



XALKORI®

Doporučení k léčbě

Přípravek XALKORI® je indikován k léčbě dospělých pacientů s již dříve léčeným pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) pozitivním na kinázu anaplastického lymfomu (ALK).^{*1}

* Crizotinib byl schválen postupem 'podmínečného schválení' Evropskou lékovou agenturou (EMA). Probíhají konfirmační randomizované klinické studie 3. fáze a jejich výsledky budou předloženy EMA, jakmile budou k dispozici.

Reference: 1. XALKORI® Souhrn údajů o přípravku 2013.



**K výběru pacientů pro léčbu přípravkem XALKORI®
je nezbytná přesná a ověřená analýza ALK.**

**STANDARDNÍ DÁVKOVACÍ REŽIM PŘÍPRAVKU XALKORI®
JE 250 MG UŽÍVANÝCH PERORÁLNĚ DVAKRÁT DENNĚ BEZ PŘERUŠENÍ¹**

RÁNO  **250 mg** **VEČER**  **250 mg**
2× denně

* Tobolky nejsou uvedeny ve skutečné velikosti.

ALK, anaplastic lymphoma kinase

Reference: 1. XALKORI® Souhrn údajů o přípravku 2013.

Nejčastější nežádoucí účinky přípravku XALKORI® byly mírné až středně závažné

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY U REGISTRAČNÍCH STUDIÍ S PŘÍPRAVKEM XALKORI®

HLÁŠENÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY ^a n (%)	ČETNOST ^b	(N = 386)	
		VŠECHNY STUPNĚ	STUPEŇ 3/4
Poruchy krevního a lymfatického systému			
Neutropenie	Velmi časté	39 (10)	26 (7)
Leukopenie	Časté	17 (4)	2 (<1)
Lymfopenie	Časté	9 (2)	8 (2)
Anémie	Časté	6 (2)	1 (<1)
Poruchy metabolismu a výživy			
Snížená chuť k jídlu	Velmi časté	73 (19)	0 (0)
Hypofosfatémie	Časté	10 (3)	6 (2)
Poruchy nervového systému			
Neuropatie ^c	Velmi časté	44 (11)	2 (<1)
Závrat	Velmi časté	59 (15)	0 (0)
Dysgeúsie	Velmi časté	51 (13)	0 (0)
Poruchy oka			
Poruchy vidění ^c	Velmi časté	225 (58)	1 (<1)
Srdční poruchy			
Bradykardie ^c	Časté	14 (4)	0 (0)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			
Pneumonitida	Časté	4 (1)	4 (1) ^d
Gastrointestinální poruchy			
Zvracení	Velmi časté	157 (41)	3 (<1)
Nauzea	Velmi časté	208 (54)	2 (<1)
Průjem	Velmi časté	160 (42)	2 (<1)
Zácpa	Velmi časté	111 (29)	0 (0)
Poruchy související s jícnem ^e	Časté	24 (6)	0 (0)
Dyspepsie	Časté	19 (5)	0 (0)
Poruchy kůže a podkožní tkáně			
Vyrážka	Časté	35 (9)	0 (0)
Poruchy ledvin a močových cest			
Ledvinová cysta ^f	Méně časté	2 (<1)	1 (<1)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			
Únava ^g	Velmi časté	86 (22)	6 (2)
Otoky ^g	Velmi časté	104 (27)	0 (0)
Výšetření			
Zvýšení alaninaminotransferázy	Velmi časté	53 (14)	20 (5)
Prodloužení QT na EKG	Časté	4 (1)	2 (<1)
Zvýšení aspartátaminotransferázy	Časté	38 (10)	7 (2)
Zvýšení alkalické fosfatázy v krvi	Časté	9 (2)	0 (0)

a Studie PROFILE 1001 využívala NCI CTCAE verzi 3.0, studie PROFILE 1005 využívala NCI CTCAE verzi 4.0.

b Na základě nejvyšší frekvence mezi studiemi

c Zahrnuje případy hlášené v rámci sdružených termínů: edém (edém, periferní edém), poruchy související s jícnem (gastroezofageální reflux, odynofagie, bolest jícnu, jícnový vřed, ezofagitida, refluxní ezofagitida), neuropatie (neuralgie, periferní neuropatie, parestézie, periferní motorická neuropatie, periferní senzomotorická neuropatie, smyslové poruchy), poruchy vidění (dvojitě vidění, fotopsie, rozmazané vidění, poruchy zraku, sklivcové vločky), bradykardie (bradykardie, sinusová bradykardie) a únava (astenii, únava).

d Zahrnuje jednu příhodu stupně 5.

e Zahrnuje soubor renálních cyst.

f CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Obecná terminologická kritéria NCI definující nežádoucí účinky; NCI, National Cancer Institute, Národní onkologický institut

- Účinky na zrak byly většinou stupně závažnosti 1.¹
- V případech, že poruchy vidění přetrvávají nebo se zhoršuje jejich závažnost, mělo by být zváženo oftalmologické vyšetření.¹
- Během léčby přípravkem XALKORI® došlo k výskytu lékem indukované hepatotoxicity s fatálním průběhem u méně než u 1 % pacientů v klinických studiích.¹
- Přípravek XALKORI® byl dáván do souvislosti se závažnou, život ohrožující nebo fatální pneumonitidou u 1 % pacientů napříč studiemi PROFILE 1001 a PROFILE 1005. Všechny tyto případy se objevily během 2 měsíců po zahájení léčby.¹
- Pro další informace si prosím přečtěte Souhrn údajů o přípravku XALKORI®.

Reference: 1. XALKORI® Souhrn údajů o přípravku 2013.

NOVINKA
XALKORI
CRIZOTINIB



Zvládání nežádoucích účinků přípravku XALKORI®

Účinky na zrak

- Byly zaznamenány poruchy zraku včetně dipopie, fotopsie, rozmazaného vidění, poruch zraku a sklivcových vloček.
- Vyskytly se přibližně u 60 % pacientů zahrnutých do klinických studií, jejich závažnost byla většinou stupně 1 nebo 2 a nevedly k trvalému přerušení léčby.
- U většiny pacientů byly přechodné (trvání do 60 vteřin).

V případě, že poruchy vidění přetrvávají nebo se zhoršuje jejich závažnost, by mělo být zváženo oftalmologické vyšetření.¹

Pacientům, u kterých se poruchy vidění objevily, by měla být doporučena zvýšená opatrnost při řízení a obsluze strojů.¹

Pacienti by měli být upozorněni na riziko poruch zraku a měli by být informováni, jaké příznaky a známky sledovat a jaká opatření podniknout.

Zvládání nežádoucích účinků přípravku XALKORI®

Zvýšení transamináz

- Lékem indukovaná hepatotoxicita s fatálním průběhem se objevila u < 1 % pacientů užívajících přípravek XALKORI® v klinických studiích.¹
- Současná zvýšení ALT > 3× ULN a celkový bilirubin > 2× ULN bez zvýšení alkalické fosfatázy byla pozorována u < 1 % pacientů v klinických studiích.
- Zvýšení ALT na stupeň 3 nebo 4 byla pozorována u 6 % pacientů ve studii PROFILE 1001 a u 8 % pacientů ve studii PROFILE 1005. Zvýšení na stupeň 3 a 4 byla obecně asymptomatická a reversibilní po přerušení dávkování. Pacienti obvykle pokračovali v léčbě s nižší dávkou bez rekurence.
- Zvýšení transamináz se obvykle objevilo během prvních 2 měsíců po zahájení léčby. Přípravek XALKORI® by neměli užívat pacienti se závažnou poruchou jater.

Testy funkce jater včetně stanovení ALT, AST a celkového bilirubinu by měly být prováděny dvakrát měsíčně během prvních 2 měsíců léčby a poté jednou měsíčně a dle klinické potřeby, přičemž v případě zvýšení stupně 2, 3 nebo 4 by se testování mělo opakovat častěji.¹

ÚPRAVA DÁVKY PŘI ZJIŠTĚNÍ ZVÝŠENÝCH TRANSAMINÁZ¹

Stupeň 3 nebo 4 zvýšení alaninaminotransferázy (ALT) nebo aspartátaminotransferázy (AST) se stupněm E 1 celkového bilirubinu

- Pozastavit, dokud nedojde ke zmírnění na stupeň E 1 nebo na výchozí stav, poté pokračovat s dávkou 200 mg dvakrát denně*

Stupeň 2, 3 nebo 4 zvýšení ALT nebo AST se současným stupněm 2, 3 nebo 4 celkového zvýšení bilirubinu (v nepřítomnosti cholestázy nebo hemolýzy)

- Trvale vysadit

* V případě opětovného objevení pozastavit, dokud nedojde ke zmírnění na stupeň 1, pak pokračovat v dávce 250 mg jednou denně. Trvale vysadit v případě dalšího objevení příznaků stupně 3 nebo 4.

ALT, alaninaminotransferáza; AST, aspartátaminotransferáza

Reference: 1. XALKORI® Souhrn údajů o přípravku 2013.

