

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

XALKORİ 250 mg Kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Krizotinib 250 mg

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül.

0 boyutunda, pembe opak kapak ve gövdesi olan, kapak üzerinde "Pfizer" ve gövde üzerinde "CRZ 250" yazılı sert jelatin kapsül.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

XALKORİ, ALK (Anaplastik Lenfoma Kinaz) pozitifliği FISH testi ile doğrulanmış metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarının birinci basamak tedavisinde endikedir.

XALKORİ, ALK (Anaplastik Lenfoma Kinaz) pozitifliği FISH testi ile doğrulanmış, daha önce tedavi almış ve sonrasında progresyon göstermiş metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarının tedavisinde endikedir.

XALKORİ, ROS1 pozitifliği FISH testi ile doğrulanmış metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarının tedavisinde endikedir.

ALK ve ROS1 testleri, üniversite hastanelerinde, eğitim ve araştırma hastanelerinde veya bu test için sertifikalı özel hastaneler veya laboratuvarlarda yapılmış olmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

XALKORİ kanser ilaçlarını uygulama konusunda tecrübeli bir hekim tarafından başlatılmalı ve kullanılmalıdır.

ALK ve ROS1 Testleri

Doğru ve valide edilmiş ALK veya ROS1 testi XALKORİ ile tedavi edilecek hastaların belirlenmesinde gereklidir (bkz. bölüm 5.1 çalışmalarda kullanılan testler ile ilgili bilgi).

XALKORİ tedavisi başlanmadan önce, ALK veya ROS1 pozitif küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) durumu belirlenmiş olmalıdır.

ALK veya ROS1-pozitif KHDAK değerlendirmesi, kullanılan spesifik teknolojide yeterliliği gösterilmiş laboratuvarlar tarafından gerçekleştirilmelidir (bkz. bölüm 4.4).

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

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

Bir XALKORİ 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.

Uygulama şekli:

Doktor tarafından aksi belirtilmedikçe, hastalar XALKORİ'yi reçete edildiği şekilde almalı, dozlarını değiştirmemeli veya XALKORİ kullanmayı bırakmamalıdır.

Kapsüller bütün olarak tercihen su ile yutulmalıdır. Hastalar kapsülleri ezmemeli, zndrmemeli veya amamalıdır. XALKORİ yiyeceklerle birlikte veya yiyeceklerden bağımsız olarak alınabilir. Krizotinibin plazma konsantrasyonunu ykseltebileceğinden hastalar XALKORİ kullanırken greyfurt veya greyfurt suyundan kaçınmalıdır. Krizotinibin plazma konsantrasyonunu düşürebileceğinden dolayı St. John's Wort ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.5).

Doz ayarlamaları

Bireysel güvenlilik ve tolere edebilirlik temel alınarak, doza ara verilmesi ve/veya dozun azaltılması gerekebilir. Klinik çalışmalarda krizotinib ile tedavi edilmiş 1.722 ALK-pozitif veya ROS1 pozitif KHDAK hastasında dozun kesilmesi ile ilişkili en sık (≥ 3) karşılaşılan advers reaksiyonlar; nötropeni, transaminaz yükselmesi, kusma ve bulantı olmuştur. Dozun azaltılmasıyla ilişkili en sık karşılaşılan (≥ 3) advers reaksiyonlar ise, transaminaz yükselmesi ve nötropenidir. Günde iki kez oral yolla alınan 250 mg krizotinib ile tedavi edilen hastalar için dozun azaltılması gerekiyorsa, krizotinib dozu aşağıdaki gibi azaltılmalıdır:

- İlk doz azaltılması: Günde iki kez oral yolla alınan XALKORİ 200 mg
- İkinci doz azaltılması: Günde bir kez oral yolla alınan XALKORİ 250 mg
- Günde bir kez oral yolla alınan XALKORİ 250 mg, tolere edilemediğinde kalıcı olarak kesilmesi.

Hematolojik ve hematolojik olmayan toksisitelere ilişkin doz azaltma kılavuzları Tablo 1 ve 2'de sunulmaktadır. Günde iki kez 250 mg'dan daha düşük bir krizotinib dozu ile tedavi edilen hastalar için, Tablo 1 ve 2'de verilen doz azaltılması kılavuzları dikkate alınmalıdır.

Tablo 1 XALKORİ Doz Modifikasyonu - Hematolojik Toksisiteler^{a,b}

CTCAE ^c Derecesi	XALKORİ Doz Uygulaması
Derece 3	Derece ≤ 2 'ye iyileşme olana kadar bekletin, ardından aynı doz programında devam edin.
Derece 4	Derece ≤ 2 'ye iyileşme olana kadar bekletin, ardından bir sonraki düşük dozda devam edin. ^{d,e}

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

^b Nötropeni ve lökopeni geliştiren hastalar için ayrıca bölüm 4.4 ve 4.8'e bakınız.

^c NCI (Ulusal Kanser Enstitüsü) Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri

^d Yineleme durumunda Derece ≤ 2 'ye iyileşme olana kadar bekletilmelidir, ardından günde bir kez 250 mg şeklinde devam edilmelidir. Derece 4'de yineleme olursa kalıcı olarak sonlandırılmalıdır.

e Günde bir kez 250 mg ile tedavi edilen veya dozu günde bir kez 250 mg'a düşürülen hastalar için, değerlendirme sırasında devam etmeyiniz.

Tablo 2 XALKORİ Doz Modifikasyonu - Hematolojik Olmayan Toksisiteler

CTCAE Derecesi ^a	XALKORİ Doz Uygulaması
Derece 3 veya 4 alanin aminotransferaz (ALT) veya aspartat aminotransferaz (AST) yükselmesiyle birlikte Derece ≤ 1 total bilirubin	Derece ≤ 1 'e veya başlangıç düzeyine iyileşme olana kadar bekletin, ardından günde tek doz 250 mg ile devam edin ve eğer klinik olarak tolere edilebilirse, günde iki kez 200 mg'a yükseltin. ^{b,c}
Derece 2, 3 veya 4 ALT veya AST yükselmesi ile eş zamanlı Derece 2, 3 veya 4 total bilirubin yükselmesi (kolestaz veya hemoliz yokluğunda)	Kalıcı olarak sonlandırın.
Herhangi bir Derece interstisyel akciğer hastalığı (IAH)/ pnömonit	IAH/pnömonitten şüpheleniliyorsa bekletin ve eğer tedavi nedeniyle IAH/pnömonit teşhis edilirse kalıcı olarak sonlandırın. ^d
Derece 3 QTc uzaması	Derece ≤ 1 'e iyileşme olana kadar bekletin, elektrolitleri kontrol ederek gerekli ise düzeltin, ardından bir sonraki düşük dozda devam edin. ^{b,c}
Derece 4 QTc uzaması	Kalıcı olarak sonlandırın.
Derece 2,3 Bradikardi ^{d,e} Semptomatik, ciddi olabilecek ve medikal olarak belirgin, medikal müdahale gerektiren	Derece ≤ 1'e iyileşme olana kadar ya da kalp hızı 60 veya üzerine ulaşana kadar bekleyin. Antihipertansif ilaçlar gibi, bradikardiye neden olduğu bilinen eş zamanlı kullanılan diğer ilaçları değerlendirin. Eğer eş zamanlı kullanılan ilaçların bradikardiye katkısı olduğu belirlenmiş ve kullanıma son verilmiş ya da dozu düzenlenmişse, Derece ≤ 1'e iyileşme olduktan ya da kalp hızı 60 veya üzerine ulaştıktan sonra XALKORİ'ye daha önce kullanılan dozda devam ediniz. Eğer bradikardiye etkisi olduğu bilinen eş zamanlı kullanılan herhangi bir ilaç belirlenmemiş veya eş zamanlı kullanılan ilaçların kullanımına son verilmemiş ya da dozu düzenlenmemişse, Derece ≤ 1'e iyileşme olduktan ya da kalp hızı 60 veya üzerine ulaştıktan sonra XALKORİ'nin dozunu azaltarak^c devam edin.
CTCAE Derecesi ^a	XALKORİ Doz Uygulaması
Derece 4 Bradikardi ^{d,e,f} Yaşamı tehdit edici sonuçları olan, acil medikal müdahale gerektiren	Eğer bradikardiye etkisi olduğu belirlenmiş eş zamanlı kullanılan herhangi bir ilaç yoksa, XALKORİ tedavisini kalıcı olarak sonlandırın. Eğer eş zamanlı kullanılan ilaçların bradikardiye katkısı olduğu belirlenmiş ve kullanımına son verilmiş ya da dozu ayarlanmış ise, Derece ≤ 1'e iyileşme olduktan ya da kalp hızı 60 veya üzerine ulaştıktan sonra XALKORİ'ye günde tek doz 250 mg ile devam

	ediniz ve hastayı sık aralıklarla izleyiniz.
Derece 4 Oküler bozukluklar (görme kaybı)	Ciddi görme kaybı değerlendirilmesi sırasında XALKORİ tedavisini bırakın.

^a NCI (Ulusal Kanser Enstitüsü) Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri

^b XALKORİ Derece ≥ 3 'e yineleme olursa kalıcı olarak sonlandırılmalıdır. (bkz. bölüm 4.4 ve 4.8)

^c Günde bir kez 250 mg ile tedavi edilen veya dozu günde bir kez 250 mg'a düşürülen hastalar için, değerlendirme sırasında devam etmeyiniz.

^d Bölüm 4.4 ve 4.8'e bakınız

^e Kalp hızı dakikada 60 atımdan daha az

^f Tekrarladığı takdirde kalıcı olarak sonlandırın

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer Yetmezliği:

Krizotinib yaygın olarak karaciğerde metabolize edilir. XALKORİ tedavisi, hafif veya orta karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli şekilde uygulanmalıdır (bkz. Tablo 2 ve bölüm 4.4, 4.8 ve 5.2)

Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI)'nin sınıflandırmasına dayanarak, hafif karaciğer yetmezliği olan hastalar (ya AST>normalin üst sınırı (NÜS) ve toplam bilirubin $\leq$ NÜS ya da herhangi bir AST ve toplam bilirubin>NÜS ancak $\leq 1,5 \times$ NÜS) için, krizotinib başlangıç dozu ayarlaması önerilmemektedir. Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalar (herhangi bir AST ve toplam bilirubin $> 1,5 \times$ NÜS ve $\leq 3 \times$ NÜS) için önerilen krizotinib başlangıç dozu günde iki kez 200 mg'dır. Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalar (herhangi bir AST ve toplam bilirubin $> 3 \times$ NÜS) için krizotinib başlangıç dozu günlük 250 mg olarak önerilir (bkz. bölüm 5.2). Karaciğer yetmezliği olan hastalarda Child-Pugh sınıflandırmasına göre krizotinib doz ayarlaması incelenmemiştir.

Böbrek Yetmezliği:

Popülasyon farmakokinetik analizlerine göre; hafif (kreatinin klerensi [CLcr] 60 ila 90 ml/dakika) veya orta (CLcr 30 ila 60 ml/dakika) düzeyde böbrek yetmezliği olan hastalarda, kararlı durum plato konsantrasyonlarında klinik olarak anlamlı bir değişiklik olmaması nedeni ile başlangıç dozu ayarlaması gerekmemektedir.

Krizotinibin plazma konsantrasyonları, ileri seviye böbrek yetmezliği (CLcr < 30 mL/dakika) olan hastalarda artabilir. Peritoneal diyaliz veya hemodiyaliz gerektirmeyen ileri seviye böbrek yetmezliği hastalarında, krizotinib başlangıç dozu oral olarak günde bir kez 250 mg olarak ayarlanmalıdır. En az 4 haftalık tedavi sonrasında, kişisel güvenlik ve tolere edilebilirliğe göre doz, günde iki kez 200 mg'a yükseltilebilir (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

XALKORİ'nin pediyatrik hastalarda güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

Başlangıç dozunda bir ayarlama gerekmemektedir (bkz. bölüm 5.1 ve 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

Krizotinibe veya XALKORİ'nin bileşimindeki maddelerden (bkz. bölüm 6.1) herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı bulunan kimselerde kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

ALK ve ROS1 durumunun belirlenmesi

Hastanın ALK veya ROS1 durumu belirlenirken, hatalı negatif veya hatalı pozitif belirlenmenin önlenmesi için iyi valide edilmiş ve dayanaklı bir metot seçilmelidir.

Hepatotoksisite

Klinik çalışmalar boyunca XALKORİ ile tedavi edilmiş hastalarda ilaç ile ilişkili (ölüm ile sonuçlanan vakalar da dahil) hepatotoksisite gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.8). ALT, AST ve total bilirubini içeren karaciğer fonksiyon testleri tedavinin ilk 2 ayında haftada bir, daha sonra ayda bir kez ve klinik açıdan gerekli olduğunda izlenmeli, Derece 2, 3 veya 4 transaminaz yükselmeleri oluşan hastalarda tekrar testleri daha sık yapılmalıdır. Transaminazlarda yükselme olan hastalar için bölüm 4.2'ye bakınız.

İnterstisyel Akciğer Hastalığı (IAH) / Pnömonit

Krizotinib ile tedavi gören hastalarda, ciddi, yaşamı tehdit edici veya ölümcül olabilen interstisyel akciğer hastalığı/pnömonit gelişebilir. IAH/pnömonitin göstergesi olan pulmoner semptomların saptandığı hastalar takip edilmelidir. Pnömonit/IAH'den şüphelenilirse tedaviye ara verilmelidir. Pnömonit, radyasyon pnömonisi, hipersensitivite pnömonisi, interstisyel pnömonit, pulmoner fibrozis, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), alveolit, akciğerde infiltrasyon, pnömoni, pulmoner ödem, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), plevral efüzyon, aspirasyon pnömonisi, bronşit, obliteratif bronşiolit ve bronşektazi gibi IAH-benzeri semptomları olan hastalarda, ilaç ile indüklenmiş IAH/pnömonit ayırıcı tanıları arasında değerlendirilmelidir. IAH/Pnömonitin diğer potansiyel nedenleri dışlanmalıdır. Tedaviyle ilişkili IAH/pnömonit tanısı konulan hastalarda XALKORİ kalıcı olarak sonlandırılmalıdır (bkz bölüm 4.2 ve 4.8).

