

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

XALKORI® 200 mg Kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Krizotinib 200 mg

Yardımcı madde(ler):

Sodyum nişasta glikolat 20 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül.

1 boyutunda, beyaz opak gövde ve pembe opak kapağı olan, kapak üzerinde "Pfizer" ve gövde üzerinde "CRZ 200" yazılı sert jelatin kapsül.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

XALKORI, ALK (Anaplastik Lenfoma Kinaz) pozitifliği FISH testi ile doğrulanmış, en az bir seri kemoterapi kullanmış ve sonrasında progresyon göstermiş metastatik non-squamöz küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarının tedavisinde endikedir. ALK testi, üniversite hastanelerinde, eğitim ve araştırma hastanelerinde veya bu test için sertifikalı özel hastaneler veya laboratuarlarda yapılmış olmalıdır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

XALKORI tedavisi, kanser ilaçları kullanımı konusunda deneyimli bir hekim gözetiminde başlatılmalı ve kullanılmalıdır.

ALK Testleri

Krizotinib tedavisi alacak hastaların belirlenmesinde ALK pozitif küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) saptanması gereklidir, çünkü tedaviden fayda elde edilen tek hasta grubu budur.

ALK-pozitif KHDAK değerlendirmesi, kullanılan spesifik teknolojiye yeterliliği gösterilmiş laboratuvarlar tarafından gerçekleştirilmelidir. Uygun olmayan değerlendirme yapılması güvenilir test sonuçlarına yol açabilir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

XALKORI için önerilen doz ve pozoloji, günde iki kez oral yolla alınan 250 mg şeklindedir. Hasta tedaviden yarar sağladığı sürece tedaviye devam edilir.

Uygulama şekli

Doktor tarafından aksi belirtilmedikçe, hastalar XALKORI'yi reçete edildiği şekilde almalı, dozlarını değiştirmemeli veya XALKORI kullanmayı bırakmamalıdır. XALKORI yiyeceklerle birlikte veya yiyeceklerden bağımsız olarak alınabilir. Hastalar XALKORI kullanırken greyfurt veya greyfurt suyundan kaçınılmalıdır. Bir XALKORI dozu unutulursa, hasta hatırladığında bir sonraki doza 6 saatten fazla zaman varsa, ilacını hemen almalıdır. Bir sonraki doza 6 saatten az zaman varsa, unutilan doz alınmamalıdır. Hastalar, unutilan dozu telafi etmek için bir kerede 2 dozu birden almamalıdır.

Ketakonazol gibi güçlü CYP3A inhibitörleri ve rifampisin gibi güçlü CYP3A indükleyicileri ile eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.5).

Kapsüller bütün olarak yutulmalıdır. Hastalar kapsülleri ezmemeli, çözündürmemeli veya açmamalıdır.

Doz ayarlamaları

Bireysel güvenilirlik ve tolere edebilirlik temel alınarak, doza ara verilmesi ve/veya dozun azaltılması gerekebilir. Dozun azaltılması gerekiyorsa, XALKORI dozu günde iki kez oral yolla alınan 200 mg'ye azaltılmalıdır. Dozun biraz daha azaltılması gerekiyorsa, bireysel güvenilirlik ve tolere edebilirlik temelinde dozaj günde bir kez oral yolla alınan 250 mg'ye indirilebilir. Hematolojik ve hematolojik olmayan toksisitelere ilişkin doz azaltma kılavuzları Tablo 1 ve 2'de sunulmaktadır.

Tablo 1: XALKORI Doz Modifikasyonu - Hematolojik Toksisiteler^a

CTCAE ^b Grade'i	XALKORI Doz Uygulaması
Grade 3	Grade ≤ 2 'ye iyileşme olana kadar bekletin, ardından aynı doz programında devam edin
Grade 4	Grade ≤ 2 'ye iyileşme olana kadar bekletin, ardından günde iki kez 200 mg şeklinde devam edin ^c

^a Lenfopeni dışında (fırsatçı enfeksiyonlar gibi klinik olaylarla ilişkili olmadıkça)

^b NCI (Ulusal Kanser Enstitüsü) Advers Olaylar için Yaygın Terminoloji Kriterleri

^c Yineleme durumunda Grade ≤ 2 'ye iyileşme olana kadar bekletin, ardından günde bir kez 250 mg şeklinde devam edin. Grade 4 yineleme olursa kalıcı olarak sonlandırın.

Tablo 2: XALKORI Doz Modifikasyonu - Hematolojik Olmayan Toksisiteler

CTCAE Derecesi	XALKORI Doz Uygulaması
Grade 3 veya 4 alanin aminotransferaz (ALT) veya aspartat aminotransferaz (AST) yükselmesiyle birlikte grade ≤ 1 total bilirubin	Grade ≤ 1 'e veya başlangıç düzeyine iyileşme olana kadar bekletin, ardından günde iki kez 200 mg şeklinde devam edin ^a
Grade 2, 3 veya 4 ALT veya AST yükselmesi ile eş zamanlı grade 2, 3 veya 4 total bilirubin yükselmesi (kolestaz veya hemoliz yokluğunda)	Kalıcı olarak sonlandırın
Herhangi bir grade pnömonit ^c	Kalıcı olarak sonlandırın
Grade 3 QTc uzaması	Grade ≤ 1 'e iyileşme olana kadar bekletin, ardından günde iki kez 200 mg şeklinde devam edin ^a
Grade 4 QTc uzaması	Kalıcı olarak sonlandırın

^a Yineleme durumunda grade ≤ 1 'e iyileşme olana kadar bekletin, ardından günde bir kez 250 mg şeklinde devam edin. Grade 3 veya 4'e yineleme olursa kalıcı olarak sonlandırın.

^b KHDAK progresyonuna, başka pulmoner hastalığa, enfeksiyona veya radyasyon etkisine bağlanamaz.

Pnömonitten şüpheleniliyorsa XALKORI kullanımına ara verilmelidir, tedavi ile ilişkili pnömonit teşhis edilirse kalıcı olarak tedavi sonlandırılmalıdır.

