);
- gvožđe (III)-oksid, crveni (E172).

Sastav mastila na kapsuli

- šelak;
- propilenglikol;
- kalijum-hidroksid;
- gvožđe (III)-oksid, crni (E172).

XALKORI, 250 mg, kapsule, tvrde

Sadržaj kapsule

- silicijum-dioksid, koloidni bezvodni;
- celuloza, mikrokristalna;
- kalcijum-hidrogenfosfat, bezvodni;
- natrijum-skrobglikolat (tip A);
- magnezijum-stearat.

Sastav tela kapsule

- želatin;
- titan-dioksid (E171);
- gvožđe (III)-oksid, crveni (E172).

Sastav kape kapsule

- želatin;
- titan-dioksid (E171);
- gvožđe (III)-oksid, crveni (E172).

Sastav mastila na kapsuli

- šelak;
- propilenglikol;
- kalijum-hidroksid;
- gvožđe (III)-oksid, crni (E172).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

Četiri (4) godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje: PVC/Al blister koji sadrži 10 kapsula, tvrdih.

Spoljašnje pakovanje: složiva kartonska kutija koja sadrži 6 blistera (ukupno 60 kapsula, tvrdih) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PFIZER SRB D.O.O.

Trešnjinog cveta 1/VI, Beograd - Novi Beograd

8. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

XALKORI, kapsule, tvrde, 60 x (200 mg): 515-01-03477-16-001

XALKORI, kapsule, tvrde, 60 x (250 mg): 515-01-03480-16-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole

XALKORI, kapsule, tvrde, 60 x (200 mg): 20.09.2013.

XALKORI, kapsule, tvrde, 60 x (250 mg): 20.09.2013.

Datum poslednje obnove dozvole:

XALKORI, kapsule, tvrde, 60 x (200 mg): 24.04.2017.

XALKORI, kapsule, tvrde, 60 x (250 mg): 24.04.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj 2019.