

Forkortet produktinformation for Xalkori® (crizotinib)

Hårde kapsler 200 mg og 250 mg.

Indikationer: Som monoterapi til: 1. linje behandling af voksne med anaplastisk lymfomkinase-positiv (ALK-positiv) fremskreden ikke-småcellet lungecancer (NSCLC). Behandling af voksne med tidligere behandlet ALK-positiv fremskreden NSCLC. Behandling af voksne med ROS1-positiv fremskreden NSCLC. Behandling af pædiatriske patienter (i alderen ≥ 1 til <18 år) med recidiverende eller refraktært systemisk anaplastisk lymfomkinase-positiv (ALK-positiv) storcellet lymfom (ALCL). Behandling af pædiatriske patienter (i alderen ≥ 1 til <18 år) med recidiverende eller refraktært anaplastisk lymfomkinase-positiv (ALK-positiv) inoperabel inflammatorisk myofibroblasttumor (IMT). **Dosering*:** En præcis og valideret test for enten ALK eller ROS1 er vigtig for selektion af patienter. ALK-positiv, NSCLC-, ROS1-positiv NSCLC-, ALK-positiv ALCL- eller ALK-positiv IMT-status skal konstateres inden behandling indledes. Vurderingen bør udføres af laboratorier med tilstrækkelig kompetence inden for den anvendte analyse. Voksne patienter med ALK-positiv eller ROS1-positiv fremskreden NSCLC: 250 mg 2 gange dagligt indtaget kontinuerligt. Pædiatriske patienter med ALK-positiv ALCL eller ALK-positiv IMT: Den anbefalede startdosis er baseret på legemsoverfladeareal (BSA). 280 mg/m² oralt 2 gange dagligt indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. BSA: 1,34 – 1,51 m²: 400 mg 2 gange dagligt, BSA: 1,52 – 1,69 m²: 450 mg 2 gange dagligt, BSA: $\geq 1,70$ m² 500 mg 2 gange dagligt. Dosis for BSA $<1,34$ m² skal granulat i kapsler til åbning anvendes. Granulat i kapsler markedsføres ikke i DK.

Den pædiatriske patient skal være i stand til at synke kapslerne hele inden ordination. En voksen skal føre tilsyn ved administration til en pædiatrisk patient. Dosisjustering: Det kan være nødvendigt at pausere eller reducere dosis ud fra individuel sikkerhed og tolerance. Voksne patienter: Dosis kan nedsættes til 200 mg 2 gange dagligt. Ved behov for yderligere dosisnedsættelse, kan dosis justeres til 250 mg 1 gang dagligt. Permanent seponering, hvis 250 mg oralt 1 gang dagligt ikke tolereres. Anbefalet dosisreduktion for pædiatriske patienter med BSA $\geq 1,34$ m² ved 1. dosisreduktion: BSA: 1,34 – 1,69 m²: 250 mg 2 gange dagligt, BSA: $\geq 1,70$ m²: 400 mg 2 gange dagligt. Ved 2. dosisreduktion: BSA: 1,34 – 1,69 m²: 200 mg 2 gange dagligt, BSA: $\geq 1,70$ m²: 250 mg 2 gange dagligt. Seponer permanent hos patienter, som ikke tolererer crizotinib efter 2 dosisreduktioner. Ved hæmatologisk og non-hæmatologisk toksicitet for voksne samt pædiatriske patienter henvises til det fulde produktresumé. Ældre: Justering af startdosis er ikke nødvendig. Nedsat leverfunktion: Forsigtighed ved nedsat leverfunktion. Voksne patienter: Startdosis bør justeres til 200 mg 2 gange daglig ved moderat nedsat leverfunktion, og ved svært nedsat leverfunktion bør startdosis justeres til 250 mg 1 gang daglig. Pædiatriske patienter: Startdosis bør justeres til den 1. dosisreduktion baseret på BSA ved moderat nedsat leverfunktion. Ved svært nedsat leverfunktion bør startdosis være den 2. dosisreduktion baseret på BSA. Nedsat nyrefunktion: Dosisjustering ikke nødvendigt ved let og moderat nedsat nyrefunktion. Voksne patienter: Startdosis bør justeres til 250 mg 1 gang daglig ved svært nedsat nyrefunktion ($\text{Cr}_{\text{cl}} < 30$ ml/min), som ikke kræver P-dialyse eller hæmodialyse. Pædiatriske patienter: startdosis bør justeres til den 2. dosisreduktion baseret på BSA ved svært nedsat nyrefunktion, som ikke er dialysekrævende. Dosis kan øges til den 1. dosisreduktion baseret på BSA og på den enkelte patients sikkerhed og tolerabilitet efter mindst 4 ugers behandling. Pædiatrisk population: Sikkerhed og virkning hos patienter med ALK-positiv eller ROS1-positiv NSCLC er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data om sikkerhed og virkning hos patienter under 3 år med ALK-positiv ALCL eller hos patienter under 2 år med ALK-positiv IMT. **Administration:** Oral anvendelse. Kan tages efter et måltid eller i fastende tilstand. Xalkori hårde kapsler skal synkes hele, fortrinsvis med vand, og de må ikke knuses, opløses eller åbnes. Grapefrugt/grapefrugtjuice bør undgås, da det kan øge plasmakoncentrationen af crizotinib. Perikon bør undgås, da det kan nedsætte plasmakoncentrationen af crizotinib. Glemmes en dosis, skal den tages så snart patienten kommer i tanke om det, medmindre der er under 6 timer til næste dosis. Pædiatriske patienter: Det anbefales at anvende antiemetika inden og under behandling for at forebygge kvalme og opkastning. Standard-antiemetika og -obstipantia anbefales til behandling af gastrointestinale toksiciteter. Undersøttende behandling såsom intravenøs eller oral hydrering, elektrolyttilskud og ernæringsstøtte anbefales som klinisk indiceret.