Diferansiyel beyaz kan hücresi sayımlarını içeren tam kan sayımları aylık olarak ve klinik açıdan gerekli olduğunda izlenmeli, grade 3 veya 4 anormallikler gözlenmesi veya ateş ya da enfeksiyon oluşması durumunda tekrar testleri daha sık yapılmalıdır. Karaciğer fonksiyon testleri aylık olarak ve klinik açıdan gerekli olduğunda izlenmeli, grade 2, 3 veya 4 anormallikler gözlenmesi durumunda tekrar testleri daha sık yapılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer Yetmezliği:

XALKORI, karaciğer yetmezliği olan hastalarda incelenmemiştir. Krizotinib yaygın olarak karaciğerde metabolize edildiğinden, karaciğer yetmezliğinin plazma krizotinib konsantrasyonlarını arttırma olasılığı yüksektir. AST veya ALT düzeyleri ≥ 2.5 x ULN (normalin en üst sınırı) olan ya da altta yatan malignite nedeniyle > 5 x ULN olan veya total bilirubin > 1.5 x ULN olan hastalar klinik araştırmalara dahil edilmemiştir. XALKORI tedavisi, karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli şekilde uygulanmalıdır. XALKORI şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Böbrek Yetmezliği:

Çalışma B'de (Bkz. 5.1); hafif (kreatinin klerensi [CLcr] 60 ila 90 ml/dakika) ve orta (CLcr 30 ila 60 ml/dakika) düzeyde böbrek yetmezliği olan hastalarda, bu iki gruptaki kararlı durum plato konsantrasyonlarının böbrek fonksiyonu normal (CLcr 90 ml/dakika üzeri) hastalara benzer olması nedeniyle, başlangıç dozu ayarlaması gerekmemiştir. Klinik ve farmakokinetik verilerin yalnızca bir hasta için mevcut olması nedeniyle şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda başlangıç dozu ayarlaması için potansiyel gereksinim belirlenmemektedir. Buna ek olarak, son dönem böbrek hastalığı olan hastalar için veri bulunmamaktadır. Bu nedenle şiddetli böbrek yetmezliği (CLcr 30 ml/dakikadan düşük) veya son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

XALKORI'nin pediyatrik hastalarda güvenliliği ve etkinliği belirlenmemiştir. Olgun olmayan sıçanlarda 28 gün boyunca günde bir kez doz uygulamasının ardından 150 mg/kg/gün dozunda (yetişkin hastalarda, insanlarda önerilen dozdaki EAA'nın yaklaşık 10 katı), büyüyen uzun kemiklerde kemik oluşumunun azaldığı gözlenmiştir. Pediyatrik hastalar açısından potansiyel endişe uyandıran diğer toksisiteler juvenil hayvanlarda değerlendirilmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

XALKORI klinik çalışmalarına, genç hastalara kıyasla daha farklı yanıt verilip verilmediğini gösterecek sayıda 65 yaş ve üstü hasta dahil edilmemiştir. Çalışma A'daki 125 hastanın 18'i (%14) 65 yaşında veya üzerindedir. Çalışma B'deki 261 hastanın 30'u (%11) 65 yaşında veya üzerindedir. Ancak bu alt gruptaki hastalar için veriler kısıtlı olduğundan, formal bir doz önerisi ilave veriler mevcut olana kadar verilememektedir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Bileşimindeki maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı bulunan kimselerde ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Pnömonit

XALKORI klinik çalışmalarda, Çalışma A ve B'deki 386 hastanın 4'ünde (%1) görülecek bir sıklıkta, şiddetli, yaşamı tehdit eden veya ölümcül tedavi ile ilişkili pnömonitle ilişkili bulunmuştur. Bu vakaların tümü, tedavinin başlamasından sonraki 2 ay içinde meydana gelmiştir. Hastalar, pnömoniti düşündürülen pulmoner semptomlar açısından izlenmelidir. Pnömonitin diğer nedenleri dışlanmalıdır. Tedaviyle ilişkili pnömonit tanısı konulan hastalarda XALKORI kalıcı olarak sonlandırılmalıdır.

Hepatoksisite

İlaç ile ilişkili ölüm ile sonuçlanan hepatoksisite gözlenmiştir. Klinik araştırmalarda, XALKORI kullanan hastaların %1'inde bu durum ortaya çıkmıştır.

Grade 3 veya 4 ALT yükselmesi, Çalışma A'daki hastaların %7'sinde ve Çalışma B'deki hastaların %4'ünde gözlenmiştir. Grade 3 ve 4 yükselmeler genellikle asemptomatik olmuş ve doz uygulamasının kesilmesiyle geri döndürülebilmştir. Hastalar genellikle yineleme olmaksızın daha düşük bir dozda tedaviye devam etmiştir; bununla birlikte, Çalışma A'dan 3 hastanın (%2) ve Çalışma B'den 1 hastanın (%1'den az) tedaviyi kalıcı olarak bırakması gerekmiştir. Alkalen fosfatazda yükselme olmaksızın, ALT'de 3 x ULN'den fazla ve total bilirubinde 2 x ULN'den fazla eş zamanlı yükselmeler, her iki çalışmada laboratuvar verileri bulunan 1/255 (% 0.5'ten az) hastada saptanmıştır. Transaminazlarda yükselme genellikle tedavinin ilk iki ayı içinde ortaya çıkmıştır. ALT ve total bilirubini içeren karaciğer fonksiyon testleri ayda bir kez ve klinik açıdan gerekli olduğunda izlenmeli, transaminaz yükselmeleri oluşan hastalarda grade 2, 3 veya 4 yükselme için tekrar testleri daha sık yapılmalıdır. XALKORI şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.

QT aralığı uzaması

Ventriküler taşiaritmi (örneğin; Torsade de Pointes) riskinde artışa veya ani ölüme neden olabilecek QTc uzaması gözlenmiştir. Konjenital uzun QT sendromu olan hastalarda XALKORI kullanılmamalıdır. Konjestif kalp yetmezliği, bradiaritmiler, elektrolit anormallikleri olan veya QT aralığını uzattığı bilinen ilaçları kullanan hastalarda elektrokardiyografi (EKG) ve elektrolitlerle periyodik izlem dikkate alınmalıdır. Grade 4 QTc uzaması oluşan hastalarda XALKORI kalıcı olarak sonlandırılmalıdır. Grade 3 QTc uzaması oluşan hastalarda, grade 1 veya daha altına iyileşme olana kadar XALKORI'ye ara verilmelidir, ardından XALKORI'ye günde iki kez 200 mg şeklinde devam edilmelidir. Grade 3 QTc uzamasının yinelemesi durumunda, grade 1 veya daha altına iyileşme olana kadar XALKORI'ye ara verilmelidir, ardından XALKORI'ye günde bir kez 250 mg şeklinde devam edilmelidir. Tekrar grade 3 QTc uzaması oluşursa, XALKORI kalıcı olarak sonlandırılmalıdır. QTc uzaması hikayesine sahip veya predispozisyonu olan veya QT aralığını uzattığı bilinen ilaçları kullanan hastalarda XALKORI dikkatli kullanılmalıdır.