QT aralığı uzaması

Klinik çalışmalarda krizotinib ile tedavi gören hastalarda (bkz. bölüm 4.8 ve 5.2), ventriküler taşiaritmi (örneğin; *Torsades de Pointes*) veya ani ölüm riskinde artışa neden olabilecek QTc uzaması gözlenmiştir. Bradikardi varlığı, QT uzaması hikayesi veya yatkınlığı, antiaritmikler veya QT aralığı uzamasına neden olduğu bilinen bir ilaç kullanımı ve ilgili bir kalp rahatsızlığı ve/veya elektrolit düzensizliği olan hastalarda, tedaviye başlamadan önce krizotinibin yarar ve potansiyel riskleri değerlendirilmelidir. Bu hastalarda XALKORİ dikkatli kullanılmalı ve elektrokardiyografi (EKG), elektrolitler ve renal fonksiyonlar ile periyodik olarak izlenmelidir. XALKORİ tedavi sırasında, EKG ve elektrolitler (kalsiyum, magnezyum, potasyum gibi) ilk dozdan önce, mümkün olduğunca yakın bir zamanda saptanmalıdır. EKG ve elektrolitlerin, özellikle tedavinin başlangıcında kusma, diyare, dehidrasyon veya renal fonksiyonlarda yetersizlik durumlarında periyodik olarak takip edilmesi tavsiye edilir. Gerekli olduğu takdirde elektrolitler düzeltilmelidir. Eğer QTc başlangıç değerinden 60 msn veya daha fazla artarsa ama 500 msn'den küçükse, krizotinib tedavisine ara verilmeli ve kardiyolog görüşü alınması tavsiye edilir. Eğer QTc, 500 msn veya daha fazla artarsa, acilen bir kardiyolog görüşü alınmalıdır. QTc uzaması gelişen hastalar için bölüm 4.2, 4.8 ve 5.2'ye bakınız.

Bradikardi

Klinik çalışmalarda, krizotinib ile tedavi gören hastaların %13'ünde (tedavi sırasında ortaya çıkan, tüm nedenlerden kaynaklanan) bradikardi vakaları bildirilmiştir. Krizotinib kullanan hastalarda semptomatik bradikardi (bayılma, baş dönmesi, hipotansiyon gibi) oluşabilir. Krizotinibin kalp hızını düşürme üzerindeki tüm etkisi, tedavi başlangıcından birkaç haftaya kadar gelişmeyebilir. Semptomatik bradikardi riskini arttırması nedeniyle, krizotinibin mümkün olduğu kadar diğer bradikardik ajanlar ile örneğin beta-blokörler, verapamil ve

diltiazem gibi non-dihidropiridin kalsiyum kanal blokörleri, klonidin, digoksin ile eş zamanlı kullanılmasından kaçınılmalıdır. Kalp hızı ve kan basıncı düzenli olarak izlenmelidir. Asemptomatik bradikardi vakalarında doz ayarlanmasına gerek yoktur. Semptomatik bradikardi gelişen hastalar için doz ayarlanması ve yan etkiler ile ilgili bölümlere bakınız (bkz. bölüm 4.2 ve 4.8).

Kardiyak yetmezlik

Krizotinib ile yapılan klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası sürveyans çalışmalarında ciddi, hayatı tehdit edici veya ölümcül advers reaksiyon olarak kardiyak yetmezlik rapor edilmiştir. (bkz. bölüm 4.8)

Daha önceden kardiyak hastalık öyküsü olsun olmasın krizotinib alan hastalar kalp yetmezliği bulgu ve belirtileri (dispne, ödem, sıvı tutulumundan dolayı hızlı kilo alışı) açısından izlenmelidir. Eğer kardiyak yetmezlik belirtileri görülürse doza ara verilmesi, doz azaltımı veya tedavinin bırakılması düşünülmelidir.

Nötropeni ve lökopeni

ALK-pozitif veya ROS1-pozitif KHDAK'lı hastalarda krizotinib ile yapılan klinik çalışmalarda Derece 3 veya 4 nötropeni çok yaygın olarak (%12) bildirilmiştir. Derece 3 veya 4 lökopeni de yaygın olarak (%3) raporlanmıştır (bkz. bölüm 4.8). Krizotinib ile yapılan klinik çalışmalarda, febril nötropeni hastaların %0,5'den azında görülmüştür. Diferansiyel beyaz kan hücre sayımı da dahil olmak üzere, klinik açıdan gerekli tam kan sayımları takip edilmeli ve Derece 3 veya 4 anomaliler gözlenirse ya da ateş veya enfeksiyon oluşursa, testler daha sık tekrarlanmalıdır (bkz. bölüm 4.2).

Gastrointestinal perforasyon

Krizotinib ile yapılan klinik çalışmalarda gastrointestinal perforasyon olguları rapor edilmiştir. Krizotinib'in pazarlama sonrası kullanımı sırasında ölümcül gastrointestinal perforasyon vaka raporları mevcuttur (bkz. bölüm 4.8).

Krizotinib gastrointestinal perforasyon riski (örn. divertikül hikayesi, gastrointestinal kanala metastaz, bilinen gastrointestinal perforasyon riski bulunan ilaçlar ile birlikte kullanım) olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Krizotinib kullanımı gastrointestinal perforasyon gelişen hastalarda kesilmelidir. Hastalar gastrointestinal perforasyonun ilk belirtileri konusunda bilgilendirilmeli ve bu belirtilerin görülmesi durumunda hemen doktoruna haber vermesi yönünde uyarılmalıdır.

Renal etkiler

Krizotinib ile yapılan klinik çalışmalarda kan kreatinin artışı ve kreatinin klirensinde azalma görülmüştür. Böbrek yetmezliği ve akut böbrek yetmezliği klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası kullanımı sırasında raporlanmıştır. Ölümcül sonuçları olan vakalar, hemodiyaliz gerektiren vakalar, Derece 4 hiperkalemi vakalarında gözlemlenmiştir. Krizotinib ile tedavi sırasında ve başlangıcında özellikle risk faktörü olanlarda veya böbrek yetmezliği hikayesi varlığında böbrek fonksiyonlarının izlenmesi önerilmektedir (bkz. bölüm 4.8).

Renal yetmezlik

Peritoneal diyaliz veya hemodiyaliz gerektirmeyen şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda, krizotinib dozu uygun şekilde ayarlanmalıdır (bkz. bölüm 4.2 ve 5.2).

Görme ile ilgili etkiler

ALK-pozitif veya ROS1-pozitif KHDAK'lı hastalarda (N=1.722) krizotinib ile yapılan klinik çalışmalarda hastalardan 4 tanesinde (%0,2) görme kaybı ile seyreden Derece 4 görsel alan defekti rapor edilmiştir. Görme kaybının potansiyel nedenleri optik atropi ve optik sinir bozukluğu olarak bildirilmiştir.

Ciddi görme kaybının yeni başladığı hastalarda (tek gözde ya da her iki gözde de en iyi düzeltilmiş görüş keskinliği 6/60'dan az) XALKORİ tedavisi sonlandırılmalıdır (bkz. bölüm 4.2). Ciddi görme kaybının yeni başladığı hastalarda en iyi düzeltilen görüş keskinliği, retinal fotograflama, görüş alanı, optik koherens tomografisi (OKT) ve uygun olan diğer değerlendirmeleri içeren oftalmolojik değerlendirme yapılmalıdır (bkz bölüm 4.8). Ciddi görme kaybı olan hastalarda XALKORİ'nin sürdürülmesi riskini belirleyen yeterli bilgi yoktur. XALKORİ ile devam edilmesi kararı hastaya potansiyel yararı göz önünde tutularak verilmelidir.

Görme bozukluğu şiddeti artarsa veya devam ederse oftalmolojik değerlendirme önerilmektedir (bkz bölüm 4.8).

Fotosensitivite

XALKORİ ile tedavi edilen hastalarda fotosensitivite bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Hastalara XALKORİ alırken uzun süre güneşe maruz kalmaktan kaçınılması ve dışarıdayken koruyucu önlemler alması (örn. koruyucu giysi ve/veya güneş kremi kullanımı) tavsiye edilmelidir.

İlaç-ilaç etkileşimleri

Krizotinibin, güçlü CYP3A4 inhibitörleri veya güçlü ve orta güçlü CYP3A4 indükleyicileri ile eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.5).

Krizotinibin, terapötik indeksleri dar olan CYP3A4 substratları ile eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.5). Krizotinibin, bradikardik ajanlar, QT aralığını uzattığı bilinen ilaçlar ve/veya antiaritmikler ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.4 QT aralığı uzaması, Bradikardi ve bölüm 4.5).

İlaç-yiyecek etkileşimi

Krizotinib ile tedavi sırasında greyfurt veya greyfurt suyu alımından kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.2 ve 4.5).

Adenokarsinom dışı histolojik yapı

Adenokarsinom dışı histolojik yapıda (skuamöz hücre karsinomu dahil) ALK pozitif ve ROS1 pozitif KHDAK hastalarında sınırlı bilgi bulunmaktadır (bkz bölüm 5.1).

Sodyum diyeti

Bu tıbbi ürünün her dozunda 1mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında “sodyum içermez”.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakokinetik etkileşimler

Krizotinibin plazma konsantrasyonlarını arttırabilen ilaçlar

Krizotinibin güçlü CYP3A inhibitörleriyle eş zamanlı uygulanmasının, krizotinibin plazma konsantrasyonlarını arttırması beklenir. Ketokonazol (günde iki kez 200 mg) ile 150 mg tek

krizotinib dozunun eş zamanlı uygulanması, tek başına krizotinib uygulamasına kıyasla krizotinibin sıfıncı zamandan sonsuza plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altında kalan alan (EAA_{inf}) ve gözlemlenen maksimum plazma konsantrasyonu (C_{maks}) değerlerini sırasıyla yaklaşık 3,2 katı ve 1,4 katı arttırmış ve krizotinib sistemik maruziyetinde de artışlara neden olmuştur.

Krizotinibin tekrarlı dozlarının (günde bir kez 250 mg) güçlü bir CYP3A4 inhibitörü olan itrakonazolün tekrarlı dozları (günde bir kez 200 mg) ile birlikte uygulanması, krizotinibin tek başına uygulanmasında görülenlerin sırasıyla yaklaşık 1,6 ve 1,3 katı olacak şekilde krizotinib kararlı durum EAA_{tau} ve C_{maks} değerlerinde artışlarla sonuçlanmıştır.

Bu nedenle, krizotinibin güçlü CYP3A inhibitörleriyle (atazanavir, ritonavir, kobisistat, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, klaritromisin, telitromisin ve eritromisini içerir ancak bunlarla sınırlı değildir) birlikte alınmasından kaçınılmalıdır. Hastaya olan potansiyel fayda riskten fazla olduğunda hastalar krizotinib yan etileri için yakından takip edilmelidir (bkz. bölüm 4.4)

Fizyolojik-temelli farmakokinetik simülasyonlar, orta CYP3A4 inhibitörü olan diltiazem veya verapamil ile tedavi sonrası krizotinibin kararlı durum EAA değerinde %17'lik bir artış olacağını öngörmüştür. Bu nedenle krizotinibin orta CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte uygulanması durumunda dikkatli olunması önerilmektedir.

Greyfurt veya greyfurt suyu da krizotinibin plazma konsantrasyonlarını arttırabilir ve kaçınılmalıdır (bkz bölüm 4.2 ve 4.4).

Krizotinibin plazma konsantrasyonlarını azaltabilen ilaçlar

Krizotinibin tekrarlayan dozlarda (günde 2 kere 250 mg), güçlü bir CYP3A indükleyicisi olan rifampinin tekrarlayan dozları (günde 600 mg) ile eş zamanlı uygulanması, tek başına krizotinibe kıyasla krizotinib kararlı durum EAA_{tau} ve C_{maks} değerlerini sırasıyla %84 ve %79 azaltmıştır. Krizotinibin güçlü CYP3A indükleyicileriyle eş zamanlı uygulanması, krizotinibin plazma konsantrasyonlarını azaltabilir. Karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifampin ve sarı kantaron dahil, ancak bunlarla sınırlı olmayacak şekilde, güçlü CYP3A indükleyicilerinin eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

Efavirenz veya rifabutinin de dahil olduğu ama sadece onlarla sınırlı olmayan orta güçlü indükleyicilerin etkisi tam olarak belirlenmemiştir. Bu sebeple krizotinib ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

Gastrik pH'yı arttıran ilaçlar ile birlikte kullanımı

Krizotinibin sudaki çözünürlüğü pH'a bağlı olup düşük (asidik) pH'da yüksek çözünürlük göstermektedir. 5 günlük esomeprazol günde bir kere 40 mg tedavisini takiben 250 mg tek doz krizotinib uygulaması, toplam maruziyette (EAA_{inf}) yaklaşık olarak %10 düşüş meydana getirmiş ve zirve maruziyette (C_{maks}) herhangi bir değişim oluşturmamıştır. Toplam maruziyet değişiklik boyutu klinik olarak anlamlı değildir. Bu nedenle, krizotinibin gastrik pH arttıran ajanlarla (proton pompası inhibitörleri, H₂ blokörleri veya antiasitler gibi) eş zamanlı kullanımı esnasında başlangıç dozunun düzenlenmesine gerek yoktur.

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, pimoizid, 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.

In vitro çalışmalar, krizotinibin CYP2B6 inhibitörü olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, krizotinib CYP2B6 ile metabolize olan tıbbi ürünler (bupropion, efavirenz gibi) ile birlikte uygulandığında, bu ilaçların plazma konsantrasyonlarını artırma potansiyeline sahiptir.

İnsan hepatositlerinde yapılan *in vitro* çalışmalar, krizotinibin pregnan X reseptörü (PXR) ve yapısal androstan reseptörü (CAR) tarafından regüle edilen enzimleri (örn. CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, UGT1A1) indükleyebildiğini göstermiştir. Ancak, krizotinibin CYP3A prob substratı midazolam ile eş zamanlı uygulanmasında, *in vivo* indüklenme gözlenmemiştir. Esas olarak bu enzimler yoluyla metabolize edilen tıbbi ürünlerle kombinasyon halinde krizotinib uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Oral kontraseptiflerin eş zamanlı uygulanmasında etkililiklerinin azalabileceği dikkate alınmalıdır.

