



**Vodič za
sprovođenje
terapije**



Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Uputstva za prijavljivanje neželjenih reakcija dostupna su na www.calims.me

XALKORI® (krizotinib)

Vodič za sprovođenje terapije

Potrebno je da lekari koji propisuju lek XALKORI:

- Pregledaju ovaj Vodič za sprovođenje terapije i kompletne informacije o leku XALKORI
- Pregledaju Brošuru za pacijente i Karticu sa upozorenjima za pacijenta i objasne pacijentima koji će primati lek XALKORI njihovu ulogu i način upotrebe leka. Pacijentu je potrebno dati Brošuru za pacijente i Karticu sa upozorenjima za pacijenta pri svakom propisivanju leka.

Lek XALKORI je indikovano za prvu liniju terapije kod odraslih osoba sa ALK (anaplastična limfomska kinaza) pozitivnim, uznapredovalim nemikrocelularnim karcinomom pluća (NSCLC).

Lek XALKORI je indikovano za terapiju odraslih osoba sa prethodno lečenim, ALK (anaplastična limfomska kinaza) pozitivnim, uznapredovalim nemikrocelularnim karcinomom pluća (NSCLC).

Lek XALKORI je indikovano za terapiju odraslih osoba sa ROS1-pozitivnim, uznapredovalim nemikrocelularnim karcinomom pluća (NSCLC).¹

Referenca: 1. XALKORI Sažetak karakteristika lijeka. Mart 2018.

Datum pripreme: Oktobar 2018.

ALK-pozitivni ili ROS1-pozitivni NSCLC status treba utvrditi pre početka terapije lekom XALKORI. Za odabir pacijenata kod kojih se uvodi terapija lekom XALKORI neophodna je tačna i validirana metoda za određivanje ALK ili ROS1.

**STANDARDNI REŽIM DOZIRANJA ZA LEK XALKORI® JE 250 mg
ORALNO, DVA PUTA DNEVNO, KONTINUIRANO**

PREPODNE



POSLEPODNE



Standardna doza: 500 mg/dnevno¹

*Kapsula nije prikazana u stvarnoj veličini.

ALK = anaplastična limfomska kinaza; NSCLC = nemikrocelularni karcinom pluća

Referenca: 1. XALKORI Sažetak karakteristika lijeka. Mart 2018.

Prijavljivane neželjene reakcije na lek XALKORI

Podaci opisani u nastavku odražavaju neželjene reakcije na lek XALKORI kod 1669 pacijenata sa ALK-pozitivnim uznapredovalim NSCLC koji su učestvovali u dve randomizovane kliničke studije Faze 3 (PROFILE 1007 i PROFILE 1014) i dve kliničke studije sa po jednom grupom pacijenata (PROFILE 1005 i PROFILE 1001), i kod 53 pacijenta sa ROS1-pozitivnim uznapredovalim NSCLC koji su učestvovali u kliničkoj studiji sa jednom grupom pacijenata (PROFILE 1001), što je ukupno 1722 pacijenta.

Klasa sistema organa	Veoma česte ≥ 1/10	Česte ≥ 1/100 do < 1/10	Povremene ≥ 1/1000 do < 1/100
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Neutropenija ^a (22%) Anemija ^b (15%) Leukopenija ^c (15%)		
Poremećaji metabolizma i ishrane	Smanjenje apetita (30%)	Hipofosfatemija (6%)	
Poremećaji nervnog sistema	Neuropatija ^d (25%) Disgeuzija (21%)		
Poremećaji oka	Poremećaj vida ^e (63%)		
Kardiološki poremećaji	Vrtoglavica ^f (26%) Bradikardija ^g (13%)	Insuficijencija srca ^h (1%) Produženje QT intervala na EKG-u (4%) Sinkopa (3%)	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		Intersticijalna bolest pluća ⁱ (3%)	
Gastrointestinalni poremećaji	Povraćanje (51%) Dijareja (54%) Mučnina (57%) Konstipacija (43%) Bol u abdomenu ^j (21%)	Dispepsija (8%) Ezofagitis ^k (2%)	Gastrointestinalna perforacija ^l (<1%)
Hepatobilijarni poremećaji	Povišene vrednosti transaminaza ^m (32%)	Povišene vrednosti alkalne fosfataze u krvi (7%)	Insuficijencija jetre (<1%)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip (13%)		
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		Bubrežna cista ⁿ (3%) Povišene vrednosti kreatinina u krvi ^o (8%)	Akutna insuficijencija bubrega (<1%) Insuficijencija bubrega (<1%)
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Edem ^p (47%) Zamor (30%)		

Klasa sistema organa	Veoma česte ≥ 1/10	Česte ≥ 1/100 do < 1/10	Povremene ≥ 1/1000 do < 1/100
Ispitivanja		Snižene vrednosti testosterona u krvi ^q (2%)	