Kontraindikationer*: Overfølsomhed over for det aktive stof eller hjælpestofferne. **Særlige advarsler og forsigtighedsregler*:** Levertoksicitet: Levertoksicitet er set (herunder dødelige tilfælde). Samtidig stigning i ALAT til $> 3 \times$ øvre normalgrænse (ULN) og total bilirubin $> 2 \times$ ULN uden stigning i alkalisk fosfatase er set hos $< 1\%$. Der er set grad 3 og 4 ALAT-stigninger på 6-8% i studier. Grad 3 og 4 stigninger er generelt reversible efter ophørt behandling. Aminotransferase stigninger opstår normalt indenfor de første 2 måneder. Leverfunktionsundersøgelse, herunder test for ALAT/ASAT og bilirubin, skal udføres hver uge de første 2 behandlingsmåneder og derefter 1 gang om måneden, og hvis klinisk nødvendigt med hyppigere undersøgelser ved grad 2, 3 eller 4 stigninger. Interstitiel lungesygdom (ILD)/pneumonitis: Alvorlig, livstruende og/eller dødelig ILD/pneumonitis kan opstå. Patienter med lungesymptommer der kan tyde på ILD

skal observeres. Behandlingen afbrydes ved mistanke om ILDPneumonitis. Andre mulige årsager til ILDPneumonitis skal udelukkes. Seponer permanent ved diagnosticeret behandlingsrelateret ILDPneumonitis. Forlængelse af QT-intervallet: Der er set QTc-forlængelse i kliniske studier, hvilket kan medføre øget risiko for ventrikulære takyarytmier eller pludselig død. Fordele og mulige risici skal overvejes før behandling indledes hos patienter med præeksisterende bradykardi, som tidligere har haft eller er disponeret for QTc forlængelse, som samtidig tager antiarytmika eller andre lægemidler, der kan forlænge QT intervallet, og hos patienter med relevant præeksisterende hjertesygdom og/eller elektrolytforstyrrelser. Xalkori skal administreres med forsigtighed hos disse patienter og periodisk monitorering af ekg, elektrolytter og nyrefunktion er påkrævet. Bradykardi: Symptomatisk bradykardi kan opstå, muligvis først efter flere ugers behandling. Undgå om muligt kombination med lægemidler der kan give bradykardi. Monitorer hjertefrekvens og blodtryk regelmæssigt. Hjertesvigt: Der er set alvorligt, livstruende og dødeligt hjertesvigt, og alle patienter skal derfor monitoreres for symptomer på hjertesvigt. Behandlingspause, dosisreduktion eller seponering bør overvejes hvis symptomer opstår. Neutropeni og leukopeni: I kliniske studier hos voksne blev grad 3 eller 4 neutropeni indberettet som meget almindelig og grad 3 eller 4 leukopeni som almindelig. Hos pædiatriske patienter blev febril neutropeni indberettet med hyppigheden almindelig hos én patient. Fuldstændig blodtælling inkl. differentialtælling bør foretages, når det er klinisk påkrævet. Gastrointestinal perforation: Forsigtighed udvises hos patienter med øget risiko. Udvikles perforation bør crizotinib seponeres. Informer patienten om tidlige tegn på perforation. Påvirkning af nyrerne: Stigning i creatinin og CrCl samt nyresvigt er set, herunder tilfælde med dødelig udgang. Det anbefales at monitorere nyrefunktionen, især ved kendte risikofaktorer. Dosis bør justeres ved svært nedsat nyrefunktion, som ikke kræver P- eller hæmodialyse. Påvirkning af synet: Synsforstyrrelser er set i studier. Ved nyligt opstået alvorligt synstab skal behandlingen seponeres. Data er utilstrækkelige til at karakterisere risikoen ved genoptagelse af behandlingen. Der bør foretages oftalmologisk undersøgelse ved vedvarende synsforstyrrelser, eller hvis disse progredierer. Pædiatriske