NOVINKA
XALKORI
CRIZOTINIB



Zvládání nežádoucích účinků přípravku XALKORI®

Hematologické laboratorní abnormality

- U některých pacientů užívajících přípravek XALKORI® v registračních studiích byla zaznamenána hematologická toxicita stupně 3 nebo 4¹

Kompletní krevní obraz včetně diferenciálního počtu bílých krvinek by měl být sledován dle klinické potřeby, s častějším opakováním testování v případě, že jsou pozorovány abnormality stupně 3 nebo 4, nebo pokud se objeví horečka či infekce.¹

ÚPRAVA DÁVKY PŘI ZJIŠTĚNÍ HEMATOLOGICKÝCH LABORATORNÍCH ABNORMALIT^{†1}

Stupeň 3	► Pozastavit, dokud nedojde ke zmírnění na stupeň E 2, poté pokračovat ve stejném dávkování
Stupeň 4	► Pozastavit, dokud nedojde ke zmírnění na stupeň E 2, poté pokračovat v dávkování 200 mg dvakrát denně ► V případě rekurence pozastavit, dokud nedojde ke zmírnění na stupeň E 2, poté pokračovat v dávkování 250 mg jednou denně ► Trvale vysadit v případě dalšího objevení příznaků stupně 4.

*Související s léčbou: nelze přičítat progresi NSCLC, jiného plicního onemocnění, infekci nebo účinku záření.

[†] S výjimkou lymfopenie

NSCLC, non-small cell lung cancer – nemalobuněčný karcinom plic

Reference: 1. XALKORI® Souhrn údajů o přípravku 2013.

Zvládání nežádoucích účinků přípravku XALKORI®

Prodloužení QT intervalu

- Bylo pozorováno prodloužení QTc intervalu, které může vést ke zvýšenému riziku ventrikulární tachykardie (např. Torsades de Pointes) nebo náhlé smrti.
- Riziko prodloužení QTc intervalu může být zvýšené u pacientů, kteří současně užívají antiarytmika, a u pacientů s významným preexistujícím srdečním onemocněním, bradykardií nebo porušenou rovnováhou elektrolytů (např. druhotně k průjmům nebo zvracení).

ÚPRAVA DÁVKY PŘI ZJIŠTĚNÍ PRODLOUŽENÍ QT INTERVALU¹

Stupeň 3	► Pozastavit, dokud nedojde ke zmírnění na stupeň E 1, poté pokračovat v dávkování 200 mg dvakrát denně V případě rekurence pozastavit, dokud nedojde ke zmírnění na stupeň E 1, poté pokračovat v dávkování 250 mg jednou denně Trvale vysadit v případě dalšího objevení příznaků stupně 3 nebo 4
Stupeň 4	► Trvale vysadit

Přípravek XALKORI® by měl být s opatrností podáván pacientům, kteří mají v anamnéze nebo mají predispozici k prodlužování QTc intervalu, nebo kteří užívají léky, o nichž je známo, že prodlužují QT interval.¹

Při podávání přípravku XALKORI® těmto pacientům je vhodné zvážit pravidelné monitorování EKG a elektrolytů.¹

Úpravy dávky

- Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti může být nezbytné přerušit dávkování a/nebo snížit dávku.
- Pokyny pro snížení dávky z důvodu hematologické toxicity a nehematologické toxicity si prosím přečtěte v Souhrnu údajů o přípravku.¹

QTc, Q-T korigovaný

Reference: 1. XALKORI® Souhrn údajů o přípravku 2013.





Současné podávání přípravku XALKORI® s jinými léčivými přípravky

Látky, které mohou snižovat plazmatické koncentrace přípravku XALKORI®

- Současné podávání přípravku XALKORI® se silnými induktory CYP3A může snižovat plazmatické koncentrace přípravku XALKORI®.¹

Je třeba se vyhnout současnému podávání se silnými induktory CYP3A, včetně, ovšem nikoliv pouze, karbamazepinu, fenobarbitalu, fenytoinu, rifabutinu, rifampicinu a třezalky tečkované.¹

Látky, které mohou zvyšovat plazmatické koncentrace přípravku XALKORI®

- Současné podávání přípravku XALKORI® se silnými inhibitory CYP3A může zvýšit plazmatické koncentrace přípravku XALKORI®.¹

Je třeba se proto vyhnout současnému užívání silných inhibitorů CYP3A (některé inhibitory proteáz jako atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, sachinavir a některé antimykotické azoly jako itrakonazol, ketokonazol a vorikonazol, některé makrolidy jako klarithromycin, teliithromycin a troleandomycin).¹

Je nutné se vyhnout konzumaci grapefruitu nebo grapefruitové šťávy.¹

CYP3A, cytochrom P4503A

Reference: 1. XALKORI® Souhrn údajů o přípravku 2013.