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

- ^a Neutropenija (febrilna neutropenija, neutropenija, smanjen broj neutrofila)
- ^b Anemija (anemija, smanjena koncentracija hemoglobina, hipohromna anemija)
- ^c Leukopenija (leukopenija, smanjenje broja belih krvnih zrnaca)
- ^d Neuropatija (osećaj peckanja, dizestezija, osećaj mravinjanja, poremećaji hoda, hiperestezija, hipoestezija, hipotonija, motorna disfunkcija, atrofija mišića, slabost mišića, neuralgija, neuritis, periferna neuropatija, neurotoksičnost, parestezije, periferna motorna neuropatija, periferna senzomotorna neuropatija, periferna senzorna neuropatija, paraliza peronealnog nerva, polineuropatija, senzorni poremećaji, osećaj peckanja na koži)
- ^e Poremećaj vida (diplopija, vid sa oreolom (haloi), fotofobija, fotopsija, zamućen vid, smanjena ostrina vida, vizuelna svetlina, oštećenje vida, vizuelna perseveracija, plutajuće čestice (floater) u staklastom telu)
- ^f Vrtoglavica (poremećaj ravnoteže, vrtoglavica, posturalna vrtoglavica, presinkopa)
- ^g Bradikardija (bradikardija, smanjenje pulsa, sinusna bradikardija)
- ^h Insuficijencija srca (srčana insuficijencija, kongestivna srčana insuficijencija, smanjenje ejskione frakcije, insuficijencija leve komore, plućni edem). U kliničkim ispitivanjima (N=1772), ukupno je 19 (1,1%) pacijenata lečenih krizotinibom imalo insuficijenciju srca bilo kog gradusa, od kojih je 8 (0,5%) pacijenata imalo insuficijenciju srca gradusa 3 ili 4, dok je kod 3 (0,2%) pacijenta došlo i do smrtnog ishoda.
- ⁱ Intersticijalna bolest pluća (akutni respiratorni distres sindrom, alveolitis, intersticijalna bolest pluća, pneumonitis)
- ^j Bol u abdomenu (nelagodnost u abdomenu, bol u abdomenu, bol u donjem delu abdomena, bol u gornjem delu abdomena, osetljivost abdomena)
- ^k Ezofagitis (ezofagitis, ezofagealni ulkus)
- ^l Gastrointestinalna perforacija (gastrointestinalna perforacija, intestinalna perforacija, perforacija debelog creva)
- ^m Povišene vrednosti transaminaza (povišene vrednosti alanin-aminotransferaze, povišene vrednosti aspartat-aminotransferaze, povišene vrednosti gama-glutamilttransferaze, povišene vrednosti enzima jetre, izmenjena funkcija jetre, izmenjeni rezultati testova funkcije jetre, povišene vrednosti transaminaza)
- ⁿ Bubrežna cista (bubrežni apscos, bubrežna cista, krvarenje iz bubrežne ciste, infekcija bubrežne ciste)
- ^o Povišene vrednosti kreatinina u krvi (povišene vrednosti kreatinina u krvi, smanjenje renalnog klirensa kreatinina)
- ^p Edem (edem lica, generalizovani edem, lokalni otok, lokalizovani edem, edem, periferni edem, periorbitalni edem)
- ^q Snižene vrednosti testosterona u krvi (smanjene vrednosti testosterona u krvi, hipogonadizam, sekundarni hipogonadizam)

Referenca: 1. XALKORI Sažetak karakteristika lijeka. Mart 2018.

Prijavljivane neželjene reakcije na lek XALKORI

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

Referenca: 1. XALKORI Sažetak karakteristika lijeka. Mart 2018.

Zbrinjavanje neželjenih reakcija na lek XALKORI

Hepatotoksičnost

- Lekom izazvana hepatotoksičnost sa smrtnim ishodom je nastupila kod manje od 0,1% pacijenata sa ili ALK-pozitivnim ili ROS1-pozitivnim uznapredovalim NSCLC (N=1722), koji su primali lek XALKORI u kliničkim studijama.¹
- Istovremeni porast vrednosti ALT i/ili AST ≥ 3 puta u odnosu na gornju granicu normale i ukupnog bilirubina ≥ 2 puta u odnosu na gornju granicu normale bez značajnog porasta vrednosti alkalne fosfataze (≤ 2 puta u odnosu na gornju granicu normale), zabeležen je kod manje od 1% pacijenata u kliničkim studijama.
- Povećanje vrednosti ALT i/ili AST gradusa 3 je zabeleženo kod 11%, a gradusa 4 kod 6% pacijenata.
- U kliničkoj studiji PROFILE 1014, povećanje vrednosti ALT ili AST na gradus 3 ili 4 primećeno je kod 15%, odnosno 8% pacijenata koji primaju krizotinib, nasuprot 2%, odnosno 1% pacijenata koji primaju hemioterapiju. U kliničkoj studiji PROFILE 1007, povećanje vrednosti ALT ili AST gradusa 3 ili 4 zabeleženo je kod 18% i kod 9% pacijenata koji su primali krizotinib, odnosno kod 5% i $< 1\%$ pacijenata koji su primali hemioterapiju.
- Do povećanja vrednosti transaminaza obično je dolazilo u prva dva meseca terapije. Povećanja vrednosti transaminaza na gradus 3 ili 4 obično su bila reverzibilna nakon prekida terapije. U kliničkim studijama sa krizotinibom kod pacijenata sa ili ALK-pozitivnim ili ROS1-pozitivnim uznapredovalim NSCLC (N=1722) do smanjenja doze usled povećanja vrednosti transaminaza došlo je kod 4% pacijenata, a kod 1% bila je potrebna trajna obustava terapije.
- Lek XALKORI se ne sme primenjivati kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre.