patienter: oftalmologisk undersøgelse ved baseline foretages inden behandling påbegyndes. Det anbefales at gennemføre opfølgende oftalmologiske undersøgelser, inkl. Nethindeundersøgelse, senest 1 mdr efter påbegyndt behandling, hver 3. mdr herefter og ved nye synsrelaterede symptomer. Ved grad 2 synslidelser skal symptomerne monitoreres og indberettes til en øjenspecialist, og en dosisreduktion skal overvejes. Pauser behandling indtil udredning af enhver grad 3 eller 4 synslidelse. Seponer permanent ved grad 3 eller 4 alvorligt synstab, medmindre der identificeres en anden årsag. Fotosensitivitet: Der er set fotosensitivitet, patienterne skal rådgives om at undgå langvarig eksponering for sol, og om bryg af beskyttelse når de opgolder sig udendørs. Non-adenocarcinom histologi: Kun få tilgængelige data. Gastrointestinal toksicitet: Svære gastrointestinale toksiciteter ses hos pædiatriske patienter. Ved grad 3 kvalme, som varer i 3 dag, eller grad 3 eller 4 diarré eller opkastning anbefales det at pausere behandling indtil afhjælpning og herefter genoptage behandling ved næste lavere dosisniveau.

Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner*: Forsigtighed udvises ved symptomatisk bradykardi, synsforstyrrelser eller træthed. **Interaktioner***: Kan øge plasmakoncentrationen af crizotinib: Potente CYP3A-hæmmere bør undgås, da de forventes at øge plasmakoncentrationen. Der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration af crizotinib og moderate CYP3A-hæmmere. Interaktion med føde: Grapefrugt eller grapefrugtjuice skal undgås under behandling med crizotinib, da de kan øge plasmakoncentrationen. Kan nedsætte plasmakoncentrationen af crizotinib: Potente CYP3A-induktorer bør undgås. Virkningen af moderate induktorer er ikke entydigt klarlagt og bør derfor undgås. Lægemidler, hvis plasmakoncentration kan påvirkes af crizotinib: CYP3A-substrater med smalt terapeutisk indeks bør undgås. Hvis kombinationen er nødvendig, bør dette ske under tæt klinisk monitorering. *In vitro* data antyder, at crizotinib er en CYP2B6-hæmmer og dermed kan plasmakoncentrationen øges af samtidigt administrerede lægemidler, der metaboliseres af dette enzym. *In vitro* data antyder, at crizotinib kan inducere pregnan-X-receptor og konstitutiv androstanreceptor-regulerede enzymer. Der bør udvises forsigtighed, når crizotinib administreres samtidig med lægemidler, som metaboliseres af disse enzymer. Samtidig administreret oral kontraception kan være påvirket. *In vitro* data antyder, at crizotinib er en svag hæmmer af UGT1A1 og UGT2B7 og plasmakoncentrationen af lægemidler, der metaboliseres af disse enzymer, kan potentielt øges. *In vitro* data antyder, at crizotinib kan hæmme P-gp i tarmen. Derfor kan samtidig administration af crizotinib og lægemidler, som er substrat for P-gp, medføre øget virkning og øgede bivirkninger af disse lægemidler og tæt overvågning anbefales. Crizotinib hæmmer organisk kationstransporter 1 og 2 *in vitro*, og plasmakoncentrationen af lægemidler, der er substrater herfor, kan potentielt øges. Farmakodynamiske interaktioner: Forlænget QT-interval er set. Derfor bør co-administration med lægemidler, der kan forlænge QT-intervallet eller inducere Torsade de pointes overvejes nøje. QT-intervallet bør måles, når denne kombination anvendes. Bradykardi er set og forsigtighed bør udvises ved co-administration med lægemidler,