Görme ile ilgili etkiler

Çalışma A ve B'de hastalarda görme bozuklukları ortaya çıkmıştır. Görme bozukluğu şiddeti artarsa veya devam ederse oftalmolojik değerlendirme yapılmalıdır.

Bu tıbbi ürün sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Krizotinib, CYP3A4/5'in substratı ve CYP3A4'nin orta derecede inhibitörüdür. İnsan karaciğer mikrokromozomlarındaki *in vitro* çalışmalarda krizotinibin CYP3A'nın zaman bağımlı bir inhibitörü olduğu gösterilmiştir.

Krizotinibin Plazma Konsantrasyonlarını Arttırabilen İlaçlar

Krizotinibin güçlü CYP3A inhibitörleriyle eş zamanlı uygulanması, krizotinibin plazma konsantrasyonlarını arttırabilir. Ketokonazol (günde iki kez 200 mg) ile 150 mg tek krizotinib dozunun eş zamanlı uygulanması, tek başına krizotinib uygulamasına kıyasla krizotinib EAA_{inf} ve C_{maks} değerlerini sırasıyla yaklaşık 3.2 katı ve 1.4 katı arttırmış ve krizotinib sistemik maruziyetinde de artışlara neden olmuştur. Bununla birlikte, CYP3A inhibitörlerinin kararlı durum krizotinib maruziyeti üzerindeki etkisinin boyutu değerlendirilmemiştir.

Atazanavir, klaritromisin, indinavir, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakuinavir, telitromisin, troleandomisin ve vorikonazol dahil, ancak bunlarla sınırlı olmayan, güçlü CYP3A inhibitörleriyle eş zamanlı uygulamadan kaçınılmalıdır. Greyfurt veya greyfurt suyu da krizotinibin plazma konsantrasyonlarını arttırabilir ve kaçınılmalıdır. Orta düzeyde CYP3A inhibitörleriyle eş zamanlı kullanımda dikkatli olunmalıdır.

Krizotinibin Plazma Konsantrasyonlarını Azaltabilen İlaçlar

250 mg tek krizotinib dozunun, güçlü bir CYP3A indükleyicisi olan rifampin (600 mg QD) ile eş zamanlı uygulanması, tek başına krizotinibe kıyasla krizotinib EAA_{inf} ve C_{maks} değerlerini sırasıyla %82 ve %69 azaltmıştır. Bununla birlikte, CYP3A indükleyicilerinin kararlı durum krizotinib maruziyeti üzerindeki etkisi değerlendirilmemiştir.

Krizotinibin güçlü CYP3A indükleyicileriyle eş zamanlı uygulanması, krizotinibin plazma konsantrasyonlarını azaltır. Karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifabutin, rifampin ve sarı kantaron dahil, ancak bunlarla sınırlı olmayacak şekilde, güçlü CYP3A indükleyicilerinin eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

Plazma konsantrasyonları krizotinib nedeniyle değişebilen ajanlar

Kanserli hastalarda günde iki kez 250 mg dozda 28 günlük krizotinib uygulaması ardından oral midazolam EAA değeri, tek başına uygulandığında midazolam ile görülenin 3.7 katı olmuştur; bu durum krizotinibin orta düzeyde CYP3A inhibitörü olduğunu göstermektedir. Bu nedenle krizotinibin, alfentanil, sisaprid, siklosporin, ergot türevleri, fentanil, pimozid, kinidin, sirolimus ve takrolimus dahil fakat bunlarla sınırlı olmayacak şekilde, dar terapötik endekse sahip CYP3A substratları ile eş zamanlı uygulamasından kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4). Kombinasyonun gerekli olması durumunda, yakından klinik izlem yapılmalıdır.

İnsan hepatositlerinde yapılan bir *in vitro* çalışma, krizotinibin pregnan X reseptörü (PXR) tarafından regüle edilen enzimleri (örn. CYP3A4 hariç CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, UGT1A1) indükleyebildiğini göstermiştir. Bu nedenle, esas olarak bu enzimler yoluyla metabolize edilen tıbbi ürünlerle kombinasyon halinde krizotinib uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Oral kontraseptiflerin eş zamanlı uygulanmasında etkinliklerinin değişebileceği dikkate alınmalıdır.

Krizotinibin UGT'ler, özellikle UGT1A1, üzerindeki inhibitör etkisi belirlenmemiştir. Bu nedenle, krizotinib ve parasetamol, morfin veya irinotekan gibi UGT substratları kombine edilirken dikkatli olunmalıdır.

Bir *in vitro* çalışma temelinde, krizotinibin intestinal P-gp'yi inhibe ettiği öngörülmektedir. Bu nedenle, krizotinibin P-gp substratları olan tıbbi ürünler (örn. digoksin, dabigatran, kolşisin, pravastatin) ile uygulanması, terapötik etkilerini ve advers reaksiyonlarını arttırabilir. Krizotinibin bu tıbbi ürünlerle birlikte uygulanması durumunda yakından klinik izlem yapılması önerilir.

Farmakodinamik etkileşimler

Klinik çalışmalarda, krizotinib ile QT aralığında uzama gözlenmiştir. Bu nedenle krizotinibin QT aralığını uzattığı bilinen tıbbi ürünlerle veya Torsades de pointes'i indükleyebilen tıbbi ürünlerle (örn. sınıf IA [kinidin, disopiramid] veya sınıf III [örn. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid], metadon, sisaprid, moksifloksasin, antipsikotikler vb.) eş zamanlı kullanımında dikkatli olunmalıdır. Bu tip tıbbi ürünlerin kombinasyonlarında QT aralığı izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

Klinik çalışmalar sırasında bradikardi bildirilmiştir; bu nedenle krizotinib, diğer bradikardik ajanlar (örn. verapamil ve diltiazem gibi dihidropiridin dışı kalsiyum kanalı blokerleri, beta blokerler, klonidin, guanfasin, digoksin, meflokin, antikolinesterazlar, pilokarpin) ile kombinasyon halinde kullanılırken, aşırı bradikardi riski nedeniyle dikkatli olunmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi D'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara, XALKORI kullanımı sırasında gebelikten kaçınmaları önerilmelidir. Bu ilacı kullanmakta olan çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar veya çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların bu ilacı kullanan partnerleri, tedavi sırasında ve tedaviyi tamamladıktan sonra en az 90 gün boyunca uygun doğum kontrol yöntemleri kullanılmalıdır. Bu ilacın gebelik sırasında kullanılması veya hastanın ya da partnerinin bu ilacı kullanırken gebe kalması durumunda hasta, fetus üzerindeki potansiyel tehlike konusunda bilgilendirilmelidir.