Analize parametara funkcije jetre koje obuhvataju transaminaze (ALT, AST) i ukupni bilirubin potrebno je sprovoditi jedanput nedeljno tokom prva 2 meseca terapije, a nakon toga jednom mesečno i kada je to klinički indikovano, osim kada se javi povećanje gradusa 2, 3 i 4 što zahteva učestalije praćenje.¹

Pacijente je potrebno nadzirati zbog hepatotoksičnosti. Lečenje lekom XALKORI je potrebno primenjivati s pažnjom kod pacijenata sa blagim i umerenim oštećenjem jetre. Lek XALKORI se ne sme primenjivati kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre.

Važno je informisati pacijente o rizicima od hepatotoksičnosti i informisati ih o simptomima i znacima na koje treba da obrate pažnju i o koracima koje treba preduzeti.

ALT = alanin-aminotransferaza; AST = aspartat-aminotransferaza

Referenca: 1. XALKORI Sažetak karakteristika lijeka. Mart 2018.

Zbrinjavanje neželjenih reakcija na lek XALKORI

PRILAGODAVANJE DOZE U SLUČAJU POVEĆANJA TRANSAMINAZA¹	
Porast ALT ili AST gradusa 3 ili 4 sa ukupnim bilirubinom gradusa ≤ 1	<ul style="list-style-type: none"> • Obustaviti do oporavka na gradus ≤ 1 ili početnog nivoa, potom nastaviti sa 250 mg jednom dnevno i povećati na 200 mg dva puta dnevno ukoliko je to klinički podnošljivo*
Porast ALT ili AST gradusa 2, 3 ili 4 sa istovremenim povećanjem ukupnog bilirubina gradusa 2, 3 ili 4 (u odsustvu holestaze ili hemolize)	<ul style="list-style-type: none"> • Trajno obustaviti primenu leka

*Neophodno je trajno obustaviti primenu leka XALKORI u slučaju ponovne pojave gradusa ≥ 3

Intersticijalna bolest pluća/pneumonitis

- Teška, životno ugrožavajuća i/ili fatalna intersticijalna bolest pluća/pneumonitis mogu se javiti kod pacijenata koji su lečeni lekom XALKORI. U kliničkim studijama kod pacijenata sa ili ALK-pozitivnim ili ROS1-pozitivnim uznapredovalim NSCLC (N=1722), 3% pacijenata koji su lečeni krizotinibom imalo je intersticijalnu bolest pluća bilo kog gradusa, uključujući 1% pacijenata koji su imali gradus 3 ili 4, a <1% pacijenata je imalo smrtni ishod. Prema proceni ALK-pozitivnih NSCLC pacijenata (N=1669) od strane nezavisnog komiteta (IRC), 20 (1,2%) pacijenata je imalo intersticijalnu bolest pluća/pneumonitis uključujući i 10 (<1%) pacijenata koji su doživeli smrtni ishod. Ovi slučajevi su se obično dešavali tokom 3 meseca od početka lečenja. Treba isključiti druge moguće uzroke intersticijalne bolesti pluća/pneumonitisa.
- Pacijente sa pulmonarnim simptomima koji ukazuju na intersticijalnu bolest pluća/pneumonitis treba pratiti. Lečenje lekom XALKORI se mora prekinuti ukoliko se sumnja na intersticijalnu bolest pluća/pneumonitis. Intersticijalna bolest pluća/pneumonitis koji su prouzrokovani lekom treba uzeti u obzir pri razmatranju diferencijalne dijagnoze kod pacijenata sa stanjima sličnim intersticijalnoj bolesti pluća, kao što su: pneumonitis, radijacijski pneumonitis, alergijski pneumonitis, intersticijalni pneumonitis, plućna fibroza, akutni respiratorni distres sindrom (ARDS), alveolitis, infiltracija pluća, pneumonija, edem pluća, hronična opstruktivna bolest pluća, pleuralna efuzija, aspiraciona pneumonija, bronhitis, obliterativni bronhiolitis i bronhiektazije.
- Lečenje lekom XALKORI treba trajno obustaviti kod pacijenata kod kojih su dijagnostifikovani intersticijalna bolest pluća/pneumonitis povezani sa lečenjem.