der også kan give bradykardi.. **Graviditet***: Må ikke anvendes under graviditet, medmindre moderens kliniske tilstand nødvendiggør behandling. Sikker kontraception bør anvendes under behandlingen og mindst 90 dage efter ophør af behandling. **Amning***: Bør ophøre. **Fertilitet***: Mænd og kvinders fertilitet kan påvirkes, og der bør søges rådgivning om fertilitetsbevarelse før behandling. **Bivirkninger***: Voksne patienter: Alvorligste: Hepatotoksicitet, ILD/pneumonitis, neutropeni og forlængelse af QTc intervallet. Meget almindelige: Neutropeni, anæmi, leukopeni, nedsat appetit, neuropati, smagsforstyrrelser, synsforstyrrelser, svimmelhed, bradykardi, opkastning, diarre, kvalme, obstipation, abdominalsmerter, forhøjede aminotransferaser, udslæt, ødemer, udtalt træthed. Almindelige: Hypofosfatæmi, hjertesvigt, forlænget QT-interval, synkope, interstitiel lungesygdom, dyspepsi, øsofagitis, forhøjet alkalisk fosfatase, nyrecyste, forhøjet kreatinin, nedsat testosteron. Ikke almindelige: Gastrointestinal perforation, leversvigt, akut nyresvigt, fotosensitivitet, forhøjet kreatin-fosfokinase i blodet. Pædiatriske patienter: Meget almindelige: Neutropeni, leukopeni, anæmi, trombocytopeni, hypofosfatæmi, nedsat appetit, neuropati, dysgeusi, synsforstyrrelser, bradykardi, svimmelhed, opkastning, diarré, kvalme, obstipation, dyspepsi, abdominalsmerter, forhøjede aminotransferaser, forhøjet alkalisk fosfatase, forhøjet blod-kreatinin, ødem, træthed. Almindelige: forlænget QT-interval, øsofagitis, udslæt. De samme bivirkninger som der ses hos voksne, bør tages i betragtning for pædiatriske patienter. **Overdosering***: Ingen specifik antidot, og behandling er generelt understøttende. **Markedsføringstilladelsen**: Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, Bruxelles, Belgien.

Lægemiddelform og styrke

Xalkori kapsler 200mg

Xalkori kapsler 250mg

Pakningsstørrelse

60 stk

60 stk

Dagsaktuel pris findes på www.medicinpriser.dk**Udlevering**: BEGR **Tilskud**: nej

De med * mærkede afsnit er omskrevet og/eller forkortet i forhold til det af EMA godkendte produktresumé dateret. Produktresuméet kan vederlagsfrit rekvireres hos Pfizer ApS, Lautrupvang 8, 2750 Ballerup, tlf. 44 20 11 00.

Xalkori ASmPC 12Sep2024

Hvis dette er et printet materiale, kan du opleve at pligteksten er opdateret efter materialet er trykt. Med denne QR kode har du altid adgang til den nyeste version.

URL: <https://www.pfi.sr/UnB>