Gebelik dönemi

Krizotinibin gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

XALKORI gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

XALKORI, etki mekanizması nedeniyle, gebe kadınlara uygulandığında fetüse zarar verebilir. Gebe kadınlarda XALKORI ile ilgili yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar yapılmamıştır.

Sıçanlarda yapılan klinik dışı çalışmalarda; insanlar için günde iki kez 250 mg şeklinde önerilen klinik dozda ve bu dozun üzerinde maruziyetlerde krizotinib, embriyotoksik ve fetotoksik olmuştur. Krizotinib, embriyo-fetal gelişim üzerindeki etkilerin incelenmesi amacıyla organogenez sırasında gebe sıçanlara ve tavşanlara uygulanmıştır. Sıçanlarda ≥ 50 mg/kg/gün dozlarında (insanlarda önerilen dozdaki EAA'nın yaklaşık 1.2 katı) implantasyon sonrası kayıp artmıştır. Sıçanlarda maternal toksik doz 200 mg/kg/güne kadar dozlarda (insanlarda önerilen dozdaki EAA'nın yaklaşık 5 katı) veya tavşanlarda 60 mg/kg/güne kadar dozlarda (insanlarda önerilen dozdaki EAA'nın yaklaşık 3 katı) teratojenik etkiler gözlenmemiştir ancak fetüs vücut ağırlıkları bu dozlarda azalmıştır.

Laktasyon dönemi

Krizotinibin ve metabolitlerinin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Bebeğe olası zararlarından dolayı, XALKORI tedavisi sırasında emzirilmemelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Fertilite üzerindeki etkisini değerlendirmek üzere, hayvanlarda krizotinible spesifik çalışma yapılmamıştır; bununla birlikte, sıçanlarda yapılan tekrarlı doz toksisite çalışmalarının bulguları temelinde, krizotinibin insanlarda üreme fonksiyonunu ve fertiliteyi bozma potansiyeli olduğu kabul edilmektedir. (Bkz. Bölüm 5.3)

4.7 Araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkiler

XALKORI'nin araç ve makine kullanımı üzerindeki etkilerine ilişkin çalışma yapılmamıştır. Bununla birlikte, XALKORI kullanırken görme bozuklukları, baş dönmesi veya yorgunluk oluşan hastalar araç veya makine kullanırken dikkatli olmalıdır. (Bkz. Bölüm 4.8)

4.8 İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmaların çok çeşitlilik gösteren koşullarda yapılması nedeniyle, bir ilaca ilişkin klinik çalışmalarda gözlenen advers reaksiyon oranları, başka bir ilaca ait klinik çalışmalardaki oranlarla doğrudan karşılaştırılmaz ve uygulamada gözlenen oranları yansıtmayabilir.

Çalışma A ve B'de, lokal ilerlemiş veya metastatik ALK-pozitif KHDAK olan hastalar sürekli olarak günde iki kez oral yolla 250 mg krizotinib almıştır. Grade 1-4 advers reaksiyonlar ile ilgili verileri mevcut 255 hastada, çalışma ilacına medyan maruziyet Çalışma A'da 5.1 ay ve Çalışma B'de 7.8 ay olmuştur. Çalışma A ve B'de doz uygulamasına ara verilme oranları % 36 ve % 45 olmuştur ve Çalışma A ve B'de sırasıyla hastaların %13 ve % 19'unda 2 haftadan uzun sürmüştür. Çalışma A ve B'de sırasıyla hastaların % 44 ve % 29'unda doz azaltılmıştır. Tedavinin kalıcı olarak sonlandırılmasına yol açan tedaviyle ilişkili advers olayların oranı, Çalışma A'da % 6 ve Çalışma B'de % 3 olmuştur. Her iki çalışmada da en yaygın advers olaylar (\geq % 25) görme bozukluğu, bulantı, ishal, kusma, ödem ve kabızlık olmuştur. Her iki çalışmadaki hastaların en az % 4'ündeki grade 3-4 advers reaksiyonlar ALT artışını ve nötropeniyi içermiştir.

Ölümlere ve ciddi advers reaksiyonlara ilişkin bilgileri mevcut 397 hastada, çalışma ilacının son dozu ardından 28 gün içindeki ölümler, 45 hastada meydana gelmiştir. On (%2.5) hasta, çalışma ilacının ilk dozunu izleyen 28 gün içinde ölmüştür. Ölüm nedenleri; hastalık progresyonu (32 hasta), solunum sistemi ile ilişkili olaylar (9) ve diğer nedenler (4) olmuştur. Ölüme ilişkin solunum sistemi ile ilişkili nedenler; pnömoni (2), hipoksi (2), akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) (1), dispne (1), pnömonit (1), ampiyem (1) ve pulmoner kanama (1) olmuştur. Diğer ölüm nedenleri; septik şok, dissemine intravasküler koagülasyon (DIC),

kardiyovasküler olay ve bilinmeyen bir nedenle ölüm (her biri 1) olmuştur. Hastaların %2 veya daha fazlasında görülen ciddi advers olaylar pnömoniye, dispneyi ve pulmoner emboliye içermiştir.

Çalışma A ve B'de XALKORI alan hastalardaki advers reaksiyonlar sistem organ sınıfına, sıklık kategorisine ve şiddetinin derecesine göre listelenmektedir¹. Sıklık kategorileri şu şekilde tanımlanmaktadır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100 - < 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000 - < 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000 - < 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Nötropeni

Yaygın: Lökopeni, lenfopeni, anemi

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: İştah kaybı

Yaygın: Hipofosfatemi

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş dönmesi, nöropati^b, disguzi

Göz hastalıkları

Çok yaygın: Görme bozukluğu^b

Kardiyak hastalıkları

Yaygın: Bradikardi^b

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Pnömonit

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Bulantı, ishal, kusma, kabızlık,

Yaygın: Özofageal hastalık^b, dispepsi

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın olmayan: Renal kist^c

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Ödem^b, yorgunluk^b

Araştırmalar

Çok yaygın: Alanin aminotransferaz artışı,

Yaygın: Aspartat aminotransferaz artışı, elektrokardiyogram QT uzaması, kanda alkalik fosfat artışı

^aÇalışma A'da CTCAE v3.0 ve Çalışma B'de CTCAE v4.0 kullanılmıştır.