In vitro çalışmalar, krizotinibin üridin difosfat glukuronosiltransferaz (UGT)1A1 ve UGT2B7 üzerinde zayıf inhibitör etkisi olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, özellikle UGT1A1 (raltegravir, irinotekan) veya UGT2B7 (morfin, nalakson) ile metabolize olan tıbbi ürünler ile eş zamanlı olarak kullanıldığında krizotinibin, bu ilaçların plazma konsantrasyonlarını artırma potansiyeli bulunabilir.

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.

Krizotinib, *in vitro* olarak OCT1 ve OCT2 inhibitörüdür. Bu nedenle OCT1 veya OCT2 (metformin, prokainamid vb) substratları tıbbi ürünler ile eşzamanlı kullanıldığında krizotinibin, bu tıbbi ürünlerin plazma konsantrasyonlarını artırma potansiyeli bulunabilir.

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 4.2 ve 4.4).

Klinik çalışmalar sırasında bradikardi bildirilmiştir; bu nedenle krizotinib, diğer bradikardik ajanlar (örn. verapamil ve diltiazem gibi dihidropiridin dışı kalsiyum kanalı blokörleri, beta blokörler, klonidin, guanfasin, digoksin, meflokin, antikolinesterazlar, pilokarpin) ile kombinasyon halinde kullanılırken, aşırı bradikardi riski nedeniyle dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

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, XALKORİ 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 kullanmalıdır (bkz. bölüm 4.5).

Gebelik dönemi

XALKORİ'nin gebe kadınlarda kullanımı fetal zararlara neden olabilir. Hayvan çalışmaları üreme toksisitesinin olduğunu göstermektedir (bkz. bölüm 5.3).

Gebe kadınlarda XALKORİ kullanımı ile ilgili veri bulunmamaktadır. XALKORİ gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Gebe kadınlar veya krizotinib kullandığı esnada gebe kalanlar ya da gebe bir kadının partneri olabilecek erkek hastalar ilacın fetus üzerindeki potansiyel zararlı etkisi konusunda uyarılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Krizotinibin ve metabolitlerinin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Bebeğe olası zararlarından dolayı, XALKORİ tedavisi sırasında emzirilmemelidir (bkz bölüm 5.3).

Üreme yeteneği/Fertilite

Klinik dışı güvenlik verilerine dayanarak, kadın ve erkek fertilitesi, XALKORİ tedavisi ile zarar görebilir (bkz. bölüm 5.3). Tedavi öncesi, her iki tarafa da fertilitenin korunmasına yönelik görüş alması önerilir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

XALKORİ'nin araç ve makine kullanımı üzerinde minör etkisi bulunmaktadır. XALKORİ kullanırken semptomatik bradikardi (bayılma, baş dönmesi, hipotansiyon gibi), görme bozuklukları veya yorgunluk oluşabileceği için hastalar, araç veya makine kullanırken dikkatli olmalıdır (bkz. bölüm 4.2, 4.4 ve 4.8).

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlik profili özeti:

Aşağıda açıklanmış veriler, 2 tane randomize Faz 3 çalışmasına (çalışma 1007, 1014) ve 2 tek kollu klinik çalışmaya (Çalışma 1001 ve 1005) katılmış 1.669 ALK-pozitif ilerlemiş KHDAK'lı hastanın ve tek kollu çalışma 1001'e katılmış 53 ROS1-pozitif ilerlemiş KHDAK'lı hastanın (toplam olarak 1.722 hasta) XALKORİ kullanımını yansıtmaktadır (bkz. bölüm 5.1). Bu hastalar günde iki kez 250 mg başlangıç oral dozu ile sürekli olarak XALKORİ almıştır. 1014 çalışmasında krizotinib kolundaki (N=171) hastalar için tedavinin medyan süresi 47 hafta iken kemoterapi kolundan krizotinib kullanmaya çapraz geçiş yapmış hastalarda (N=109) ise medyan süre 23 haftadır. 1007 çalışmasında krizotinib kolundaki (N=172) hastalar için tedavinin medyan süresi 48 haftadır. ALK-pozitif KHDAK'lı hastalar için 1001 çalışmasında (N=154) ve 1005 çalışmasında (N=1.063) tedavinin medyan süresi sırasıyla 57 ve 45 haftadır. ROS1 pozitif KHDAK'lı hastalar için 1001 çalışmasında (N=53) tedavinin medyan süresi 101 haftadır.

ALK-pozitif veya ROS1-pozitif ilerlemiş KHDAK'lı 1.772 hastada karşılaşılan en ciddi advers reaksiyonlar; hepatotoksisite, IAH/pnömonit, nötropeni ve QT aralığı uzamasıdır (bkz. bölüm 4.4). ALK-pozitif veya ROS1-pozitif ilerlemiş KHDAK'lı bu hastalarda en yaygın karşılaşılan advers reaksiyonlar ise ($\geq$ %25), görme bozuklukları, bulantı, diyare, kusma, kabızlık, ödem, transaminaz yükselmesi, yorgunluk, iştah azalması, baş dönmesi ve nöropatidir.

Dozun kesilmesine neden olan en sık karşılaşılan ($\geq$ %3, tedavi sırasında ortaya çıkan, tüm nedenlerden kaynaklanan) advers reaksiyonlar: nötropeni (%11), transaminaz yükselmesi (%7), bulantı (%4) ve kusmadır (%5). Doz azaltılmasına neden olan en sık karşılaşılan ($\geq$ %3, tedavi sırasında ortaya çıkan, tüm nedenlerden kaynaklanan) advers reaksiyonlar; transaminaz yükselmesi (%4), ve nötropenidir (%3). Krizotinib alan 302 (%18) hastada, araştırmacı tarafından tedavi ile ilişkili olarak değerlendirilen ve tedavinin kalıcı olarak sonlandırılması ile sonuçlanan advers reaksiyon oluşmuştur. Kalıcı olarak tedavinin sonlandırılmasına neden olan en sık gözlenen ($\geq$ %1) advers reaksiyonlar interstisyel akciğer hastalığı (%1) ve transaminaz yükselmesidir (%1).

Advers reaksiyonların listesi

Aşağıda belirtilen advers reaksiyonlar, 2 randomize Faz 3 çalışmaya (1007 ve 1014) ve 2 tek kollu klinik çalışmaya (Çalışma 1001 ve 1005) katılmış krizotinib ile tedavi görmüş ALK-pozitif veya ROS1 pozitif ilerlemiş KHDAK'lı 1.722 hastada bildirilmiştir (bkz. bölüm 5.1).

XALKORİ advers reaksiyonlar sistem organ sınıfına, sıklık kategorisine ve şiddetinin derecesine göre listelenmektedir. Sıklık kategorileri şu şekilde tanımlanmaktadır: Çok yaygın ($\geq$ 1/10); yaygın ($\geq$ 1/100 ile $<$ 1/10); yaygın olmayan ($\geq$ 1/1.000 ile $<$ 1/100); seyrek ($\geq$ 1/10.000 ile $<$ 1/1.000); çok seyrek ($<$ 1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) Her sıklık grubunda advers reaksiyonlar azalan ciddiyete göre yer almaktadır.

Krizotinib ile yapılan klinik çalışmalarda (N= 1.772) bildirilen advers reaksiyonlar

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın : Nötropeni^a, anemi^b, lökopeni^c

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın : İştah kaybı

Yaygın : Hipofosfatemi

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın : Nöropati^d, disguzi

Göz hastalıkları

Çok yaygın : Görme bozukluğu^e

Kardiyak hastalıklar

Çok yaygın : Baş dönmesi^f, bradikardi^g

Yaygın : Kardiyak yetmezlik^h, elektokardiyogramda QT uzaması, senkop

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın : Interstisyel akciğer hastalığıⁱ

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın : Diyare, kusma, bulantı, kabızlık, abdominal ağrı^j
Yaygın : Dispepsi, özofajit^k
Yaygın olmayan: Gastrointestinal perforasyon^l

Hepatobiliyer hastalıklar

Çok yaygın : Transaminaz yükselmesi^m
Yaygın : Kanda alkalın fosfataz artışı
Yaygın olmayan: Karaciğer yetmezliği

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın : Döküntü
Yaygın olmayan: Fotosensitivite (<%1)

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın : Renal kistⁿ, kan kreatinin artışı^o
Yaygın olmayan: Akut böbrek yetmezliği, böbrek yetmezliği

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın : Ödem^p, yorgunluk

Araştırmalar

Yaygın : Kanda testesteron azalması^q
Yaygın olmayan: Kan kreatin fosfokinaz artışı (<%1)*

Aynı tıbbi kavramı veya durumu temsil eden olay terimleri birlikte gruplanmış ve Tablo 3'te tek bir advers ilaç reaksiyonu olarak rapor edilmiştir. Veri kesme tarihine kadar çalışmada gerçekte rapor edilen ve ilgili advers ilaç reaksiyonuna katkıda bulunan terimler parantez içinde aşağıda listelendiği gibi belirtilmiştir.

*Kreatin fosfokinaz, krizotinib klinik çalışmalarında standart bir laboratuvar testi değildi.

^a Nötropeni (Febril nötropeni, nötropeni, nötrofil sayısında azalma)

^b Anemi (Anemi, hemoglobin azalması, hipokromik anemi)

^c Lökopeni (Lökopeni, beyaz kan hücreleri sayısında azalma)

^d Nöropati (Yanma hissi, dizestesi, karıncalanma, yürüyüş bozukluğu, hiperestezi, hipoestezi, hipotoni, motor disfonksiyonu, kas atrofisi, kaslarda zayıflık, nöralji, nörit, periferik nöropati, nörotoksisite, parestezi, periferik motor nöropatisi, periferik sensorimotor nöropatisi, periferik sensor nöropatisi, peroneal sinir palsy, polinöropati, his kaybı, deride yanma hissi)

^e Görme bozuklukları (Çift görme, haleler görme, fotofobi, fotopsi, bulanık görme, görüş keskinliğinde azalma, görsel parlaklık, görme bozukluğu, görsel saplantı, uçuşan cisimler)

^f Baş dönmesi (Denge bozukluğu, baş dönmesi, postural baş dönmesi, presenkop)

^g Bradikardi (Bradikardi, kalp hızında azalma, sinüs bradikardisi)

^h Kardiyak yetmezlik (Kardiyak yetmezlik, konjestif kardiyak yetmezlik, ejeksiyon fraksiyonunda düşüş, sol ventriküler yetmezlik, pulmoner ödem) Klinik çalışmalar boyunca (n= 1.722) krizotinib ile tedavi edilen hastalardan 19 tanesi (%1,1) herhangi bir Derece'de kardiyak yetmezlik, 8 tanesi (%0,5) Derece 3 veya 4 ve 3 (%0,2) tanesi ölümcül sonuçlarla karşılaştı.

ⁱ Interstisyel Akciğer Hastalığı (Akut solunum sıkıntısı sendromu, alveolit, interstisyel akciğer hastalığı, pnömonit)

^j Abdominal ağrı (Abdominal rahatsızlık, abdominal ağrı, alt abdominal ağrı, üst abdominal ağrı, abdominal gerginlik)

^k Özofajit (özofajit, özofageal ülser)

^l Gastrointestinal perforasyon (Gastrointestinal perforasyon, intestinal perforasyon, kalın bağırsak perforasyonu)

^m Transaminaz yükselmesi (Alanin aminotransferaz yükselmesi, aspartat aminotransaminaz yükselmesi, gamma-glutamil transferaz yükselmesi, hepatik enzimlerin yükselmesi, hepatik fonksiyon anormalliği, karaciğer fonksiyonu test anormallikleri, transaminaz yükselmesi)

ⁿ Renal Kist (Renal abseler, renal kist, renal kist hemoraji, renal kist enfeksiyonu)

^o Kan kreatinin düzeyinde artış (kan kreatinin artışı, kreatinin böbrek klirensinde azalma)

^p Ödem (Yüz ödemi, yaygın ödem, lokal şişme, lokal ödem, ödem, periferik ödem, periorbital ödem)

^q Kan testosteron düzeyinde azalma (kan testosteron düzeyinde azalma, hipogonadizm, sekonder hipogonadizm)

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımları:

Hepatotoksisite

Klinik çalışmalarda, krizotinib ile tedavi edilen 1.722 hastanın %0,1'inde tıbbi ürün ile indüklenen ölüme neden olan hepatotoksisite meydana gelmiştir. Krizotinib ile tedavi edilen hastaların %1'inden daha azında, belirgin alkalin fosfataz yükselmesi ($\leq 2 \times \text{NÜS}$) olmaksızın, ALT ve/veya AST $\geq 3 \times \text{NÜS}$ ve toplam bilirubin $\geq 2 \times \text{NÜS}$ 'te eşzamanlı yükselmeler gözlenmiştir.

Derece 3 veya 4 ALT veya AST yükselmesi sırasıyla 187 (%11) ve 95 (%6) hastada görülmüştür. Hastalardan 17 tanesinin (%1), artan transaminaz değerinden dolayı tedaviyi tamamen bırakması gerekmiştir. Bu olaylar genellikle Tablo 2'deki doz modifikasyonu ile yönetilebilir (bkz. bölüm 4.2). Randomize Faz 3 1014 çalışmasında, krizotinib kullanan hastaların %15 ve %8'ine karşılık, kemoterapi alan hastaların %2 ve %1'inde Derece 3 veya 4 ALT veya AST yükselmesi gözlenmiştir. Randomize Faz 3 1007 çalışmasında, krizotinib kullanan hastaların %18 ve %9'una karşılık, kemoterapi alan hastaların %5 ve $< \%1$ 'inde Derece 3 veya 4 ALT veya AST yükselmesi gözlenmiştir.

Transaminaz (ALT, AST) yükselmeleri genellikle tedavinin ilk 2 ayında meydana gelmiştir. ALK-pozitif veya ROS1-pozitif KHDAK'lı hastalarda krizotinib ile yapılan çalışmalarda Derece 1 veya Derece 2 şiddetinde transaminaz yükselmesinin gelişmeye başladığı medyan süre 23 gündür. Derece 3 veya Derece 4 şiddetinde transaminaz yükselmesinin gelişmeye başladığı medyan süre ise 43 gündür.