Současné podávání přípravku XALKORI® s jinými léčivými přípravky

Látky, jejichž plazmatické koncentrace mohou být ovlivněny přípravkem XALKORI®

- Přípravek XALKORI® je středně silný inhibitor CYP3A.¹

Je proto třeba se vyhnout současnému užívání přípravku XALKORI® a substrátů CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem, včetně, ovšem nikoliv pouze, alfentanilu, cisapridu, cyclosporinu, derivátů ergotaminu, fentanyl, pimozidu, chinidinu, sirolimu a takrolimu.

Pokud je tato kombinace nutná, mělo by být prováděno pečlivé klinické sledování.

- Přípravek XALKORI® může indukovat PXR-regulované enzymy.^{*1}

Opatrnost je proto nutná při podávání přípravku XALKORI® v kombinaci s léčivými přípravky, které jsou přednostně metabolizovány těmito enzymy. Účinnost současně podávaných perorálních kontraceptiv může být změněna.

- Přípravek XALKORI® může být inhibitorem P-gp v terapeutických koncentracích.^{*1}

Podávání přípravku XALKORI® s léčivými přípravky, které jsou substráty P-glykoproteinu (např. digoxin, dabigatran, kolchicin, pravastatin), může zvýšit jejich terapeutický účinek a nežádoucí účinky.

^{*}In vitro data

CYP3A, cytochrom P4503A; P-gp, permeabilní glycoprotein; PXR, pregnance X receptor

Reference: 1. XALKORI® Souhrn údajů o přípravku 2013.

NOVINKA
XALKORI
CRIZOTINIB



Doporučení pro úpravu dávky

DOPORUČENÉ DÁVKOVÁNÍ¹

**250 mg
2× denně**

RÁNO * VEČER *

Standardní dávka: 500 mg/den¹

**200 mg
2× denně**

RÁNO * VEČER *

Je-li nutno dávku snížit: 400 mg/den¹

**250 mg
1× denně**

Je-li nutno dávku ještě snížit: 250 mg/den¹

Na základě
individuální
bezpečnosti
a snášenlivosti
může být nezbytná
změna
dávkování.¹

* Tobolky nejsou vyobrazeny
ve skutečné velikosti

Reference: 1. XALKORI® Souhrn údajů o přípravku 2013.

Zkrácená informace o léčivém přípravku XALKORI®

Zkrácená informace o přípravku. XALKORI 200 mg, 250 mg tvrdá tobolka

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz SPC bod 4.8.

Léčivá látka: Crizotinibum 200 mg nebo 250 mg v jedné tobolce. **Indikace:** Léčba dospělých pacientů s již dříve léčeným pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) pozitivním na kinázu anaplastického lymfomu (ALK). **Dávkování a způsob podávání:** Nezbytná přesná a ověřená analýza ALK, hodnocení by měly provádět laboratoře s prokázanou zkušeností v používání specifické technologie. Doporučená dávka 250 mg 2x denně, lze snížit na 200 mg 2x denně nebo na 250 mg 1x denně. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivo nebo pomocné látky, závažná porucha funkce jater. **Zvláštní upozornění:** Hlášena hepatotoxicita, hlášená pneumonitida, prodloužení QT intervalu, účinky na zrak, možné lékové interakce se silnými inhibitory/induktory CYP3A a substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem, omezené údaje u pacientů nad 65 let. **Interakce:** Se silnými inhibitory/induktory CYP3A a substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem, se substráty P-glykoproteinu, se substráty UGTs. Crizotinib může indukovat pregnan X receptor (PXR)-regulované enzymy. Opatrnost při podání s léky prodlužující QT interval. **Těhotenství a kojení:** Studie neprováděny, možné riziko pro plod, nedoporučeno. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Minimální. **Nežádoucí účinky:** Nejčastější jakéhokoliv stupně: poruchy zraku, nauzea, průjem, zvracení, otoky, zácpa a únava. **Předávkování:** Není znám žádný případ. **Uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky. **Balení:** 10 tvrdých tobolek v PVC blistru s folií. 60 tvrdých tobolek v HDPE lahvičce. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Pfizer Ltd, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/12/777/001-006. **Datum poslední revize textu:** 25.4.2013. **Výdej léčivého přípravku** je vázán na lékařský předpis. **Přípravek není dosud hrazen** z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se, prosím, seznámte s úplnou informací o přípravku.

Pfizer, spol. s r.o., Stroupežnického 17, 150 00 Praha 5
telefon: +420 283 004 111, fax: +420 251 610 270, www.pfizer.cz

Pfizer Oncology

Platná verze SPC přípravku Xalkori bude předána zároveň s touto brožurou.

NOVINKA
XALKORI
CRIZOTINIB



XLU-2018.01.00