^bKümelenmiş terimlerle bildirilen vakaları içerir: Ödem (ödem, periferik ödem), özofageal hastalık (gastroözofageal reflü hastalığı, odinofaji, özofageal ağrı, özofageal ülser, özofajit, özofageal reflü, disfaji, epigastrik rahatsızlık), nöropati (nevralji, periferik nöropati, parestezi, periferik motor nöropati, periferik

sensorimotor nöropati, duyuusal rahatsızlık), görme bozukluğu (çift görme, fotopsi, bulanık görme, görüşte bozulma, vitröz floater), bradikardi (bradikardi, sinüs bradikardisi) ve yorgunluk (asteni, yorgunluk)
° Kompleks renal kistleri içerir.

Klinik çalışmalardaki 159 (% 62) hastada yetersiz görme, fotopsi, bulanık görme, vitröz uçuşan cisimler, fotofobi ve diplopi dahil görme bozuklukları bildirilmiştir. Bu olaylar genellikle ilaç uygulamasından sonra iki hafta içinde başlamıştır. Özellikle hastalarda fotopsi varsa veya vitröz floater yeni oluştuysa ya da arttıysa, oftalmolojik değerlendirme dikkate alınmalıdır. Ciddi ya da kötüleşen vitröz uçuşan cisimler ve/veya fotopsi, retina delinmesinin veya sonraki dönemde oluşabilecek retinal ayrılmanın belirtileri olabilir. Görme bozukluğu olan hastalar, araç veya makine kullanırken dikkatli olmalıdır.

Nöropati 34 (%13) hastada bildirilmiştir. Çoğu olay grade 1 olurken, grade 2 motor nöropati ve grade 3 periferik nöropati 1'er hastada bildirilmiştir. Baş dönmesi ve disguzi de bu çalışmalarda çok yaygın şekilde bildirilmiştir ancak tümü şiddet açısından grade 1 veya 2 olmuştur.

XALKORI ile tedavi edilen 12 (%5) hastada bradikardi bildirilmiştir. Bu vakaların tümünde şiddet grade 1 veya 2'dir.

Kompleks renal kistler XALKORI ile tedavi edilen 2 (%1) hastada bildirilmiştir. Bu vakalarda anormal idrar analizi veya böbrek yetmezliğine ilişkin bildirim yapılmamıştır.

Laboratuvar Anormallikleri

Grade 3 veya 4 nötropeni, trombositopeni ve lenfopeni, sırasıyla hastaların %5.2, %0.4 ve %11.4'ünde görülmüştür.

Hepatotoksisite

İlaç ile indüklenen ölüme neden olan hepatotoksisite gözlenmiştir. Bu vakalar, klinik çalışmalarda hastaların %1'inden azında XALKORI tedavisi sırasında meydana gelmiştir. Klinik çalışmalarda hastaların %1'den azında, alkali fosfataz yükselmesi olmaksızın, ALT düzeylerinde 3 x ULN'den fazla ve total bilirubin düzeylerinde 2 x ULN'den fazla eş zamanlı yükselmeler gözlenmiştir. Çalışma A'da hastaların %6'sında ve Çalışma B'de hastaların %8'inde Grade 3 veya 4 ALT yükselmesi gözlenmiştir. Grade 3 ve 4 yükselmeler genellikle asemptomatik ve doza ara verilmesiyle geri döndürülebilir olmuştur. Hastalar genellikle, rekürrens olmaksızın, daha düşük bir dozda tedaviye yeniden başlamıştır ancak Çalışma A'daki 1 hastada (<%1) ve Çalışma B'deki 3 hastada (%1) tedavinin sonlandırılması gerekmiştir. Transaminaz yükselmeleri genellikle tedavinin ilk 2 ayında meydana gelmiştir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda XALKORI kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.2, 4.3, 4.4). ALT, AST ve total bilirubin dahil karaciğer fonksiyon testleri, tedavinin ilk 2 ayı boyunca ayda iki kez, ardından ayda bir kez ve klinik açıdan gerekli olduğunda izlenmeli, Grade 2, 3 veya 4 yükselmeler için daha sık tekrar testleri yapılmalıdır. Transaminaz yükselmesi olan hastalar için Bkz. Bölüm 4.2.

Görme ile ilgili etkiler

Diplopi, fotopsi, bulanık görme, görme bozukluğu ve vitröz floater (uçuşan maddeler) dahil görme bozukluğu, Çalışma A'da 76 hastada (%61) ve Çalışma B'de 149 hastada (%57) meydana gelmiştir. Bu olay, Çalışma A ve B'de medyan başlangıç zamanı sırasıyla 15 ve 6 gün olmak üzere hafif (%96), orta (%3) ve şiddetli (<%1) düzeyde bildirilmiştir. Çalışma A ve B'deki hastalardan hiçbirinde, görme bozukluğu nedeniyle dozun azaltılması veya

krizotinib tedavisinin süresiz olarak sonlandırılması gerekmemiştir ancak Çalışma A'daki 1 hastada ve Çalışma B'deki 3 hastada tedaviye geçici olarak ara verilmiştir. Görme bozukluğu sürerse veya şiddeti kötüleşirse, oftalmolojik değerlendirme yapılması düşünülmelidir (Bkz. Bölüm 4.2).

Gastrointestinal etkiler

Bulantı, ishal, kusma ve kabızlık, en yaygın bildirilen gastrointestinal olaylar olmuştur ve ağırlıklı şekilde Grade 1 şiddette olmuştur. Gastrointestinal olaylar için destek tedavi, standart antiemetik ve/veya antidiyareik ya da laksatif tıbbi ürünleri içerebilir.

Sinir sistemi etkileri

Tablo 3'te tanımlandığı gibi nöropati, başlıca periferik nöropati, Çalışma A'da 11 hastada (%9) ve Çalışma B'de 33 hastada (%13) oluşmuş ve ağırlıklı olarak Grade 1 şiddette görülmüştür. Baş dönmesi ve disgezi de bu çalışmalarda çok yaygın şekilde bildirilmiş fakat tümü Grade 1 veya 2 şiddette olmuştur.