Derece 3 ve 4 transaminaz yükselmesi doza ara verme sonrası geri dönüşümlüdür. ALK-pozitif veya ROS1-pozitif KHDAK'lı hastalarda (N= 1.722) krizotinib ile yapılan çalışmalarda transaminaz yükselmesine bağlı doz azaltılması 76 (%4) hastada ortaya çıkmıştır. 17 (%1) hastanın tedaviyi tamamen bırakması gerekmiştir.

Hastalar, hepatotoksisite konusunda izlenmeli ve bölüm 4.2 ve 4.4'de belirtildiği şekilde yönetilmelidir.

Gastrointestinal etkiler

Bulantı (%57), ishal (%54), kusma (%51) ve kabızlık (%43), tedavi sırasında ortaya çıkan, tüm nedenlerden kaynaklanan en yaygın bildirilen gastrointestinal olaylar olmuştur. Bu olayların görülme sıklığı genellikle hafif ve orta şiddetlidir. Bulantı ve kusma gelişiminin başlangıcı için geçen medyan süre 3 gün olup 3 haftalık tedaviden sonra bu yan etkilerin görülme sıklıkları azalmaktadır. Destekleyici tedavi antiemetikleri içermelidir. Diyare ve kabızlık gelişiminin başlangıcı için geçen medyan süre sırasıyla 13 ve 17 gündür. Diyare ve

kabızlık için destekleyici tedaviler sırası ile standart antidiyareik ve laksatif tıbbi ürünleri içermelidir.

Krizotinib ile yapılan klinik çalışmalarda gastrointestinal perforasyon olguları rapor edilmiştir. XALKORİ'nin pazarlama sonrası kullanımı sırasında ölümcül gastrointestinal perforasyon vaka bildirimleri mevcuttur (bkz. bölüm 4.4).

QT aralığı uzaması

ALK-pozitif veya ROS1 pozitif ilerlemiş KHDAK'li hastalarda yapılan çalışmalarda QTcF (Fridericia metodu ile düzeltilmiş QT) ≥ 500 msn başlangıç düzeyi belirlendikten sonra en az 1 EKG değerlendirmesi olan 1619 hastanın 34 (%2,1)'ünde kayıt edilmiş olup, başlangıç değerinden maksimum yükselme QTcF ≥ 60 msn başlangıç düzeyi belirlendikten sonra en az 1 EKG değerlendirmesi olan 1.585 hastanın 79 (%5)'ünde gözlenmiştir. Tedavi sırasında ortaya çıkan, tüm nedenlerden kaynaklanan Derece 3 ve 4 Elektrokardiyogram QT uzaması 1.722 hastanın 27'sinde (%1,6) bildirilmiştir. (bkz bölüm 4.2, 4.4, 4.5 ve 5.2)

Kör manuel EKG ölçümleri kullanılan tek kollu bir EKG alt çalışmasında, (bkz. bölüm 5.2) 11 hastada (%21) başlangıç değerinden QTcF $\geq 30 - < 60$ msn ve 1 hastada (%2) başlangıç değerinden QTcF ≥ 60 msn yükselme görülmüştür. Hiçbir hastada maksimum QTcF ≥ 480 msn görülmemiştir. Merkezi eğilim analizleri, QTcF'nin başlangıç değerinden en büyük ortalama değişiminin 12,3 ms (95% GA 5,1-19,5 ms) Varyans analizinin (ANOVA) en küçük kare ortalaması [LS]) olduğunu ve 2. siklus 1. gününde dozdan 6 saat sonra ortaya çıktığını göstermiştir. 2. siklus 1. gününde QTcF başlangıç değerinden LS ortalama değişimi %90 GA üst limiti < 20 msn'di.

QT uzaması aritmiler ile sonuçlanabilir ve ani ölüm için risk teşkil eder. QT uzaması klinik olarak bradikardi, baş dönmesi ve bayılma olarak kendini gösterebilir. Elektrolit düzensizliği, dehidrasyon ve bradikardi, ilerleyen zamanlarda QTc uzaması riskini arttırabilir. Bu nedenle gastrointestinal toksisite olan hastalarda, EKG ve elektrolit seviyelerinin periyodik olarak izlenmesi önerilir. (bkz. bölüm 4.4)

Bradikardi

ALK-pozitif veya ROS1-pozitif ilerlemiş KHDAK'li hastalarda krizotinib ile yapılan çalışmalarda krizotinib ile tedavi edilmiş 1.722 hastadan 219'unda (%13) tedavi sırasında ortaya çıkan, tüm nedenlerden kaynaklanan bradikardi bildirilmiştir. Tüm olgular orta şiddettedir. Başlangıç düzeyi belirlendikten sonra en az 1 vital bulgu değerlendirmesi olan 1.666 hastada toplam 259 (%16) hastanın kalp hızı < 50 bpm olarak ölçülmüştür.

Bradikardi ile ilişkili olabilecek ilaçların eş zamanlı kullanımı dikkatlice değerlendirilmelidir. Semptomatik bradikardi geliştiren hastalar “doz ayarlaması ve özel kullanım uyarıları ve önlemleri” kısımlarında belirtildiği üzere yönetilmelidir. (bkz bölüm 4.2, 4.4 ve 4.5)

İnterstisyel Akciğer Hastalığı/Pnömonit

XALKORİ ile tedavi gören hastalarda, ciddi, yaşamı tehdit edici veya ölümcül (IAH)/pnömonit gelişebilir. ALK-pozitif veya ROS1-pozitif ilerlemiş KHDAK'li hastalarda (N=1.722) yapılan çalışmalarda 50 (%3) hastada herhangi bir Derece ve tüm nedenlerden kaynaklanan IAH gelişmiştir. Bu hastaların—18 (%1) hastada Derece 3 veya Derece 4 görülmüş ve 8 ($< \%1$) hastada ölümle sonuçlanmıştır. Bağımsız araştırma komite değerlendirmesine göre ALK-pozitif KHDAK'li hastaların (N= 1.669) 20'sinde (%1,2) IAH/pnömonit gelişmiş ve 10 tanesi ($< \%1$) ölümle sonuçlanmıştır. Bu vakalar genellikle tedavinin ilk 3 ayında ortaya çıkmıştır. Hastalar, IAH/pnömoniti düşündüren pulmoner

semptomlar açısından izlenmelidir. IAH/pnömonitin diğer potansiyel nedenleri dışlanmalıdır. (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4)

Görme ile ilgili etkiler

ALK-pozitif veya ROS1-pozitif ilerlemiş KHDAK'lı hastalarda (N=1.722) krizotinib ile yapılan çalışmalarda 4 hastada (%0,2) görme kaybı ile seyreden Derece 4 görsel alan defekti rapor edilmiştir. Görme kaybının potansiyel nedenleri optik atropi ve optik sinir bozukluğu olarak bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

Krizotinib ile tedavi sırasında ortaya çıkan tüm nedenlerden kaynaklanan ve tüm dereceler görme bozuklukları, görmede bozulma, fotopsi, bulanık görme vitröz floater (uçuşan maddeler) 1.722 hastanın 1.084 (%63)'ünde görülmüştür. Görme bozukluğu yaşayan 1.084 hastanın %95'inde bu yan etkiler orta düzeyde bildirilmiştir. 7 hasta (%0,4) geçici olarak tedaviyi bırakmış ve 2 hastada (%0,1) görme bozuklukları ile ilgili olarak doz azaltılmasına gidilmiştir. 1.722 hastanın hiçbirisi için görme bozukluğu nedeni ile tedaviye kalıcı olarak son verilmemiştir.

Görsel Semptom Değerlendirme Anketi'ne (VSAQ-ALK) dayanarak, 1007 ve 1014 Çalışma'larında XALKORİ ile tedavi edilen hastalarda, kemoterapi ile tedavi edilen hastalara kıyasla daha yüksek bir görsel bozukluk sıklığı bildirilmiştir. Görsel bozukluklar genellikle ilaç uygulamasının ilk haftasında başlamıştır. Çalışma 1007 ve 1014 'deki XALKORİ kolundaki hastaların çoğunluğu (> %50) görsel rahatsızlıklar bildirmiş olup bu görsel rahatsızlıklar her haftanın 4-7 günü sıklığında ortaya çıkmış olup 1 dakikaya kadar sürmüştür ve bir hasta anketinde belirlendiği üzere günlük aktivitelere hafif etkide bulunmuş ya da hiç etkisi olmamıştır (maksimum 10'luk skorda 0 ila 3 arası skorlar).

Günde 2 kez 250 mg krizotinib alan 54 KHDAK'lı hastadan özel oftalmolojik değerlendirmelerin yapıldığı bir oftalmoloji alt grup çalışması gerçekleştirilmiştir. 54 hastanın 38'i (%70,4) göz hastalıkları sistem-organ sınıflandırmasına göre tedavi gerektiren herhangi bir sebebe bağlı bir advers olay yaşamış ve 30 hastaya oftalmolojik muayene uygulanmıştır. 30 hastadan 14'ünde (%36,8) herhangi bir çeşit oftalmik anormallik raporlanırken 16'sında (%42,1) oftalmik bir bulguya rastlanmamıştır. En yaygın bulgular slit lamp biyomikroskopi (%21,1), fundoskopi (%15,8) ve görsel keskinliktir (%13,2). Daha önceden var olan ve göz ile ilgili bulgulara katkıda bulunan oftalmik anormallikler ve beraberinde oluşan medikal durum birçok hastada rastlanmış ve krizotinib ile kesin nedensel bir ilişki belirlenmemiştir. Aköz hücre sayısı ve ön oda aköz parlama değerlendirmesi ile alakalı bir bulgu yoktur. Görsel keskinlik, vitröz, retina veya optik sinirlerdeki değişikliklerle alakalı gibi görünen krizotinib ile alakalı herhangi bir görsel bozukluk yoktur.

Derece 4 görme kaybının yeni başladığı hastalarda XALKORİ tedavisi sonlandırılmalı ve oftalmolojik değerlendirme yapılmalıdır. Görsel bozukluklar devam eder veya ciddileşirse oftalmolojik değerlendirme düşünülmelidir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

Sinir sistemi etkileri

Tablo 3'de tanımlandığı gibi tedavi sırasında ortaya çıkan tüm nedenlerden kaynaklanan nöropati, krizotinib ile tedavi edilen 1.722 hastanın 435'inde (%25) görülmüştür. Disguzi de bu çalışmalarda çok yaygın şekilde bildirilmiş ve ağırlıklı olarak Derece 1 şiddette olmuştur.

Renal kistler

Krizotinib ile tedavi sırasında ortaya çıkan tüm nedenlerden kaynaklanan kompleks renal kistler, 1.722 hastanın 52'sinde (%3) görülmüştür. Bazı hastalarda böbrek dışına lokal kistik

yayılım gözlenmiştir. Renal kist geliştiren hastaların görüntüleme ile izlenmeli ve idrar analizi değerlendirilmelidir.

Nötropeni ve Lökopeni

ALK-pozitif veya ROS1-pozitif ilerlemiş KHDAK'li hastalarda (N=1.722) yapılan çalışmalarda XALKORİ ile tedavi gören hastaların sırasıyla 212 (%12) tanesinde Derece 3 veya 4 nötropeni gözlenmiştir. Herhangi bir Derece'de nötropeni gelişimine kadar geçen medyan süre 89 gündür. Doz azaltılmasına veya tedavinin kalıcı olarak bırakılmasına yol açan nötropeni, krizotinib ile tedavi gören hastaların sırasıyla %3, ve < %1'inde görülmüştür. Krizotinib ile yapılan klinik çalışmalarda hastaların %0,5'inden azında febril nötropeni gelişmiştir.

Krizotinib ile tedavi edilen ALK-pozitif veya ROS1-pozitif ilerlemiş KHDAK'li hastalarda (N=1.722) yapılan çalışmalarda 48 hastada (%3) Derece 3 veya Derece 4 lökopeni gelişmiştir. Herhangi bir Derece'de lökopeni gelişimine kadar geçen medyan süre 85 gündür.

Hastalardan %0,5'inden azında lökopeni nedeni ile doz azaltılmıştır. Hastaların hiçbirinde lökopeni nedeni ile tedavi kalıcı olarak sonlandırılmamıştır.

ALK-pozitif veya ROS1-pozitif ilerlemiş KHDAK'li hastalarda (N=1.669) yapılan çalışmalarda Derece 3 ve Derece 4 şiddetine dönüşen lökosit ve nötrofil azalması sırasıyla %4 ve %13 sıklığında gözlenmiştir.

Diferansiyel beyaz kan hücresi sayımlarını içeren tam kan sayımları aylık olarak ve klinik açıdan gerekli olduğunda izlenmeli, Derece 3 veya 4 anormallikler gözlenmesi veya ateş ya da enfeksiyon oluşması durumunda tekrar testleri daha sık yapılmalıdır. Hematolojik laboratuvar anormallikleri gelişen hastalar için bölüm 4.2'ye bakınız.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik İlaçlar, Protein Kinaz İnhibitörleri, Anaplastik lenfoma kinaz (ALK) inhibitörleri.

ATC kodu: L01ED01

Etki mekanizması:

Krizotinib; ALK reseptör tirozin kinazın (RTK) ve bunun onkojenik varyantlarının (örn. ALK füzyon olayları ve seçilmiş ALK mutasyonlarının) selektif küçük-molekül inhibitörüdür. Aynı

zamanda Hepatosit Büyüme Faktörü Reseptörü (HGFR, c-Met), ROS1 (c-ros) ve *Recepteur d'Origine Nantais* (RON) inhibisyonu da yapar. Krizotinib, biyokimyasal tayinlerde ALK, ROS1 ve c-Met kinaz aktivitesi ve hücre-bazlı analizlerde fosforilasyon ve modüle kinaz bağımlı fenotiplerini konsantrasyon bağımlı inhibe etmiştir. Krizotinib potent ve seçici bir büyüme inhibisyon aktivitesi göstermiş ve ALK füzyon olayları (ekinoderm mikrotübül ilişkili protein-benzeri 4 [EMB4]-ALK ve nükleofosmin [NFM]-ALK dahil), ROS1füzyon olayları gösteren veya ALK veya MET gen loküsü amplifikasyonunu gösteren tümör hücresi dizisindeki programlanmış hücre ölümünü indüklemiştir. Krizotinib ALK füzyon proteinlerini eksprese eden ksenograftları olan farelerde işaretli sitoredüktif antitümör aktivitenin de dahil olduğu antitümör aktivite sergilemiştir. Krizotinibin *in vivo* ortamda tümörlerdeki anti tümör aktivitesi doz bağımlı olup ALK füzyon proteinlerinin (EML4-ALK ve NPM-ALK dahil) fosforilasyonunun farmakodinamik inhibisyonu ile ilişkilidir. Krizotinib aynı zamanda insan tümörlerinde tespit edilen ROS1 füzyonu eksprese etmek için tasarlanmış NIH-3T3 hücre dizisi paneli kullanılarak oluşturulmuş tümörlerin farelerdeki ksenograft çalışmalarında işaretlenmiş antitümör aktivitesi göstermiştir. Krizotinibin antitümör etkinliği doza-bağımlı ve *in vivo* olarak ROS1 fosforilasyonunun inhibisyonu ile korelasyon göstermiştir.