PRILAGODAVANJE DOZE U SLUČAJU DETEKTOVANOG PNEUMONITISA¹	
Intersticijalna bolest pluća/pneumonitis bilo kog gradusa*	<ul style="list-style-type: none"> • Obustaviti primenu leka ukoliko se sumnja na intersticijalnu bolest pluća/pneumonitis, trajno obustaviti terapiju ukoliko se dijagnostikuje intersticijalna bolest pluća/pneumonitis povezani sa lečenjem

Važno je informisati pacijente o rizicima od intersticijalne bolesti pluća/pneumonitisa i informisati ih o simptomima i znacima na koje treba da obrate pažnju i o koracima koje treba preduzeti.

Zbrinjavanje neželjenih reakcija na lek XALKORI

Produženje QTc intervala

- Uočeno je produženje QTc intervala, koje može dovesti do povećanog rizika od ventrikularnih tahiaritmija (npr. *torsade de pointes*) ili iznenadne smrti.
- U kliničkim studijama kod pacijenata sa ili ALK-pozitivnim ili ROS1-pozitivnim uznapredovalim NSCLC, QTcF ≥ 500 msec zabeležen je kod 2,1% od 1619 pacijenata sa najmanje jednom kontrolom EKG-a nakon početka ispitivanja, a najveći porast u odnosu na početnu vrednost QTcF ≥ 60 msec uočen je kod 5,0% od 1585 pacijenata sa kontrolom EKG-a na početku ispitivanja i najmanje jednom kontrolom EKG-a nakon početka ispitivanja. Produženi QT interval na EKG-u gradusa 3 ili 4 bilo kog uzroka zabeležen je kod 1,6% od 1722 pacijenta.

PRILAGOĐAVANJE DOZE U SLUČAJU DETEKTOVANOG PRODUŽENJA QTc INTERVALA¹

Gradus 3	<ul style="list-style-type: none">• Obustaviti do oporavka na gradus ≤ 1, proveriti i ukoliko je neophodno korigovati status elektrolita, potom nastaviti sa 200 mg dva puta dnevno*
Gradus 4	<ul style="list-style-type: none">• Trajno obustaviti primenu leka

*Neophodno je trajno obustaviti primenu leka XALKORI u slučaju ponovne pojave gradusa ≥ 3

Potrebno je razmotriti koristi i potencijalne rizike primene leka XALKORI pre započinjanja terapije kod pacijenata sa postojećom bradikardijom, sa anamnezom ili predispozicijom za produženje QTc intervala, koji istovremeno primaju antiaritmike ili druge lekove za koje je poznato da produžavaju QT interval i kod pacijenata sa značajnim već postojećim srčanim oboljenjem i/ili poremećajima elektrolita.

Lek XALKORI treba sa oprezom primenjivati kod ovih pacijenata uz periodično praćenje EKG zapisa, elektrolita i funkcije bubrega.

Prilikom primene leka XALKORI rezultate EKG-a i elektrolita (npr. kalcijum, magnezijum, kalijum) treba uraditi neposredno pre primene prve doze, a preporučuje se i periodično praćenje EKG zapisa i elektrolita, posebno na početku lečenja u slučaju povraćanja, dijareje, dehidratacije ili poremećaja funkcije bubrega. Elektrolite korigovati po potrebi.

Ako se QTc interval produži za 60 msec ili više u odnosu na početnu vrednost, ali je QTc < 500 msec, treba privremeno obustaviti primenu krizotiniba i potražiti savet kardiologa. Ako se QTc interval produži na 500 msec ili više, mora se odmah potražiti savet kardiologa¹.

Važno je informisati pacijente o rizicima od produženja QTc intervala i informisati ih o simptomima i znacima na koje treba da obrate pažnju i o koracima koje treba preduzeti.

QTc = korigovani QT interval.

Referenca: 1. XALKORI Sažetak karakteristika lijeka. Mart 2018.

Zbrinjavanje neželjenih reakcija na lek XALKORI

Bradikardija

U kliničkim studijama krizotiniba kod pacijenata sa ili ALK-pozitivnim ili ROS1-pozitivnim uznapredovalim NSCLC (N=1722), bradikardija usled svih uzroka zabeležena je kod 13% pacijenata lečenih krizotinibom. Simptomatska bradikardija (npr. sinkopa, vrtoglavica, hipotenzija) može da se javi kod pacijenata koji primaju lek XALKORI.