Laboratuvar anormallikleri/testleri

Transaminaz yükselmesi

Çalışma A'da hastaların %6'sında ve Çalışma B'de hastaların %8'inde Grade 3 veya 4 ALT yükselmesi gözlenmiştir. Grade 3 ve 4 yükselmeler genellikle asemptomatik ve doza ara verilmesiyle geri döndürülebilir olmuştur. Hastalar genellikle, rekürrens olmaksızın, daha düşük bir dozda tedaviye yeniden başlamıştır ancak Çalışma A'daki 1 hastada (<%1) ve Çalışma B'deki 3 hastada (%1) tedavinin sonlandırılması gerekmiştir. Her iki çalışmada laboratuvar verileri bulunan 375 hastadan 1'inde (<% 0.5), alkali fosfataz yükselmesi olmaksızın, ALT düzeylerinde >3 x ULN ve total bilirubin düzeylerinde >2 x ULN eş zamanlı yükselmeler saptanmıştır. ALT, AST ve total bilirubin dahil karaciğer fonksiyon testleri, tedavinin ilk 2 ayı boyunca ayda iki kez, ardından ayda bir kez ve klinik açıdan gerekli olduğunda izlenmeli, Grade 2, 3 veya 4 yükselmeler için daha sık tekrar testleri yapılmalıdır. Transaminaz yükselmesi olan hastalar için bkz. bölüm 4.2.

Hematolojik laboratuvar anormallikleri

Çalışma A'da, lökosit ve trombosit sayılarında Grade 3 veya 4 düşüşler hastalarda <%3 sıklıkta gözlenirken, nötrofil ve lenfosit sayılarında Grade 3 veya 4 düşüşler sırasıyla %10 ve %14 sıklıkta gözlenmiştir. Çalışma B'de, lökosit sayılarında Grade 3 veya 4 düşüşler hastalarda %3 sıklıkta, nötrofil sayılarında Grade 3 veya 4 düşüşler %9 sıklıkta, lenfosit sayılarında Grade 3 veya 4 düşüşler %14 sıklıkta ve trombosit sayılarında Grade 3 veya 4 düşüşler <%1 sıklıkta gözlenmiştir. Diferansiyel beyaz kan hücresi sayımları dahil tam kan sayımları klinik açıdan gerekli oldukça izlenmeli, Grade 3 veya 4 anormallikler gözlenmesi veya ateş ya da enfeksiyon oluşması durumunda daha sık tekrar testleri yapılmalıdır. Hematolojik laboratuvar anormallikleri gelişen hastalar için Bkz. Bölüm 4.2.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

XALKORI doz aşımı ile ilgili bilinen vaka bulunmamaktadır. XALKORI doz aşımının tedavisi, genel destekleyici tedbirlerden oluşmalıdır. XALKORI için antidot bulunmamaktadır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapotik grup (ATC kodu): L01XE16 Protein kinaz inhibitörleri.

Etki mekanizması:

Krizotinib; ALK, Hepatosit Büyüme Faktörü Reseptörü (HGFR, c-Met) ve Recepteur d'Origine Nantais (RON) dahil reseptör tirozin kinazlarının bir inhibitörüdür. Translokasyonlar, onkojenik füzyon proteinlerinin ekspresyonuna yol açacak şekilde ALK genini etkileyebilir. ALK füzyon proteinlerinin oluşması, bu proteinleri eksprese eden tümörlerin hücre proliferasyonunda ve sağkalımında artışa yol açabilecek şekilde, bu genin ekspresyonunun ve sinyalizasyonunun aktivasyonuna ve disregülasyonuna neden olur. Krizotinib, tümör hücresi dizilerinin kullanıldığı hücre temelli tayinlerde ALK ve c-Met fosforilasyonunun konsantrasyona bağımlı olarak inhibe etmiş ve EML4- veya NPM-ALK füzyon proteinleri veya c-Met eksprese eden ksenografları olan farelerde antitümör aktivite sergilemiştir.

Klinik çalışmalar:

Beyin metastazı bulunan veya bulunmayan lokal ilerlemiş veya metastatik ALK-pozitif KHKDAK'nın tedavisinde tek ajan XALKORI kullanımı, çok merkezli, tek kollu iki çalışmada (Çalışma A ve B) incelenmiştir. Çalışma B'de lokal ilerlemiş veya metastatik hastalık için daha önce sistemik tedavi almayan 15 hasta dışında, bu çalışmalara katılan hastalar daha önce sistemik tedavi almıştır. Her iki çalışmada birincil etkinlik sonlanım noktası, Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri'ne (RECIST) göre Objektif Yanıt Oranı (ORR) olmuştur. Yanıt oranı, araştırmacı tarafından ve bağımsız bir radyoloji inceleme paneli tarafından değerlendirilmiştir. Yanıt süresi de (DR) değerlendirilmiştir. Hastalar, günde iki kez oral yolla 250 mg XALKORI almıştır. Çalışma A ve B için demografik özellikler ve hastalık özellikleri Tablo 4'te verilmektedir.

Tablo 4: Çalışma A ve B'de Demografik Özellikler ve Hastalık Özellikleri

Özellikler	Çalışma A N=136	Çalışma B N=119
Cinsiyet, n (%)		
Erkek	64 (47)	59 (50)
Kadın	72 (53)	60 (50)
Yaş		
Medyan (aralık)	52 (29-82)	51 (21-79)
İrk, n (%)		
Beyaz	87 (64)	74 (62)
Siyah	5 (4)	3 (3)
Asyalı	43 (32)	34 (29)
Diğer	1 (1)	8 (7)
Başlangıç ECOG PS, n (%)		
0	37 (27)	41 (35)
1	74 (54)	63 (53)
2 - 3 ^a	25 (18)	15 (13)
Sigara kullanma durumu, n (%)		
Hiç içmemiş	92 (68)	86 (72)
Daha önce içmiş	39 (29)	32 (27)
Şu anda içiyor	5 (4)	1 (1)
Hastalık evresi, n (%)		

Lokal ilerlemiş Metastatik	9 (7) 127 (93)	5 (4) 114 (96)
Histolojik sınıflandırma, n (%)		
Adenokarsinom	130 (96)	116 (98)
Büyük hücreli karsinom	1 (1)	1 (1)
Skuamöz hücreli karsinom	0	1 (1)
Adenoskuamöz karsinom	3 (2)	0
Diğer	2 (2)	1 (1)
Lokal ilerlemiş veya metastatik hastalık için daha önce uygulanan sistemik tedavi rejimlerin sayısı, n (%)		
0	0	15 (13)
1	13 (10)	34 (29)
2	37 (27)	20 (17)
3	37 (27)	17 (14)
≥4	49 (36)	33 (28)

^a ECOG PS değeri taramada 1 ancak başlangıçta 3 olan 1 hastayı içermektedir.