Klinik Çalışmalar

Daha önce tedavi edilmemiş ALK-pozitif ileri evre KHDAK– randomize Faz 3 Çalışma 1014
Krizotinibin, ileri evre hastalık için daha önce sistemik tedavi almamış olan ALK-pozitif metastatik KHDAK hastalarının tedavisindeki etkililik ve güvenliliği, global, randomize, açık etiketli 1014 çalışmasında gösterilmiştir.

Tam analiz popülasyonu, randomizasyondan önce Floiesan In Situ Hibridizasyon (FISH) ile tespit edilen ALK-pozitif ileri evre KHDAK bulunan 343 hastayı kapsamaktadır: 172 hasta, krizotinib, 171 hasta ise kemoterapi (6 tedavi siklusuna kadar pemetrekset + karboplatin veya sisplatin) almak üzere randomize edilmiştir. Genel çalışma popülasyonunun demografik ve hastalık karakteristikleri, %62 kadın, medyan yaş 53, başlangıç Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (ECOG) performans statüsü 0 veya 1 (%95), %51 beyaz ve %46 Asyalı, %4 sigara kullanan, %32'si sigarayı bırakmış olan ve %64'ü asla sigara kullanmamış olan hastalar şeklindedir. Genel çalışma popülasyonuna ait hastalık karakteristiklerine göre hastaların %98'inde metastatik hastalık mevcut olup, hastaların %92'sinin tümörleri adenokarsinom histolojisi olarak tanımlanmıştır ve hastaların %27'sinde beyin metastazı vardır.

Hastalar krizotinib tedavisine, hastanın klinik fayda görmeye devam etmesi halinde araştırmacının kararı doğrultusunda solid tümörlerde yanıt değerlendirme kriteri (RECIST) tarafından tanımlanan hastalık progresyon zamanından sonra da devam edebilmiştir. Krizotinib ile tedavi edilen 89 hastanın altmış beşi (%73) ile kemoterapi alan 132 hastanın 11'i (%8,3), tedaviye objektif hastalık progresyonundan sonra en az 3 hafta süreyle devam etmiştir. Kemoterapi için randomize edilen hastalar, bağımsız radyolojik inceleme (BRİ) aracılığıyla doğrulanan RECIST-tanımlı hastalık progresyonunu takiben krizotinib almak üzere çapraz geçiş yapabilmıştır. Kemoterapi kolundaki 144 hasta (%84), daha sonra krizotinib tedavisi almıştır.

Krizotinib, çalışmanın birincil sonlanım noktası olan progresyonsuz sağkalım (PS) süresini, BRİ tarafından değerlendirilen kemoterapiye kıyasla anlamlı düzeyde uzatmıştır. Krizotinibin PS yararı, yaş, cinsiyet, ırk, sigara kullanım sınıfı, tanıdan itibaren geçen zaman, ECOG-performans durumu ve beyin metastazlarının varlığı gibi başlangıç hasta karakteristik alt grupları genelinde tutarlı bulunmuştur. Krizotinib ile tedavi edilen hastalarda genel sağkalımda (GS), istatistiksel anlamda önemli olmasa da sayısal olarak iyileşme olmuştur. Randomize Faz 3 1014 çalışmasından elde edilen etkililik verileri Tablo 3'te özetlenmiştir. PS ve GS için Kaplan Meier eğrileri sırasıyla Şekil 1 ve 2'de gösterilmektedir

Tablo 3 Randomize Faz 3 Çalışma 1014'deki daha önce ALK-pozitif ilerlemiş KHDAK tedavisi almamış hastalarda etkililik sonuçları (tam analiz popülasyonu) *

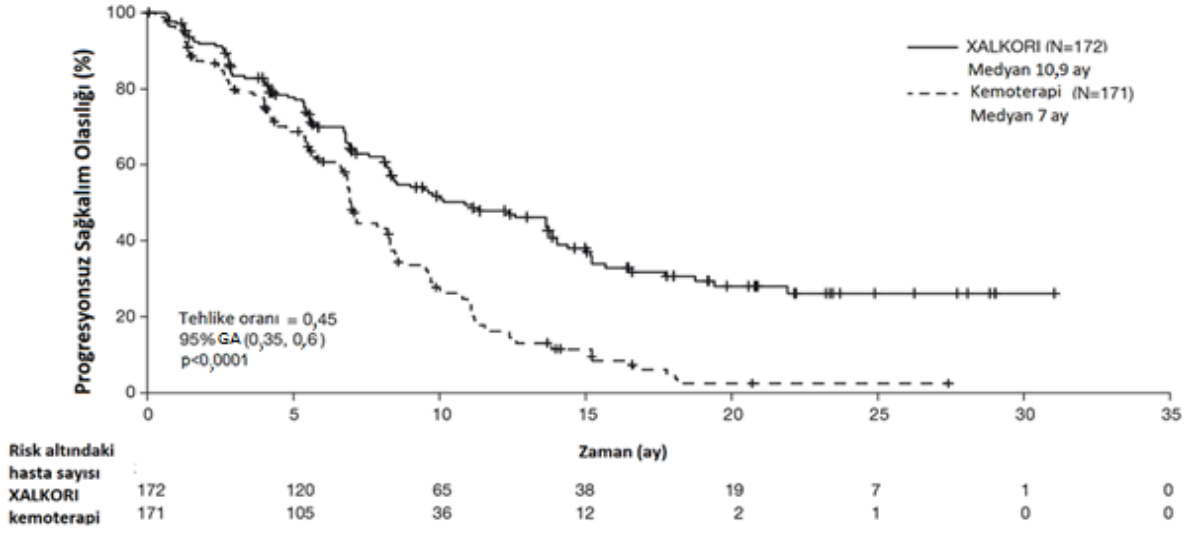
Yanıt parametresi	Krizotinib N=172	Kemoterapi N=171
Progresyonsuz sağkalım (BRİ'ye dayalı)		
Olay görülen sayı, n (%)	100 (%58)	137 (%80)
Medyan PS (ay) (%95 GA)	10,9 (8,3-13,9)	7 ^a (6,8-8,2)
RO (%95 GA) ^b	0,45 (0,35-0,6)	
p-değeri ^c	<0,0001	
Genel sağkalım^d		
Ölüm sayısı, n (%)	71 (%41)	81 (%47)
Ay bazında medyan GS (%95 GA)	NR (45,8-NR)	47,5 (32,2-NR)
RO (%95 GA) ^b	0,76 (0,55- 1,05)	
p-değeri ^c	0,0489	
12-ay yaşama olasılığı, ^d % (%95 GA)	83,5 (77-88,3)	78,4 (71,3-83,9)
18-ay yaşama olasılığı, ^d % (%95 GA)	71,5 (64-77,7)	66,6 (58,8-73,2)
48-ay yaşama olasılığı, ^d % (%95 GA)	56,6 (48,3-64,1)	49,1 (40,5-57,1)
Objektif yanıt oranı (BRİ'ye dayalı)		
Objektif yanıt oranı % (%95 GA)	%74 (67-81)	%45 ^e (37-53)
p-değeri ^f	<0,0001	
Yanıt süresi		
Medyan ^g , Ay (%95 GA)	11,3 (8,1-13,8)	5,3 (4,1-5,8)

RO = Risk Oranı; GA=güven aralığı; BRİ=bağımsız radyolojik inceleme; NR=ulaşılmadı; GS=Genel Sağkalım; PS=Progresyonsuz Sağkalım; OYO =Objektif Yanıt Oranı N/n=hasta sayısı

* PS, objektif yanıt oranı ve yanıt süresi, 30 Kasım 2013 tarihli veri kesme tarihine dayanmaktadır; GS, 30 Kasım 2016 tarihli son hastanın son ziyaret tarihine dayanmaktadır ve yaklaşık 46 aylık bir medyan takibine dayanmaktadır.

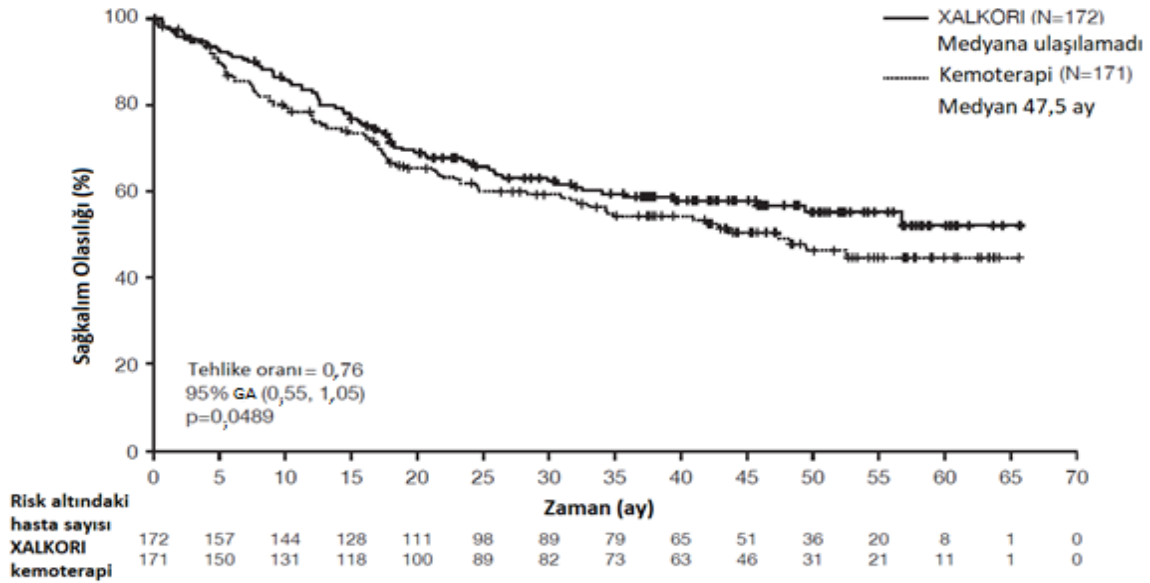
- Medyan PS süreleri pemetrekset/sisplatin için (%95 GA: 6,6-8,3) 6,9 ay (RO=0,49; pemetrekset/sisplatinle karşılaştırıldığında krizotinib p-değeri < 0,0001) ve pemetrekset/karboplatin için (%95 GA: 5,9-8,3) 7,0 aydır (RO=0,45; pemetrekset/karboplatinle karşılaştırıldığında krizotinib p-değeri < 0,0001).
- Tabakalandırılmış Cox orantılı tehlike analizine dayanmaktadır.
- Tabakalandırılmış log-rank testi (1-terafli) temel alınmıştır.
- Final GS analizine göre güncellenmiştir.GS analizi, çapraz geçişin potansiyel yanıltıcı etkileri için düzeltilmemiştir (Kemoterapi kolundaki 144 hasta (%84) daha sonra krizotinib tedavisi almıştır).
- OYO'ler pemetrekset/sisplatin için (%95 GA: 37-58) %47 (krizotinible karşılaştırıldığında p-değeri < 0,0001) ve pemetrekset/karboplatin için (%95 GA: 32-55) %44'tür (krizotinible karşılaştırıldığında p-değeri < 0,0001).
- Tabakalandırılmış Cochran-Mantel-Haenszel testi (2-terafli) temel alınmıştır.
- Kaplan-Meier metodu kullanılarak tahmin edilmiştir.

Şekil 1. Önceden tedavi edilmemiş ALK-pozitif ileri KHDAK olan hastalarda randomize Faz 3 Çalışması 1014'te (tam analiz popülasyonu) tedavi koluna göre progresyonsuz sağkalım için Kaplan-Meier eğrileri (IRR'ye dayalı)



Kısaltmalar: GA=güven aralığı; N=hasta sayısı; p=p değeri

Şekil 2. Önceden tedavi edilmemiş ALK-pozitif ileri evre KHDAK olan hastalarda randomize Faz 3 Çalışması 1014'te (tam analiz popülasyonu) tedavi koluna göre genel sağkalım için Kaplan-Meier eğrileri



Kısaltmalar: GA=güven aralığı; N=hasta sayısı; p=p değeri

Beyin metastazı için daha önce tedavi almış olan hastalar için medyan intrakraniyal progresyona kadar geçen zaman (IK-TTP), krizotinib kolunda 15,7 ay (N=39) ve kemoterapi kolunda 12,5 aydır (N=40) (RO=0,45 [%95 GA: 0,19-1,07]; 1-tarflı p-değeri=0,0315). Başlangıçta beyin metastazı bulunmayan hastalar için medyan IK-TTP'ye krizotinib (N=132) veya kemoterapi kollarının (N=131) hiçbirinde ulaşılmamıştır (RO=0,69 [%95 GA: 0,33-1,45]; 1-tarflı p-değeri=0,1617).

Hastalar tarafından bildirilen semptomlar ve global yaşam kalitesi, EORTC QLQ-C30 ve akciğer kanseri modülü (EORTC QLQ-LC13) kullanılarak toplanmıştır. Krizotinib kolunda toplam 166 ve kemoterapi kolunda toplam 163 hasta, başlangıçta ve en az 1 vizitte EORTC QLQ-C30 ve LC13 anketlerini doldurmuştur. Kemoterapi koluyla karşılaştırıldığında global QOL'de anlamlı düzeyde daha fazla düzelme gözlenmiştir (başlangıçtan itibaren değışiklik skor genel farkı 13,8; p-değeri <0,0001).