Treba izbegavati primenu krizotiniba u kombinaciji sa drugim agensima koji izazivaju bradikardiju (npr. beta-blokatori, nedihidropiridinski blokatori kalcijumovih kanala kao što su verapamil i diltiazem, klonidin, digoksin) kada god je to moguće, zbog povećanog rizika od simptomatske bradikardije.

Treba redovno pratiti puls i krvni pritisak.

Nije potrebno prilagođavanje doze u slučajevima asimptomatske bradikardije. Za lečenje pacijenata kod kojih se razvije simptomatska bradikardija, videti naredni tekst.

Važno je informisati pacijente o riziku od bradikardije i informisati ih o simptomima i znacima na koje treba da obrate pažnju i o koracima koje treba preduzeti.

PRILAGOĐAVANJE DOZE U SLUČAJU DETEKTOVANE BRADIKARDIJE ¹

<p>Bradikardija gradusa 2 i 3*</p> <p>Simptomatska, može biti teška i klinički značajna, indikovana je medicinska intervencija</p>	<ul style="list-style-type: none">• Obustaviti do oporavka na gradus ≤ 1 ili do pulsa od 60 ili više otkucaja• Proceniti istovremenu primenu lekova za koje je poznato da izazivaju bradikardiju, kao i antihipertenzivnih lekova• Ukoliko je identifikovan i obustavljen istovremeno primenjeni lek koji doprinosi bradikardiji, ili je njegova doza prilagođena, nastaviti sa prethodnom dozom do oporavka na gradus ≤ 1 ili do pulsa od 60 ili više otkucaja• Ukoliko nije identifikovan i obustavljen istovremeno primenjen lek koji doprinosi bradikardiji, ili njegova doza nije prilagođena, nastaviti sa smanjenom dozom do oporavka na gradus ≤ 1 ili do pulsa od 60 ili više otkucaja
<p>Bradikardija gradusa 4* ‡</p> <p>Životno ugrožavajuće posledice, indikovana je hitna medicinska intervencija</p>	<ul style="list-style-type: none">• Trajno obustaviti primenu leka ukoliko nije identifikovan istovremeno primenjeni lek koji doprinosi bradikardiji• Ukoliko je identifikovan i obustavljen istovremeno primenjeni lek koji doprinosi bradikardiji, ili je njegova doza prilagođena, nastaviti sa 250 mg jednom dnevno do oporavka na gradus ≤ 1 ili do pulsa od 60 ili više otkucaja

* Puls manji od 60 otkucaja u minuti.

‡ Neophodno je trajno obustaviti primenu leka u slučaju ponovne pojave.

Referenca: 1. XALKORI Sažetak karakteristika lijeka. Mart 2018.

Zbrinjavanje neželjenih reakcija na lek XALKORI

Insuficijencija srca

- U kliničkim ispitivanjima krizotiniba, kao i tokom postmarketinške primene, prijavljeni su slučajevi teške i životno ugrožavajuće insuficijencije srca, kao i slučajevi insuficijencije srca sa smrtnim ishodom.

Pacijente sa ili bez postojećeg srčanog oboljenja koji su na terapiji krizotinibom, potrebno je pratiti radi uočavanja znakova i simptoma insuficijencije srca (dispnea, edemi, ubrzani porast telesne mase usled retencije tečnosti). U slučaju pojave ovih simptoma, treba razmotriti izostavljanje doze, smanjenje doze ili prestanak uzimanja krizotiniba¹

Referenca: 1. XALKORI Sažetak karakteristika lijeka. Mart 2018.

Zbrinjavanje neželjenih reakcija na lek XALKORI

Uticaj na čulo vida

- U kliničkim studijama sa krizotinibom kod pacijenata sa ili ALK-pozitivnim ili ROS1-pozitivnim NSCLC (N=1722) prijavljeni su poremećaji vidnog polja gradusa 4 praćeni gubitkom vida kod 0,2% pacijenta. Optička atrofija i poremećaji optičkog nerva su prijavljeni kao potencijalni uzročnici gubitka vida.
- Poremećaji vida usled svih uzroka, svih gradusa, od kojih su najčešći bili oštećenje vida, fotopsija, zamućen vid i plutajuće čestice (floater) u staklastom telu, ispoljili su se kod 63% od 1722 pacijenta koji su lečeni krizotinibom. Od 1084 pacijenata koji su imali poremećaj vida, 95% pacijenata je imalo manje ozbiljne neželjene događaje. Poremećaji vida su se obično javljali u prvoj nedelji primene leka.
- Kod ukupno 0,4% pacijenata privremeno je obustavljeno lečenje, a kod 0,1% pacijenta doza leka je smanjena zbog poremećaja vida. Ni kod jednog od 1722 pacijenata koji su lečeni krizotinibom nije bilo neophodno trajno obustavljanje lečenja zbog poremećaja vida.