Çalışma A'da, lokal ilerlemiş veya metastatik ALK-pozitif KHDAK olan 136 hasta, veri kesim tarihinde analiz edilmiştir. Medyan tedavi süresi 22 hafta olmuştur. Araştırmacı değerlendirmelerine göre, %50'lik ORR'yi oluşturan 1 tam ve 67 kısmi yanıt olmuştur (%95 GA: %42, %59). Objektif tümör yanıtlarının %79'u, tedavinin ilk 8 haftasında elde edilmiştir. Medyan yanıt süresi 41.9 hafta olmuştur.

Veri kesim tarihinde Çalışma B'ye lokal ilerlemiş veya metastatik ALK-pozitif KHDAK olan 119 hasta katılmıştır. Medyan tedavi süresi 32 hafta olmuştur. Araştırmacı değerlendirmelerine göre %61'lik ORR'yi oluşturan 2 tam ve 69 kısmi yanıt olmuştur (%95 GA: %52, %70). Objektif tümör yanıtlarının %55'i, tedavinin ilk 8 haftasında elde edilmiştir. Medyan yanıt süresi 48.1 hafta olmuştur.

Çalışma A ve B'den elde edilen etkinlik verileri Tablo 5'te sunulmaktadır.

Tablo 5: Çalışma A ve B'den Elde Edilen Lokal İlerlemiş veya Metastatik ALK-Pozitif KHDAK Etkinlik Bulguları^a

Etkinlik Parametresi	Çalışma A N=136	Çalışma B N=119
ORR (CR + PR) ^b [% (%95 GA)]	%50 (%42, %59)	%61 (%52, %70)
Yanıt Verenlerin Sayısı	68	71
Yanıt Süresi ^c [Medyan (aralık) hafta]	41.9 (6.1+, 42.1+)	48.1 (4.1+, 76.6+)

^aAraştırmacı tarafından değerlendirilen yanıt.

^bÇalışma A'da 1 hasta yanıt değerlendirmesi için uygun olmamıştır; Çalışma B'de 3 hasta yanıt değerlendirmesi için uygun olmamıştır.

^cKaplan-Meier yönteminin kullanıldığı öncü tahmin.

+Sansürlenmiş değerler

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

XALKORI (krizotinib), reseptör tirozin kinazlarının oral bir inhibitörüdür. Krizotinib, pKa değeri 9.4 (piperidinyum katyonu) ve 5.6 (piridinyum katyonu) olan beyaz ila açık sarı tozudur. Krizotinibin sulu vasattaki çözünürlüğü, pH 1.6 ila pH 8.2 aralığında >10 mg/ml'den <0.1 mg/ml'ye azalır. pH 7.4'te dağılım katsayısının logaritması (oktanol/su) 1.65'tir.

Emilim:

Aç karna oral yolla tek doz uygulamayı takiben Krizotinib pik konsantrasyonuna medyan 4 ila 6 saatte ulaşacak şekilde absorbe edilir. Günde iki kez 250 mg krizotinibin ardından kararlı durum 15 gün içinde elde edilmiş ve medyan birikme oranı 4.8 olmak üzere stabil kalmıştır. Kararlı durum sistemik maruziyetinin (C_{min} ve EAA) günde iki kez 200-300 mg doz aralığında, dozla orantısaldan daha fazla arttığı görülmüştür.

Krizotinibin ortalama mutlak biyoyararlanımı, tek 250 mg oral dozun uygulanmasından sonra %43 (aralık: %32 ila %66) olmuştur.

Sağlıklı gönüllülere 250 mg tek doz verildiğinde yüksek yağlı bir öğün, EAA_{inf} ve C_{maks} değerlerini yaklaşık %14 azaltmıştır. XALKORI yiyeceklerle birlikte veya yiyeceklerden bağımsız olarak uygulanabilir.

Dağılım:

50 mg dozun intravenöz uygulanmasından sonra krizotinibin geometrik ortalama dağılım hacmi (V_{SS}) 1772 L olmuş, bu durum plazmadan dokulara yaygın dağılım olduğunu göstermiştir.

Krizotinib, *in vitro* şartlarda insan plazma proteinlerine %91 oranında bağlanır ve bu bağlanma ilaç konsantrasyonundan bağımsızdır. *In vitro* çalışmalar, krizotinibin P-glikoprotein (P-gp) substratı olduğunu göstermiştir. Kan-plazma konsantrasyonu oranı yaklaşık 1'dir.

Biyotransformasyon:

In vitro çalışmalar, krizotinibin ağırlıklı olarak CYP3A4/5 tarafından metabolize edildiğini göstermiştir. İnsanlarda birincil metabolik yollar piperidin halkasının krizotinib laktama oksidasyonu ve O-dealkilasyon ile ardından O-dealkillenmiş metabolitlerin Faz 2 konjugasyonu olmuştur.

İnsan karaciğer mikrozomlarında yapılan *in vitro* çalışmalar, krizotinibin CYP3A'nın zamana bağımlı bir inhibitörü olduğunu göstermiştir.

Eliminasyon:

Tekli doz krizotinibin ardından, hastalarda krizotinibin ortalama görünen plazma terminal yarılanma ömrü 42 saat olmuştur.

Radyolojik işaretlenmiş 250 mg krizotinibin sağlıklı olgulara tek doz uygulanmasından sonra, uygulanan dozun %63'ü dışkıda ve %22'si idrarda belirlenmiştir. Değişikliğe uğramamış krizotinib, dışkıda ve idrarda uygulanan dozun sırasıyla yaklaşık %53'ünü ve %2.3'ünü oluşturmuştur.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durumu:

Krizotinibin ortalama görünen klirensi (CL/F), 250 mg tek oral doza (100 L/saat) kıyasla günde iki kez 250 mg oral dozdan (60 L/saat) sonra kararlı durumda daha düşük bulunmuştur, bu durum büyük olasılıkla çoklu doz uygulamasından sonra krizotinib tarafından CYP3A'nın otoinhibisyonundan kaynaklanmıştır.

İlaç Etkileşimleri

Krizotinib ve antasitlerin eş zamanlı uygulanması:

Krizotinibin suda çözünürlüğü pH'a bağlıdır; düşük pH daha yüksek çözünürlüğe neden olur. Genel olarak, mide pH'ını yükselten ilaçlar (proton pompa inhibitörleri, H₂ blokerler veya antasitler gibi), krizotinibin çözünürlüğünü azaltabilir ve böylece biyoyararlanımını düşürebilir. Bununla birlikte, resmi çalışma yapılmamıştır. Klinik araştırmalarda hastaların anasit kullanmalarına izin verilmiştir. Popülasyon farmakokinetik modellemesine göre, eş zamanlı antasit uygulamasının krizotinib maruziyeti kararlı durumunda değişikliklere neden olması beklenmez.