Kötüleşmeye kadar geçen süre (KKGS), EORTC QLQ-LC13 tarafından değeriendirilen göğüs ağrısı, öksürük veya nefes darlığı semptomlarında başlangıçtan itibaren meydana gelen skorlardaki ≥ 10 puanlık artışın ilk ortaya çıkışı olarak tanımlanmıştır.

Krizotinib, kemoterapiye kıyasla KKGS'yi anlamlı düzeyde (medyan 2,1 ay versus 0,5 ay; RO=0,59; %95 GA: 0,45-0,77; Hochberg-düzeltilmiş log-rank 2-tarflı p-değeri=0,0005) uzatarak semptom yararı sağlamıştır.

Daha önce tedavi edilmiş olan ALK-pozitif ileri evre KHD AK – randomize Faz 3 Çalışması 1007

Krizotinibin, daha önce ileri evre hastalık için sistemik tedavi almış olan ALK-pozitif metastatik KHD AK hastalarının tedavisine yönelik güvenilirlik ve etkililiğı, global randomize, açık etiketli 1007 çalışmasında gösterilmiştir.

Tam analiz popülasyonu, randomizasyondan önce FISH ile saptanan ALK-pozitif ileri evre KHD AK bulunan 347 hastayı kapsamaktadır. 173 hasta krizotinib ve 174 hasta, kemoterapi (pemetrekset veya dosetaksel) almak üzere randomize edilmiştir. Genel çalışma popülasyonunun demografik ve hastalık karakteristikleri, %56 kadın, medyan yaş 50, başlangıç ECOG performans statüsü 0 (%39) veya 1 (%52), %52 beyaz ve %45 Asyalı, %4 sigara kullanıcısı, %33 sigarayı bırakmış ve %63 asla sigara kullanmamış, %93 metastatik şeklinde olup, hastaların %93'ünün tümörleri adenokarsinom histolojisi olarak sınıflandırılmıştır.

Hastalar krizotinib tedavisine, hastanın klinik fayda görmeye devam etmesi halinde araştırmacının kararı doğrultusunda RECIST tarafından tanımlanan hastalık progresyondan sonra da devam edebilmiştir. Krizotinib ile tedavi edilen 84 hastanın 58'i (%69) ile kemoterapi alan 119 hastanın 17'si (%14), tedaviye objektif hastalık progresyonundan sonra en az 3 hafta süreyle devam etmiştir. Kemoterapi için randomize edilen hastalar, BRİ aracılığıyla doğrulanan RECIST-tanımlı hastalık progresyonunu takiben krizotinib almak üzere çapraz geçiş yapabilmıştır.

Krizotinib, çalışmanın birincil sonlanım noktası olan progresyonsuz sağkalım süresini, BRİ tarafından değeriendirilen kemoterapiye kıyasla anlamlı düzeyde uzatmıştır. Krizotinibin PS yararı, yaş, cinsiyet, ırk, sigara kullanım sınıfı, tanıdan itibaren geçen zaman, ECOG-performans durumu, beyin metastazlarının varlığı ve daha önceki EGFR TKI tedavisi gibi başlangıç hasta karakteristik alt grupları genelinde tutarlı bulunmuştur.

1007 çalışmasından elde edilen etkililik verileri Tablo 4'te özetlenmiştir. PS ve GS için Kaplan Meier eğrileri sırasıyla Şekil 3 ve 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4 Randomize Faz 3 Çalışma 1007'deki daha önce ALK-pozitif ilerlemiş KHDAK tedavisi almış hastalarda etkililik sonuçları (tam analiz popülasyonu) *

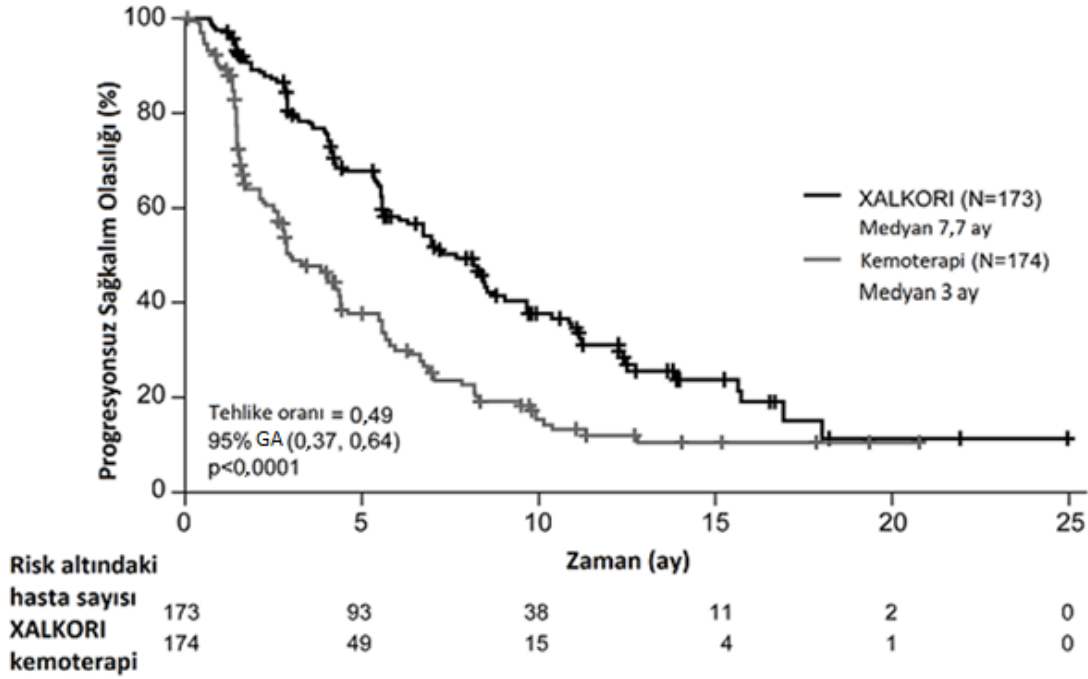
Yanıt Parametresi	Krizotinib N=173	Kemoterapi N=174
Progresyonsuz Sağkalım (BRİ'ye dayalı)		
Olay görülen sayı, n (%)	100 (%58)	127 (%73)
Olay tipi, n (%)		
Progresif hastalık	84 (%49)	119 (%68)
Objektif progresyonsuz ölüm	16 (%9)	8 (%5)
Medyan PS (ay) (%95 GA)	7,7 (6-8,8)	3 ^a (2,6-4,3)
RO (%95 GA) ^b	0,49 (0,37-0,64)	
p-değeri ^c	<0,0001	
Genel Sağkalım^d		
Ölüm sayısı, n (%)	116 (%67)	126 (%72)
Ay bazında medyan GS (%95 GA)	21,7 (18,9-30,5)	21,9 (16,8-26)
RO (%95 GA) ^b	0,85 (0,66-1,1)	
p-değeri ^c	0,1145	
6-ay yaşama olasılığı, ^e % (%95 GA)	86,6 (80,5-90,9)	83,8 (77,4-88,5)
1 yıl yaşama olasılığı, ^e % (%95 GA)	70,4 (62,9-76,7)	66,7 (59,1-73,2)
Objektif yanıt oranı (BRİ'ye dayalı)		
Objektif yanıt hızı % (%95 GA)	%65 (58-72)	%20 ^f (14-26)
p-değeri ^g	<0,0001	
Yanıt süresi		
Medyan ^e , Ay (%95 GA)	7,4 (6,1-9,7)	5,6 (3,4-8,3)

Kısaltmalar: GA=güven aralığı; RO=risk oranı; BRİ=bağımsız radyolojik inceleme; PS=progresyonsuz sağkalım; GS=genel sağkalım; N/n=hasta sayısı; OYO=objektif yanıt oranı

* PS, Objektif Yanıt Oranı ve Yanıt Süresi veri kesim tarihi 30 Mart 2012 olan analize dayanmaktadır. GS ise veri kesim tarihi 31 Ağustos 2015 olan analize dayanmaktadır.

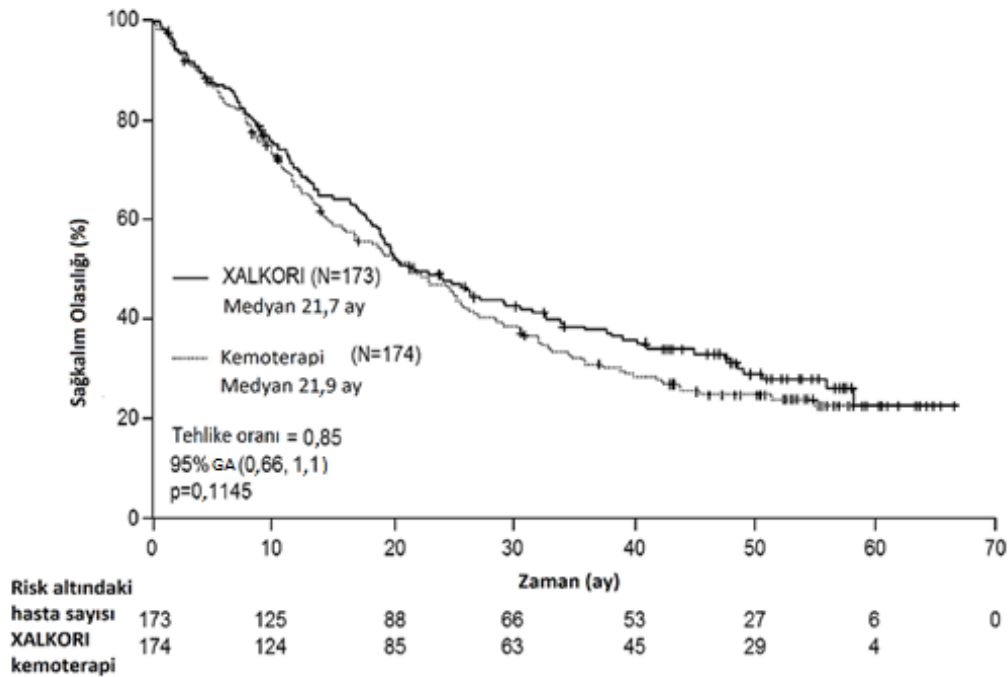
- Medyan PFS süreleri pemetrekset için (%95 GA: 2,8-5,7) 4,2 ay (RO=0,59; pemetreksetle karşılaştırıldığında krizotinib için p-değeri=0,0004) ve dosetaksel için (%95 GA: 1,6-4,0) 2,6 aydır (RO=0,30; dosetaksel ile karşılaştırıldığında krizotinib için p-değeri < 0,0001).
- Tabakalandırılmış Cox orantılı tehlike analizine dayanmaktadır.
- Tabakalandırılmış log-rank testi (1-tarafli) temel alınmıştır.
- En son GS analizlerine göre güncellenmiştir. GS analizi, çapraz geçişin potansiyel yanıltıcı etkileri için düzeltilmemiştir. (154 [%89] hasta takip eden tedavide krizotinib almıştır).
- Kaplan-Meier metodu kullanılarak tahmin edilmiştir.
- OYO'ler pemetrekset için (krizotinible karşılaştırıldığında p-değeri < 0,0001) %29 (%95 GA: 21-39) ve dosetaksel için (krizotinible karşılaştırıldığında p-değeri < 0,0001) %7'dir (%95 GA: 2-16).
- Tabakalandırılmış Cochran-Mantel-Haenszel testi (2-tarafli) temel alınmıştır.

Şekil 3. Önceden tedavi edilmiş ALK-pozitif ileri evre KHDAK olan hastalarda randomize Faz 3 Çalışma 1007'de (tam analiz popülasyonu) tedavi koluna göre progresyonsuz sağkalım için Kaplan-Meier eğrileri (IRR'ye dayalı)



Kısaltmalar: GA=güven aralığı; N=hasta sayısı; p=p değeri

Şekil 4. Önceden tedavi edilmiş ALK-pozitif ileri evre KHDAK olan hastalarda randomize Faz 3 Çalışma 1007'de (tam analiz popülasyonu) tedavi koluna göre genel sağkalım için Kaplan-Meier eğrileri



Kısaltmalar: GA=güven aralığı; N=hasta sayısı; p=p değeri

Daha önce tedavi edilmiş olan veya olmayan asemptomatik beyin metastazı bulunan, krizotinib 52 ve kemoterapi ile tedavi edilen 57 hasta, randomize Faz 3 1007 Çalışmasına kaydedilmiştir. Krizotinib ve kemoterapi ile tedavi edilen hastalara yönelik 12. hafta İntrakraniyal Hastalık Kontrol Oranı (IK-HKO) sırasında %65 ve %46'dır.

Hastalar tarafından bildirilen semptomlar ve global yaşam kalitesi, başlangıçta (Gün 1 Siklus 1) ve takip eden her bir tedavi siklusunun 1. Gününde EORTC QLQ-C30 ve akciğer kanseri modülü (EORTC QLQ-LC13) kullanılarak toplanmıştır. Krizotinib kolunda toplam 162 ve kemoterapi kolunda toplam 151 hasta, başlangıçta ve başlangıç sonrası en az 1 vizitte EORTC QLQ-C30 ve LC13 anketlerini doldurmuştur.

Krizotinib, kemoterapiyle (RO 0,50; %95 GA: 0,37-0,66; Hochberg-düzeltilmiş log-rank 2-taraflı p-değeri < 0,0001) karşılaştırıldığında göğüs ağrısı, dispne veya öksürük semptomları bildiren hastalarda bozulmaya kadar geçen süreyi anlamlı düzeyde uzatarak semptom yararı sağlamıştır (medyan 4,5 ay versus 1,4 ay).