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

Preporučuje se oftalmološka procena ukoliko poremećaj vida duže traje ili se pogoršava.¹ Pacijente koji iskuse uticaje na čulo vida treba posavetovati da budu posebno pažljivi prilikom upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama.¹

Važno je informisati pacijente o riziku od poremećaja čula vida i informisati ih o simptomima i znacima na koje treba da obrate pažnju i o koracima koje treba preduzeti.

PRILAGOĐAVANJE DOZE U SLUČAJU DETEKTOVANOG TEŠKOG GUBITKA VIDA¹

Poremećaji vida gradusa 4 (gubitak vida)

- Obustaviti primenu leka ukoliko se proceni ozbiljan gubitak vida

Zbrinjavanje neželjenih reakcija na lek XALKORI

Dejstva na gastrointestinalni trakt, uključujući gastrointestinalnu perforaciju

- Gastrointestinalna perforacija je povremeno prijavljivana. Tokom primene leka XALKORI u postmarketinškom periodu zabeleženi su slučajevi gastrointestinalne perforacije sa smrtnim ishodom.
- Mučnina, dijareja, povraćanje i konstipacija bili su najčešće prijavljivani gastrointestinalni neželjeni događaji svih uzroka. Većina ovih događaja bila je blage do umerene težine. Medijana vremena do pojave mučnine i povraćanja iznosila je 3 dana, i njihova učestalost se smanjila posle 3 nedelje terapije. Suptivna terapija treba da uključi primenu antiemetika.
- Medijana vremena do pojave dijareje iznosila je 13 dana, a do pojave konstipacije 17 dana. Suptivna terapija dijareje i konstipacije treba da obuhvata primenu standardnih antidiaroiika, odnosno laksativnih lekova.

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

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

Zbrinjavanje neželjenih reakcija na lek XALKORI

Dejstvo na bubrege

- U kliničkim ispitivanjima krizotiniba uočen je porast vrednosti kreatinina u krvi i smanjen klirens kreatinina. Insuficijencija bubrega i akutna insuficijencija bubrega su prijavljene kod pacijenata koji su lečeni krizotinibom u kliničkim ispitivanjima kao i posle stavljanja leka u promet. Slučajevi sa smrtnim ishodom, slučajevi koji zahtevaju hemodijalizu i slučajevi hiperkalemije gradusa 4 su takođe uočeni.

Preporučuje se praćenje funkcije bubrega na početku i tokom terapije krizotinibom, sa posebnom pažnjom kod pacijenata koji imaju faktore rizika ili oštećenu funkciju bubrega u anamnezi¹.

Referenca: 1. XALKORI Sažetak karakteristika lijeka. Mart 2018.

Zbrinjavanje neželjenih reakcija na lek XALKORI

Uticaj na nervni sistem

- U kliničkim studijama kod pacijenata sa ili ALK-positivnim ili ROS1-positivnim NSCLC (N=1722) neuropatija svih uzroka uočena je je kod 25% pacijenata lečenih krizotinibom. Disgeuzija je takođe bila veoma često prijavljivana u ovim studijama i po težini je pretežno bila gradusa 1.

Referenca: 1. XALKORI Sažetak karakteristika lijeka. Mart 2018.

Zbrinjavanje neželjenih reakcija na lek XALKORI

Bubrežne ciste

- U kliničkim studijama kod pacijenata sa ili ALK-pozitivnim ili ROS1-pozitivnim NSCLC (N=1722), kompleksne bubrežne ciste svih uzroka uočene su kod 3% pacijenata lečenih krizotinibom.
- Kod nekih pacijenata uočena je lokalna invazija ciste izvan bubrega.

Potrebno je razmotriti povremene kontrole koje uključuju snimanje (*imaging*), kao i analizu urina kod pacijenata kod kojih se razvijaju bubrežne ciste.

Referenca: 1. XALKORI Sažetak karakteristika lijeka. Mart 2018.

Zbrinjavanje neželjenih reakcija na lek XALKORI

Neutropenija i leukopenija

- U kliničkim studijama kod pacijenata sa ili ALK-pozitivnim ili ROS1-pozitivnim NSCLC (N=1722) neutropenija gradusa 3 ili 4 je uočena je kod 12% pacijenata lečenih krizotinibom. Medijana vremena do pojave neutropenije bilo kog gradusa iznosila je 89 dana. Neutropenija je bila povezana sa smanjenjem doze kod 3% pacijenata ili trajnim prekidom terapije kod < 1% pacijenata. U kliničkim studijama sa krizotinibom kod manje od 0,5% pacijenata je ustanovljena febrilna neutropenija.
- U kliničkim studijama kod pacijenata sa ili ALK-pozitivnim ili ROS1-pozitivnim NSCLC (N=1722) leukopenija gradusa 3 ili 4 je uočena kod 3% pacijenata lečenih krizotinibom. Medijana vremena do pojave leukopenije bilo kog gradusa iznosila je 85 dana. Leukopenija je prouzrokovala smanjenje doze kod <0,5% pacijenata, a ni kod jednog pacijenta nije prouzrokovala prekid terapije.
- U kliničkim studijama kod pacijenata sa ili ALK-pozitivnim ili ROS1-pozitivnim NSCLC smanjenja leukocita i neutrofila do gradusa 3 ili 4 uočena su sa učestalošću od 4%, odnosno 13%.