Diğer CYP substratlarıyla eş zamanlı uygulanması:

In vitro çalışmalar; CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 veya CYP2D6 substratları olan ilaçların metabolizmalarının krizotinib tarafından inhibe edilmesi ve bunun sonucunda klinik ilaç-ilaç etkileşimlerinin ortaya çıkmasının olası olmadığını göstermiştir.

İnsan hepatositlerinde yapılan bir *in vitro* çalışma, CYP1A2 veya CYP3A substratları metabolizmalarının krizotinib aracılı indüksiyonu sonucu klinik ilaç-ilaç etkileşimleri oluşmasının olası olmadığını göstermiştir.

Taşıyıcıların substratlarıyla eş zamanlı uygulanması:

Krizotinib, P-glikoprotein (P-gp) *in vitro* inhibitörüdür. Bu nedenle krizotinib, eş zamanlı uygulanan P-gp substratlarının plazma konsantrasyonlarını artırma potansiyeline sahip olabilir.

In vitro şartlarda, terapötik konsantrasyonlarda krizotinib, insan hepatik alım taşıyıcı proteinleri OATP1B1 veya OATP1B3'ü inhibe etmemiştir. Bu nedenle, bu taşıyıcı substratlarının hepatik alımının krizotinib aracılı inhibisyonu sonucu klinik ilaç-ilaç etkileşimleri oluşması olası değildir.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Karaciğer Yetmezliği:

Krizotinib yaygın olarak karaciğerde metabolize edildiğinden, karaciğer yetmezliğinin plazma krizotinib konsantrasyonlarını artırma olasılığı yüksektir. Bununla birlikte, karaciğer yetmezliği olan hastalarda XALKORI incelenmemiştir. AST veya ALT düzeyleri ≥ 2.5 x ULN (normalin en üst sınırı) olan ya da altta yatan malignite nedeniyle > 5 x ULN olan veya total bilirubin > 1.5 x ULN olan hastalar klinik araştırmalara dahil edilmemiştir.

Böbrek Yetmezliği:

XALKORI ile ilgili olarak böbrek yetmezliğine özel bir çalışma yapılmamıştır. Çalışma B'de; hafif (CLcr 60 ila 90 ml/dakika, N=47) ve orta (CLcr 30 ila 60 ml/dakika, N=27) düzeyde böbrek yetmezliği olan hastalarda kararlı durum plato konsantrasyonları, böbrek fonksiyonu normal (CLcr 90 ml/dakika üzeri, N=33) hastalara benzer olmuştur. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarla ilgili sınırlı veri (N=1) mevcuttur ve son dönem böbrek hastalığı olan hastalara ilişkin veri bulunmamaktadır.

Etnik Köken:

Günde iki kez 250 mg doz uygulamasından sonra, Asyalı hastalarda kararlı durum krizotinib C_{maks} ve EAA_τ, Asyalı olmayan hastalara kıyasla sırasıyla 1.57 ve 1.50 kat olmuştur.

Kardiyak Elektrofizyoloji:

Krizotinibin QT aralığı uzama potansiyeli, günde iki kez 250 mg XALKORI alan tüm hastalarda değerlendirilmiştir. Krizotinibin QT aralıkları üzerindeki etkisini değerlendirmek için tek dozun ardından ve kararlı durumda, üç kez yapılan seri EKG'ler elde edilmiştir.

EKG'nin otomatik makine ölçümlü değerlendirmesine göre; 308 hastadan 4'ünde (%1.3) 500 msn veya daha yüksek QTcF (Fridericia yöntemine göre düzeltilmiş QT) belirlenmiş ve 289 hastadan 10'unda (%3.5) QTcF'de başlangıca göre 60 msn veya daha yüksek artış olmuştur. Farmakokinetik/farmakodinamik analiz, QTcF'de konsantrasyona bağımlı artış olduğunu öne sürmüştür.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Krizotinib ile karsinogenesis çalışmaları yapılmamıştır.

Krizotinib, Çin hamsteri over kültürlerinde yapılan bir *in vitro* mikronükleus tayininde, bir *in vitro* insan lenfosit kromozom aberasyon tayininde ve *in vivo* sıçan kemik iliği mikronükleus tayinlerinde genotoksik bulunmuştur. Krizotinib, bakteriyel ters mutasyon (Ames) tayininde *in vitro* mutajenik bulunmamıştır.

Fertilite üzerindeki etkisini değerlendirmek üzere, hayvanlarda krizotinible spesifik çalışma yapılmamıştır; bununla birlikte, sıçanlarda yapılan tekrarlı doz toksisite çalışmalarının bulguları temelinde, krizotinibin insanlarda üreme fonksiyonunu ve fertilitiyi bozma potansiyeli olduğu kabul edilmektedir. Erkek üreme sisteminde gözlenen bulgular; 28 gün boyunca 50 mg/kg/gün veya daha yüksek doz (insanlarda önerilen dozdaki EAA'nın 3 katından fazla) verilen sıçanlarda testiküler pakiten spermatosit dejenerasyonunu içermiştir. Dişi üreme sisteminde gözlenen bulgular; 3 gün boyunca 500 mg/kg/gün (mg/m² temelinde insanlarda önerilen günlük dozun yaklaşık 10 katı) verilen bir sıçanda over foliküllerinin tek hücreli nekrolizini içermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Kolloidal silikon dioksit
Mikrokristalin selüloz
Anhidroz dibazik kalsiyum fosfat
Sodyum nişasta glikolat
Magnezyum stearat
Jelatin
Titanyum dioksit
Kırmızı demir oksit
Şellak
Propilen glikol
Güçlü amonyak çözeltisi
Potasyum hidroksit
Siyah demir oksit

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

24 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

200 mg kapsüller

1 boyutunda, beyaz opak gövde ve pembe opak kapağı olan, kapak üzerinde "Pfizer" ve gövde üzerinde "CRZ 200" yazılı 60 adet sert jelatin kapsül.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Özel gereklilikler bulunmamaktadır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer İlaçları Ltd.Şti.
Muallim Naci Cad. No:55
34347 Ortaköy/İSTANBUL
Tel.: 0 212 310 70 00
Fax.: 0 212 310 70 58

8. RUHSAT NUMARASI/NUMARALARI

135/87

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 03.04.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