Krizotinib, başlangıçtan itibaren kemoterapiyle karşılaştırıldığında alopesi (Siklus 2 ila 15; p-değeri < 0,05), öksürük (Siklus 2 ila 20; p-değeri < 0,0001), dispne (Siklus 2 ila 20; p-değeri < 0,0001), hemoptizi (Siklus 2 ila 20; p-değeri < 0,05), kol veya omuz ağrısı (Siklus 2 ila 20; p-değeri < 0,0001), göğüs ağrısı (Siklus 2 ila 20; p-değeri < 0,0001) ve diğer bölgelerdeki ağrılarda (Siklus 2 ila 20; p-değeri < 0,05) anlamlı düzeyde daha fazla düzelme sağlamıştır. Krizotinib, başlangıçtan itibaren periferik nöropati (Siklus 6 ila 20; p-değeri < 0,05), disfaji (Siklus 5 ila 11; p-değeri < 0,05) ve ağız yaralarında (Siklus 2 ila 20; p-değeri < 0,05) kemoterapiyle karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde daha düşük bozulma sağlamıştır.

Krizotinib, başlangıçtan itibaren kemoterapi koluna (Siklus 2 ila 20; p-değeri < 0,05) kıyasla krizotinib kolunda anlamlı düzeyde daha fazla gözlemlenen düzelmeye birlikte genel global yaşam kalitesi yararıyla sonuçlanmıştır.

ALK-pozitif ileri evre KHDAK hastalarıyla gerçekleştirilen tek kollu çalışmalar

Krizotinibin ALK-pozitif ileri evre KHDAK tedavisindeki tek ajan olarak kullanımı, 2 çok uluslu, tek kollu çalışma (Çalışma 1001 ve 1005) kapsamında araştırılmıştır. Bu çalışmalara kaydolun hastalar arasında yer alan aşağıdaki hastalar, daha önce lokal olarak ilerlemiş veya metastatik hastalık için sistemik tedavi almıştır. Her iki çalışmadaki primer etkinlik sonlanım noktası RECIST'e göre objektif yanıt oranıdır (OYO).

PS veya OYO analizi için veri kesme dönemi sırasında Çalışma 1001'e daha önce tedavi almış olan 125 ALK-pozitif ileri evre KHDAK hastası da dahil olmak üzere toplam 149 ALK-pozitif ileri evre KHDAK hastası kaydedilmiştir. Demografik ve hastalık karakteristikleri, %50 kadın, medyan yaş 51, başlangıç ECOG performans statüsü 0 (%32) veya 1 (%55), %61 beyaz ve %30 Asyalı, %1'in altında sigara kullanıcısı, %27'si sigarayı bırakmış, %72'si asla sigara kullanmamış, %94'ü metastatik şeklinde olup, kanserlerin %98'i adenokarsinom histolojisi olarak sınıflandırılmıştır. Medyan tedavi süresi 42 haftadır.

Çalışma 1005'te, PS veya OYO analizi için veri kesme dönemi sırasında toplam 934 ALK-pozitif ileri evre KHDAK hastası krizotinib ile tedavi edilmiştir. Demografik ve hastalık karakteristikleri, %57 kadın, medyan yaş 52 yıl, başlangıç ECOG performans statüsü 0 (%82) veya 2/3 (%18), %52 beyaz ve %44 Uzakdoğulu, %4 sigara kullanıcısı, %30'u sigarayı bırakmış, %66'sı hiç sigara kullanmamış, %92'si metastatik şeklinde olup, kanserlerin %94'ü adenokarsinom histolojisi olarak sınıflandırılmıştır. Bu hastalara yönelik medyan tedavi süresi 23 haftadır.

Hastalar krizotinib tedavisine, hastanın klinik fayda görmeye devam etmesi halinde araştırmacının kararı doğrultusunda RECIST tarafından tanımlanan hastalık progresyon zamanının ötesinde devam edebilmiştir. 106 hastanın yetmiş yedisi (%73), krizotinib tedavisine objektif hastalık progresyonundan sonra en az 3 hafta süreyle devam etmiştir.

1001 ve 1005 çalışmalarına ait etkililik verileri Tablo 5'te sunulmuştur.

Tablo 5 Çalışma 1001 ve 1005'deki ALK-pozitif KHDAK ana etkililik verileri aşağıdaki tabloda sunulmaktadır.

Etkililik parametresi	Çalışma 1001 (N=125 ^a)	Çalışma 1005 (N=765 ^a)
Objektif yanıt oranı ^b [% (%95 GA)]	60 (51-69)	48 (44-51)
Tümör yanıtı için geçen süre [medyan (aralık)] hafta	7,9 (2,1- 39,6)	6,1 (3-49)
Yanıt süresi ^c [medyan (%95 GA)] hafta	48,1 (35,7- 64,1)	47,3 (36-54)
Progresyonsuz sağkalım ^c [medyan (%95 GA)] ay	9,2 (7,3- 12,7)	7,8 (6,9- 9,5) ^d
	N= 154 ^e	N=905 ^e
Ölüm oranı, n (%)	83 (%54)	504 (%56)
Genel Sağkalım ^c [medyan (%95 GA)] ay	28,9 (21,1- 40,1)	21,5 (19,3- 23,6)

GA: Güven Aralığı N/n=hasta sayısı; PS=Progresyonsuz sağkalım

a. Veri kesme tarihleri 1 Haziran 2011 (Çalışma 1001) ve 15 Şubat 2012 (Çalışma 1005).

b. Çalışma 1001'de 3 hasta, yanıt için değerlendirilebilir değildi ve Çalışma 1005'te 42 hasta, yanıt için değerlendirilebilir değildi.

c. Kaplan-Meier metodu kullanılarak tahmin edilmiştir.

d. Çalışma 1005'ten elde edilen PS verileri, FISH testi ile tespit edilen güvenlik analiz popülasyonunda 807 hastayı içermiştir (veri kesme tarihi 15 Şubat 2012).

e. Veri kesme tarihi 30 Kasım 2013.

ROS1-pozitif ileri evre KHDAK hastalarıyla gerçekleştirilen tek kollu çalışmalar

ROS1-pozitif ilerlemiş KHDAK tedavisinde tek ajan olarak krizotinib kullanımı, çok merkezli, çok uluslu, tek kollu bir çalışma olan Çalışma 1001'de araştırılmıştır. Veri kesme tarihi itibarıyla çalışmaya kaydedilmiş olan ROS1-pozitif ilerlemiş KHDAK hastalarının toplam sayısı 53'tür; bu sayı, daha önce tedavi görmüş 46 ROS1-pozitif ilerlemiş KHDAK hastasından ve daha önce sistemik tedavi görmemiş sınırlı sayıdaki hastadan (N=7) oluşmaktadır. Birincil etkililik sonlanım noktası, STCDK'ya göre OYO olarak belirlenmiştir. İkincil sonlanım noktaları, ilk tümör yanıtına kadar geçen süre (TTR), yanıt süresi (DR), PS ve GS'yi içermiştir. Hastalar günde iki kez oral yolla krizotinib 250 mg almıştır.

Demografik karakteristikler şöyledir: %57 kadın; medyan yaş 55; başlangıçtaki ECOG performans durumu 0 ya da 1 (%98) ya da 2 (%2), %57 Beyaz ırka mensup ve %40 Asyalı; daha önce sigara kullanmış olanlar %25, hiç sigara kullanmamış olanlar %75. Hastalık karakteristikleri şöyledir: metastatik olanlar %94, adenokarsinom histolojisi olanlar %96 ve metastatik hastalık için daha önce sistemik tedavi görmemiş olanlar %13.

Çalışma 1001'de, hastalarda klinik çalışmaya katılmadan önce ROS1-pozitif ilerlemiş KHDAK olması şart koşulmuştur. Çoğu hastada, ROS1-pozitif KHDAK saptaması FISH ile yapılmıştır. Tedavinin medyan süresi 22,4 ay ((%95 GA: 15,0 , 35,9) hafta olmuştur. %72 objektif yanıt hızı ile 6 tam yanıt ve 32 kısmi yanıt elde edilmiştir (%95 GA: %58-%83).

Medyan DR 24,7 ay olarak bulunmuştur (%95 GA: 15,2 -45,3). Objektif tümör yanıtlarının %50'sine tedavinin ilk 8 haftası sırasında ulaşılmıştır. Veri kesme tarihindeki medyan PS 19,3 ay olarak bulunmuştur (%95 GA: 15,2-39,1). Veri kesme tarihinde genel sağkalım 51,4 ay olarak bulunmuştur (95% GA: 29,3, NR).

1001 çalışmasına ait ROS1-pozitif ilerlemiş KHDAK hastalarına ait etkililik verileri Tablo 6'da sunulmuştur.

Tablo 6 Çalışma 1001'deki ROS1-pozitif ilerlemiş KHDAK tedavisi almış hastalarda etkililik sonuçları

Etkililik parametresi	Çalışma 1001 N=53 ^a
Objektif yanıt hızı % (%95 GA)	72 (58-83)
Tümör yanıtı için geçen süre [medyan (aralık)] hafta	8 (4-104)
Yanıt süresi ^b [medyan (%95 GA)] ay	24,7 (15,2-45,3)
Progresyonsuz sağkalım ^b [medyan (%95 GA)] ay	19,3 (15,2-39,1)
GS ^b [medyan (%95 GA)] ay	51,4 (29,3 - NR)

Kısaltmalar: GA=güven aralığı; N/n=hasta sayısı; NR=ulaşılmadı; GS= genel sağkalım

Genel Sağkalım, yaklaşık 63 aylık bir medyan takip süresine dayanmaktadır.

a. Veri kesim tarihi 30 Haziran 2018

b. Kaplan Meier metodu kullanılarak tahmin edilmiştir.

Adenokarsinom-dışı histoloji

Daha önceden tedavi almamış 21 ve daha önceden tedavi almamış ilerlemiş ALK pozitif KHDAK tanılı 12 hasta adenokarsinom dışı histoloji 1014 ve 1007 radomize faz 3 çalışmalarına dahil edilmiştir. Bu alt grup, güvenilir bir sonuç resmetmek için küçüktür. Karşılaştırma ajanı olarak pemetreksat bazlı rejim uygulandığından 1007 çalışmasında krizotinib kolunda küçük hücreli karsinomlu hiçbir hasta randomize edilmemiş ve 1014 çalışmasında küçük hücreli karsinomlu hiçbir hasta dahil edilmemiştir.

1005 çalışmasında daha önce tedavi almış adenokarsinom dışı histolojide KHDAK (22 tanesi küçük hücreli dışı karsinom) tanılı ve yanıtın değerlendirilebildiği 45 hastanın bilgisi mevcuttur. Bu hastaların 20'sinde %44 OYO ve küçük hücreli karsinomlu KHDAK'lı 22 hastanın 9'unda %41 OYO'ya karşılık gelen kısmı yanıt gözlenmiştir. Her ikisi de çalışma 1005'de bildirilen OYO (%54)'den düşüktür.

Krizotinib ile tekrar tedavi

Daha önceki basamaklarda krizotinib alan hastalarda tekrar krizotinib kullanılması ile ilgili güvenilirlik ve etkililik verileri bulunmamaktadır.

Yaşlı popülasyon

Randomize Faz 3 Çalışma 1014'de XALKORİ ile tedavi gören 171 ALK-pozitif KHDAK hastasından 22'si (%13) 65 yaş ve üstüdür. Kemoterapi kolundan geçmiş ve krizotinib ile tedavi gören 109 ALK-pozitif KHDAK hastasından 26 tanesi (%24) 65 yaş ve üstüdür. Faz 3 çalışma 1007'de krizotinib ile tedavi gören 172 ALK-pozitif KHDAK hastasından 27 tanesi (%16) 65 yaşında veya üzerindedir. Çalışma 1001 ve 1005'deki 154 ve 1.063 ALK pozitif KHDAK hastasının olduğu tek kollu çalışmalarda sırasıyla 22 (%14) ve 173 (%16) tanesi 65 yaşında veya üzerindedir. ALK-pozitif KHDAK'lı hastalarda ödem ve kabızlık dışındaki yan etkilerin görülme sıklığı 65 yaş altındaki hastalar ile 65 yaş ve üstündeki hastalarda genellikle benzerdir. Krizotinib ile tedavi gören 65 yaş ve üstündeki hastaların katıldığı 1014 çalışmasında ödem ve kabızlık daha sık ($\geq$ %15'lik bir fark) bildirilmiştir. Randomize Faz 3 1014 ve 1007 çalışmalarında krizotinib kolundaki ve tek kollu 1005 çalışmasındaki hiçbir

hasta 85 yaşının üstünde değildir. Tek kollu 1001 çalışmasında ALK-pozitif 154 hastadan sadece 1 tanesi 85 yaşından büyüktür (bkz. bölüm 4.2 & 5.2). ROS1-pozitif KHDAK hastalarda yapılan tek kollu 1001 çalışmasındaki 53 tanesinden 15 tanesi (%28) 65 yaş veya üstündedir. Çalışma 1001’de 85 yaş üstü hasta bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı (EMA) KHDAK’lı tüm pediyatrik alt gruplarda XALKORİ ile yapılan klinik çalışma sonuçlarını sunma zorunluluğundan vazgeçmiştir (pediyatrik kullanım hakkında bilgi için bkz. bölüm 4.2).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

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 edilmiştir. Tek doz 250 mg krizotinib uygulanmasının ardından mutlak biyoyararlanım %43 olarak belirlenmiştir.

Sağlıklı gönüllülere 250 mg tek doz verildiğinde yüksek yağlı bir öğün, EAA_{inf} ve C_{maks} değerlerini yaklaşık %14 azaltmıştır. XALKORİ yiyeceklerle birlikte veya yiyeceklerden bağımsız olarak uygulanabilir (bkz. bölüm 4.2).

Dağılım:

50 mg dozun intravenöz uygulanmasından sonra krizotinibin geometrik ortalama dağılım hacmi (V_{ss}) 1.772 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.

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 CYP2B6 ve CYP3A’nın zamana bağımlı bir inhibitörü olduğunu göstermiştir (bkz. bölüm 4.5).

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

In vitro çalışmalar, krizotinibin zayıf bir UGT1A1 ve UGT2B7 inhibitörü olduğunu (bkz. bölüm 4.5), ancak UGT1A4, UGT1A6 veya UGT1A9 substratları olan tıbbi ürünlerin metabolizmalarının krizotinib tarafından inhibe edilmesi ve bunun sonucunda klinik ilaç-ilac etkileşimlerinin ortaya çıkmasının olası olmadığını göstermiştir.