Potrebno je pratiti kompletnu krvnu sliku uključujući i diferencijalni broj belih krvnih zrnaca kao što je klinički indicovano, uz učestalije ponavljanje analiza ukoliko se primete abnormalnosti gradusa 3 ili 4, ili ukoliko dođe do pojave groznice ili infekcije.

PRILAGODAVANJE DOZE NAKON POJAVE HEMATOLOŠKE TOKSIČNOSTI†¹	
Gradus 3	• Obustaviti do oporavka na gradus ≤ 2 , potom nastaviti po istom rasporedu
Gradus 4	• Obustaviti do oporavka na gradus ≤ 2 , potom nastaviti sa 200 mg dva puta dnevno*

† Izuzimajući limfopeniju (osim ukoliko nije povezana sa kliničkim događajima, npr. oportunističke infekcije)

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

Primena leka XALKORI kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega

Koncentracije leka XALKORI u plazmi mogu biti povećane kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 mL/min) koji ne zahtevaju peritonealnu dijalizu ili hemodijalizu.¹

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega koji ne zahtevaju peritonealnu dijalizu ili hemodijalizu, početnu dozu leka XALKORI treba prilagoditi na 250 mg jednom dnevno, primenjeno oralno.

Posle najmanje 4 nedelje terapije, doza se može povećati na 200 mg dva puta dnevno u zavisnosti od individualne bezbednosti i podnošljivosti.¹

Istovremena primena leka XALKORI i drugih lekova

Lekovi koji mogu povećati koncentraciju leka XALKORI u plazmi

- Istovremena primena leka XALKORI i snažnih inhibitora CYP3A može dovesti do povećanja koncentracije leka XALKORI u plazmi¹

Izbegavati istovremenu primenu snažnih CYP3A inhibitora, uključujući i određene inhibitore proteaze (npr. atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir i sakvinavir), određene azolne antifungalne lekove (npr. itrakonazol, ketokonazol i vorikonazol) i određene makrolide (npr. klaritomicin, telitromicin i troleandomicin).¹

Izbegavati unos grejpfruta ili soka od grejpfruta.¹

Lekovi koji mogu smanjiti koncentraciju leka XALKORI u plazmi

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

Izbegavati istovremenu primenu snažnih CYP3A induktora, uključujući (ali ne samo) karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifabutin, rifampicin i kantarion.

Dejstvo umerenih induktora, što uključuje (ali ne samo) efavirenz ili rifabutin na koncentracije krizotiniba (npr. smanjenje izloženosti krizotinibu u stanju ravnoteže), nije jasno utvrđeno, stoga njihovu primenu sa krizotinibom treba izbegavati.¹

CYP3A = citohrom P4503A

Referenca: 1. XALKORI Sažetak karakteristika lijeka. Mart 2018.

Istovremena primena leka XALKORI i drugih lekova

Lekovi čije se koncentracije u plazmi mogu promeniti pod dejstvom leka XALKORI

- Lek XALKORI je umereni inhibitor CYP3A¹

Potrebno je izbegavati istovremenu primenu leka XALKORI i CYP3A supstrata sa uskim terapijskim indeksom, uključujući (ali ne samo) alfetani, cisaprid, ciklosporin, ergot-derivate, fentanil, pimozid, hinidin, sirolimus i takrolimus.

- Lek XALKORI je inhibitor CYP2B6*¹

Lek XALKORI može potencijalno da poveća koncentracije u plazmi istovremeno primenjenih lekova koji se metabolišu preko CYP2B6 (npr. bupropion, efavirenz).

- Lek XALKORI može indukovati enzime koje regulišu pregnan-X-receptor (PXR) i konstitutivni androstan-receptor (CAR) (npr. CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, UGT1A1)*¹

Potrebno je oprez prilikom primene leka XALKORI u kombinaciji sa lekovima koji se najvećim delom metabolišu preko ovih enzima - efikasnost oralnih kontraceptiva pri istovremenoj primeni može biti smanjena.

- Lek XALKORI može da bude P-gp inhibitor u terapijskim koncentracijama.*¹

Potrebno je oprez prilikom primene leka XALKORI pošto je moguće potencijalno povećanje koncentracije istovremeno primenjenih lekova koji su supstrati P-gp u plazmi (npr. digoksin, dabigatran, kolhicin, pravastatin).