İnsan hepatositlerinde yapılan *in vitro* çalışmalar, CYP1A2 substratları olan ilaçların metabolizmalarının krizotinib tarafından indüklenmesi sonucu klinik ilaç-ilaç etkileşimleri oluşmasının olası olmadığını 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 durum:

Günde iki kez 200-300 mg doz aralığında kararlı durumda gözlenen minimum konsantrasyon (C_{min}) ve EAA doz orantısallıktan daha yüksek bir şekilde artmıştır.

Taşıyıcıların substratlarıyla eş zamanlı uygulanması:

Krizotinib *in vitro* olarak P-glikoprotein (P-gp) inhibitörüdür. Bu nedenle, krizotinibin P-gp substratları olan tıbbi ürünler ile eşzamanlı kullanıldığında krizotinibin, bu ilaçların plazma konsantrasyonlarını artırma potansiyeli bulunabilir (bkz. bölüm 4.5).

Krizotinib, *in vitro* olarak OCT1 ve OCT2 inhibitörüdür. Bu nedenle OCT1 veya OCT2 substratları tıbbi ürünler ile eşzamanlı kullanıldığında krizotinibin, bu tıbbi ürünlerin plazma konsantrasyonlarını artırma potansiyeli bulunabilir (bkz. bölüm 4.5).

In vitro şartlarda, klinik olarak anlamlı terapötik konsantrasyonlarda krizotinib, insan hepatik alım taşıyıcı proteinleri OATP1B1 veya OATP1B3'ü veya renal alım taşıyıcı proteinleri OAT1 veya OAT3'ü inhibe etmemiştir. Bu nedenle, bu taşıyıcı substratlarının hepatik veya renal alımının krizotinib aracılı inhibisyonu sonucu klinik ilaç-ilaç etkileşimleri oluşması olası değildir.

Diğer taşıyıcı proteinlere etkiler

In vitro şartlarda, klinik olarak anlamlı konsantrasyonlarda krizotinib safra tuzu salınım pompasının (BSEP) bir inhibitörü değildir.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Karaciğer Yetmezliği:

Krizotinib yaygın olarak karaciğerde metabolize edilir. NCI sınıflandırmasına göre hafif (ya $AST > \text{normalin üst sınırı (NÜS)}$ ve toplam bilirubin $\leq NÜS$ ya da herhangi bir AST ve toplam bilirubin $> NÜS$ ancak $\leq 1,5 \times NÜS$), orta (herhangi bir AST ve toplam bilirubin $> 1,5 \times NÜS$ ve $\leq 3 \times NÜS$) veya şiddetli (herhangi bir AST ve toplam bilirubin $> 3 \times NÜS$) karaciğer yetmezliği olan ya da hafif veya orta karaciğer yetmezliği için kontrol grubu olarak eşleştirilmiş normal (AST ve toplam bilirubin $\leq NÜS$) karaciğer fonksiyonları olan hastalar açık etiketli, randomize olmayan bir klinik çalışmaya (Çalışma 1012) dahil edilmiştir.

Günde iki kez krizotinib dozlamasını takiben; hafif karaciğer yetmezliği olan hastalar ($N=10$) kararlı durumda normal karaciğer fonksiyonu olan hastalara ($N=8$) benzer sistemik krizotinib maruziyeti göstermiştir (kararlı durumda günlük maruziyette plazma konsantrasyon-zaman eğrisi altındaki alan ($EAA_{günlük}$) ve C_{maks} için geometrik ortalama oranları sırasıyla %91,1 ve %91,2). Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalar için başlangıç dozu ayarlanması önerilmemektedir.

Günde iki kez 200 mg krizotinib dozunu takiben, orta derecedeki karaciğer yetmezliği (N = 8) olan hastalar, aynı doz seviyesinde normal hepatik fonksiyonu (N = 9) olan hastalara kıyasla $EAA_{günlük}$ ve C_{maks} için geometrik ortalama oranları sırasıyla %150 ve %144 olacak şekilde daha yüksek sistemik krizotinib maruziyeti gösterdi. Ancak, günde iki kez 200 mg dozunun, orta karaciğer yetmezliği olan hastalardaki sistemik krizotinib maruziyeti, normal karaciğer fonksiyonlu hastalarda günde iki kez 250 mg dozunda görülen ile karşılaştırılabilir seviyeydi ($EAA_{günlük}$ ve C_{maks} için geometrik ortalama oranları sırasıyla %114 ve %109).

Günde bir kez 250 mg dozunda krizotinib alan şiddetli karaciğer yetmezliği (N=6) olan hastalarda, sistemik krizotinib maruziyet parametreleri $EAA_{günlük}$ ve C_{maks} ; günde iki kez 250 mg'lık bir doz alan normal karaciğer fonksiyonlarına sahip hastalara kıyasla sırasıyla yaklaşık %64,7 ve %72,6 olmuştur.

Orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalara krizotinib uygulanırken, krizotinib dozunun ayarlanması önerilir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

Böbrek Yetmezliği:

Hafif ($60 \leq CL_{cr} < 90$ mL/dakika) ve orta ($30 \leq CL_{cr} < 60$ mL/dakika) böbrek yetmezliği olan hastalar tek kollu 1001 ve 1005 çalışmalarına dahil edilmiştir. CL_{cr} eşik değeri ile ölçülen böbrek fonksiyonlarının, krizotinib kararlı durum plato konsantrasyonuna ($C_{plato\ kd}$) etkisi değerlendirilmiştir. Çalışma 1001'de, hafif (N=35) ve orta (N=8) böbrek yetmezliği hastalarının, $C_{plato\ kd}$ düzenlenmiş geometrik ortalaması, böbrek fonksiyonları normal olan hastalara göre sırasıyla %5,1 ve %11 yüksek çıkmıştır. Çalışma 1005'de ise hafif (N=191) ve orta (N=65) böbrek yetmezliği hastalarının, $C_{plato\ kd}$ düzenlenmiş geometrik ortalaması, böbrek fonksiyonları normal olan hastalara göre sırasıyla %9,1 ve %15 yüksektir. Ayrıca çalışma 1001, 1005 ve 1007'den elde edilen verileri kullanan popülasyon farmakokinetik analizi, CL_{cr} değerinin krizotinibin farmakokinetiği üzerine klinik olarak anlamlı bir etkisinin olmadığını göstermiştir. Krizotinib maruziyetindeki düşük seviyedeki maruziyet artışı nedeni ile (%5-15), hafif ve orta düzeyde karaciğer yetmezliği olan hastalarda başlangıç dozu için herhangi bir ayarlama önerilmemektedir.

250 mg tek doz krizotinib alımını takiben, peritoneal diyaliz veya hemodiyaliz gerektirmeyen ileri seviye böbrek yetmezliği hastalarında ileri seviye böbrek yetmezliği ($CL_{cr} < 30$ mL/dakika) olan hastalarda normal hastalara kıyasla, krizotinibin EAA_{inf} ve C_{maks} değeri sırasıyla %79 ve %34 artmıştır. Peritoneal diyaliz veya hemodiyaliz gerektirmeyen ileri seviye böbrek yetmezliği hastalarında krizotinibin dozunun ayarlanması önerilmektedir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

Yaş:

Çalışma 1001, 1005 ve 1007 bilgilerinden elde edilen popülasyon farmakokinetiği analizine göre, yaşın, krizotinibin farmakokinetiği üzerine herhangi bir etkisi bulunmamaktadır (bkz. bölüm 4.2 ve 5.1).

Vücut ağırlığı ve cinsiyet:

Çalışma 1001, 1005 ve 1007 bilgilerinden elde edilen popülasyon farmakokinetiği analizine göre, vücut ağırlığı veya cinsiyetin krizotinibin farmakokinetiği üzerine klinik olarak anlamlı bir etkisi bulunmamaktadır.

Etnik Köken:

1001, 1005 ve 1007'den elde edilen popülasyon farmakokinetik analiz verilerine göre, Asyalı hastalarda (n= 523) kararlı durumda beklenen plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altında

kalan alan (EAA_{kd}), Asyalı olmayan hastalara (n=691) kıyasla %23-37 daha yüksek olmuştur.

ALK-pozitif KHDAK tanılı hastalarda (N=1.669) yapılan çalışmalarda Asyalı hastalarda (N=753), Asyalı olmayanlara (N=916) göre, transaminaz artışı, iştah azalması, nötropeni ve lökopeni $\geq$ %10'luk mutlak fark ile bildirilmiştir. $\geq$ %15'lik mutlak fark olan bir yan etki bildirilmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:

Bu grup hastalar için sınırlı bilgi bulunmaktadır (bkz. bölüm 4.2, 5.1). Çalışma 1001, 1005 ve 1007 bilgilerinden elde edilen popülasyon farmakokinetiği analizine göre, yaşın, krizotinibin farmakokinetiği üzerine herhangi bir etkisi bulunmamaktadır.

Kardiyak Elektrofizyoloji:

Krizotinibin QT aralığı uzama potansiyeli, günde iki kez 250 mg XALKORİ alan ALK pozitif veya ROS1 pozitif KHDAK'li 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; hastalarda seri EKG'nin etkisini değerlendirmek için tek dozun ardından 1.619 hastanın otuz dördünde (%2,1) 500 msn ve daha uzun QTcF (Fridericia yöntemine göre düzeltilmiş QT) belirlenmiş ve başlangıç düzeyi belirlendikten sonra en az 1 EKG değerlendirmesi olan 1585 hastanın 79'unda (%5) QTcF'sinden başlangıca göre 60 msn ve daha yüksek artış olmuştur (bkz. bölüm 4.4).

Günde 2 kere 250 mg krizotinib alan 52 ALK pozitif KHDAK hastada kör manuel EKG ölçümleri kullanılan tek kollu bir EKG alt çalışması yapılmıştır. 11 hastada (%21) başlangıç değerinden QTcF $\geq$ 30 - < 60 msn ve 1 hastada (%2) başlangıç değerinden QTcF $\geq$ 60 msn yükselme görülmüştür. Hiçbir hastada maksimum QTcF $\geq$ 480 msn görülmemiştir. Merkezi eğilim analizleri 2. siklus 1. gününde QTcF başlangıç değerinden LS ortalama değişimi %90 GA üst limiti < 20msn'idi.

Farmakokinetik/farmakodinamik analiz, QTcF'de krizotinib plazma konsantrasyonu bağımlı artış olduğunu öne sürmüştür. Kalp hızındaki azalma (2. siklus 1. gününde 8 saatten sonra maksimum ortalama düşüş 17,8 atım/dakika'dır) krizonibin artan plazma konsantrasyonu ile ilişkili bulunmuştur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sıçan ve köpeklerde 3 aya kadar yapılan tekrarlanan doz toksisite çalışmalarında, etkilenen birincil hedef organlar, gastrointestinal (kusma, dışkı değişiklikleri, konjesyon), hematopoietik (kemik iliği hiposellüleritesi), kardiyovasküler (iyon kanal blokörlerinin karışması, kalp atımı ve kan basıncında düşüş, LVEDP, QRS ve PR zamanlarında uzama, miyokardiyal kontraktilitede azalma), üreme (testiküler pakiten spermatosit dejenerasyonu, over foliküllerinin tek hücreli nekrozu) sistemleri ile ilgili olmuştur. Bu belirtiler için advers etki görülmemeye düzeyi subterapötiktir veya insanlarda önerilen dozdaki EAA'nın 2,6 katıdır. Diğer yan etkiler karaciğer (karaciğer transaminazlarının yükselmesi), retinal fonksiyonlar üzerine etkiler ve korele toksisiteler olmaksızın çoklu organ fosfolipidozisi olasılığını içermektedir.

Krizotinib, bakteriyel ters mutasyon (Ames) tayininde *in vitro* mutajenik bulunmamıştır. 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

taayinlerinde anöjenik bulunmuştur. Sitotoksik konsantrasyonlarda, insan lenfositlerinde yapısal kromozomal anomalilerinde ufak bir artış gözlenmiştir. Anöjenisite için advers etki görölmeme düzeyi insanlarda önerilen dozdaki EAA'nın yaklaşık 1,8 katıdır.

Krizotinib ile karsinogenesisite çalışmaları yapılmamıştır.

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 fertilitayı bozma potansiyeli olduğu kabul edilmektedir. Erkek üreme sisteminde gözlenen bulgular; 28 gün boyunca 50 mg/kg/gün ve daha yüksek doz (insanlarda önerilen dozdaki EAA'nın yaklaşık 1,1 katı) verilen sıçanlarda testiküler dokulardaki pakiten spermatositlerinin dejenerasyonunu içermiştir. Dişi üreme sisteminde gözlenen bulgular; 3 gün boyunca 500 mg/kg/gün verilen bir sıçanda over foliküllerinin tek hücreli nekrozunu içermiştir.

Krizotinib, hamile sıçanlar veya tavşanlarda teratojenik etki göstermemiştir. Sıçanlarda ≥ 50 mg/kg/gün dozlarda (insanlarda önerilen dozdaki EAA'nın yaklaşık 0,4 katı) implantasyon sonrası kayıp artmıştır ve sıçan ve tavşanlarda sırasıyla 200 mg ve 60 mg/kg/gün (insanlarda önerilen dozlardaki EAA'nın yaklaşık 1,2 katı) dozlarında görölen fatal vücut ağırlığı azalması advers reaksiyon olarak değerlendirilmiştir.

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 3,3 katı), büyüyen uzun kemiklerde kemik oluşumunun azaldığı gözlenmiştir. Pediyatrik hastalar açısından potansiyel endişe uyandıran diğer toksisiteler jüvenil hayvanlarda değerlendirilmemiştir.

In vitro fototoksisite çalışma sonuçları, krizotinibin fototoksik potansiyelinin olabileceğini göstermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

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

6.2. Geçimsizlikler

Yeterli veri yoktur.

6.3. Raf ömrü

48 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

250 mg kapsüller PVC/Al blisterde ambalajlanmışlardır.

0 boyutunda, pembe opak kapak ve gövdesi olan, kapak üzerinde “Pfizer” ve gövde üzerinde “CRZ 250” 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 Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer PFE İlaçları A.Ş.

Esentepe Mah. Büyükdere Cad.

Levent 199 Blok No: 199 İç Kapı No: 106

Şişli / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI/NUMARALARI

135/88

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 03.04.2013

Ruhsat yenileme tarihi: 08.08.2018

10. KÜB’ün YENİLENME TARİHİ