- Lek XALKORI je slab inhibitor UGT1A1 i UGT2B7*¹

XALKORI može potencijalno da poveća koncentracije u plazmi istovremeno primenjenih lekova koji se metabolišu prvenstveno preko UGT1A1 (npr. raltegravir, irinotekan) ili UGT2B7 (npr. morfin, nalokson).

- Lek XALKORI je inhibitor OCT1 i OCT2*¹

Lek XALKORI može potencijalno da poveća koncentracije u plazmi istovremeno primenjenih lekova koji su OCT1 i OCT2 supstrati (npr. metformin, prokainamid).

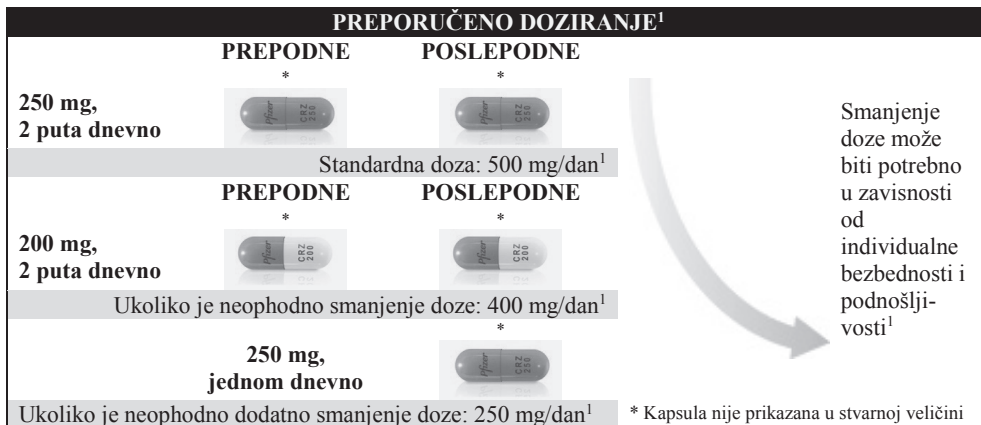
* In vitro podaci

CYP3A = citohrom P4503A; P-gp = glikoprotein permeabilnosti; PXR = pregnan-X-receptor; CAR = konstitutivni androstan-receptor

Referenca: 1. XALKORI Sažetak karakteristika lijeka. Mart 2018.

Smernice za prilagođavanje doze

- Prekid primene i/ili smanjenje doze može biti potrebno u zavisnosti od individualne bezbednosti i podnošljivosti
- Molimo, pogledajte Sažetak karakteristika leka za smernice za prilagođavanje doze kod pojave hematološke i nehematološke toksičnosti¹



Referenca: 1. XALKORI Sažetak karakteristika lijeka. Mart 2018.

- Molimo, pogledajte Sažetak karakteristika leka za dodatne smernice za prekid terapije ili smanjenje doze.

Kod 1722 pacijenta na terapiji krizotinibom sa ili ALK-pozitivnim ili ROS1-pozitivnim NSCLC u kliničkim studijama najčešće neželjene reakcije ($\geq 3\%$, učestalost svih uzroka) koje su dovele do prekida terapije su neutropenija (11%), povećanje vrednosti transaminaza (7%), povraćanje (5%) i mučnina (4%). Najčešće neželjene reakcije ($\geq 3\%$, učestalost svih uzroka) koje su dovele do smanjenja doze su povećanje vrednosti transaminaza (4%) i neutropenija (3%).

XALKORI

Prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva

Prijavljivanje neželjenih dejstava nakon dobijanja dozvole je od velikog značaja jer obezbjeđuje kontinuirano praćenje odnosa korist/rizik primjene lijeka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo ovog lijeka Agenciji za ljekove i medicinska sredstva Crne Gore (CALIMS):

Agencija za ljekove i medicinska sredstva Crne Gore
Odjeljenje za farmakovigilancu
Bulevar Ivana Crnojevića 64a, 81000 Podgorica
tel: +382 (0) 20 310 280
fax: +382 (0) 20 310 581
www.calims.me
nezeljenadejstva@calims.me
putem IS zdravstvene zaštite

Sumnju na neželjena dejstva lijeka možete prijaviti i nosiocu dozvole za lijek, kompaniji Evropa Lek Pharma d.o.o. Podgorica:

e-adresa: pv@elpharma.me
Poštanska adresa: Kritskog odreda 4,1, 81 000 Podgorica
Br. telefona: +382 20 220 656
Faks: +382 20 621 770



Pfizer SRB d.o.o.
Trešnjinog cveta 1/VI, 11070 Novi Beograd
Tel. 011/ 3630 000 • Faks 011/ 3630 033
Nosilac dozvole u Crnoj Gori:
Evropa Lek Pharma d.o.o. Podgorica
Kritskog odreda 4/1, 81 000 Podgorica
Tel.: 020 220 656 • Faks: 020 621 770