

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

XALKORI 200 mg capsule
XALKORI 250 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

XALKORI 200 mg capsule
Fiecare capsulă conține crizotinib 200 mg.

XALKORI 250 mg capsule
Fiecare capsulă conține crizotinib 250 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă.

XALKORI 200 mg capsule
Capsulă de culoare alb opac și roz opac, inscripționată cu “Pfizer” pe capac și “CRZ 200” pe corp.

XALKORI 250 mg capsule
Capsulă de culoare roz opac, inscripționată cu “Pfizer” pe capac și “CRZ 250” pe corp.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

XALKORI în monoterapie este indicat pentru:

- Tratamentul de primă intenție al adulților cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK-pozitiv)
- Tratamentul adulților cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, tratat anterior, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK-pozitiv)
- Tratamentul adulților cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, pozitiv pentru ROS1

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu XALKORI trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

Testarea ALK și ROS1

Pentru selectarea pacienților pentru tratamentul cu XALKORI este necesară o testare precisă și validată fie a ALK, fie a ROS1 (vezi pct. 5.1 pentru informații privind testările utilizate în studiile clinice).

Înainte de inițierea tratamentului cu crizotinib, trebuie stabilit dacă există NSCLC cu mutație fie ALK-pozitivă, fie ROS1-pozitivă. Evaluarea trebuie efectuată de laboratoare cu competență demonstrată în tehnologia specifică care se utilizează (vezi pct. 4.4).

Doze

Schema terapeutică recomandată pentru XALKORI este de 250 mg de două ori pe zi (500 mg pe zi), administrată în mod continuu.

În cazul în care o doză este omisă, aceasta trebuie administrată imediat ce pacientul își amintește, dacă intervalul rămas până la administrarea următoarei doze este de minimum 6 ore; în caz contrar, pacientul nu trebuie să utilizeze doza omisă. Pacienții nu trebuie să utilizeze 2 doze în același timp, pentru a compensa doza omisă.

Ajustări ale dozei

Întreruperea administrării dozelor și/sau reducerea dozei pot fi necesare în funcție de profilul de siguranță și de tolerabilitate al fiecărui pacient. La 1722 pacienți cu NSCLC ALK-pozitiv sau ROS1-pozitiv tratați cu crizotinib în studiile clinice, cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 3\%$) asociate cu întreruperea administrării dozelor au fost neutropenie, creștere a valorilor serice ale transaminazelor, vărsături și greață. Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 3\%$) asociate cu reducerea dozei au fost creștere a valorilor serice ale transaminazelor și neutropenie. În cazul în care este necesară reducerea dozei la pacienții tratați cu crizotinib 250 mg administrat oral de două ori pe zi, atunci doza de crizotinib trebuie redusă cum se arată mai jos.

- Prima reducere a dozei: XALKORI 200 mg administrat oral de două ori pe zi
- A doua reducere a dozei: XALKORI 250 mg administrat oral o dată pe zi
- Administrarea se oprește definitiv dacă pacientul nu poate tolera XALKORI 250 mg administrat oral o dată pe zi

În tabelele 1 și 2 sunt prezentate recomandări cu privire la reducerea dozei pentru toxicitățile hematologice și non-hematologice. Pentru pacienții tratați cu o doză de crizotinib mai mică de 250 mg de două ori pe zi, vor fi urmate recomandările de reducere a dozei furnizate în tabelele 1 și 2.

Tabelul 1. Modificare a dozei de XALKORI – toxicități hematologice^{a,b}

Gradul CTCAE^c	Tratamentul cu XALKORI
Grad 3	Se întrerupe temporar până când evenimentul se remite la Grad ≤ 2 , apoi se reia cu aceeași schemă terapeutică
Grad 4	Se întrerupe temporar, până când evenimentul se remite la Grad ≤ 2 , apoi se reia cu următoarea doză mai scăzută ^{d, e}

a. Cu excepția limfopeniei (dacă nu este asociată cu evenimente clinice, de exemplu, infecții oportuniste).

b. Pentru pacienții la care se dezvoltă neutropenie și leucopenie, vezi și pct. 4.4 și 4.8.

c. Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse ale Institutului Național de Cancer (INC)

d. În cazul recidivei, administrarea dozelor trebuie întreruptă temporar, până când evenimentul se remite la Grad ≤ 2 , apoi administrarea trebuie reluată, cu doza de 250 mg o dată pe zi. Administrarea XALKORI trebuie oprită permanent în cazul altei recidive de gradul 4.

e. Pentru pacienții tratați cu doza de 250 mg o dată pe zi sau a căror doză a fost redusă la 250 mg o dată pe zi, administrarea se întrerupe în timpul evaluării.

Tabelul 2. Modificarea dozei de XALKORI – toxicități non-hematologice

Gradul CTCAE^a	Tratamentul cu XALKORI
Creștere de Grad 3 sau 4 a valorilor serice ale alanin aminotransferazei (ALT) sau aspartat aminotransferazei (AST), cu bilirubinemie totală de Grad ≤ 1	Se întrerupe temporar administrarea până când evenimentul se remite la Grad ≤ 1 sau până la valoarea inițială, apoi se reia doza de 250 mg o dată pe zi și se crește la 200 mg de două ori pe zi dacă este tolerată clinic ^{b, c}
Creștere de Grad 2, 3 sau 4 a valorilor serice ale ALT sau AST, cu creștere concomitentă de Grad 2, 3 sau 4 a bilirubinemiei totale (în absența colestazei sau hemolizei)	Se oprește permanent
Boală pulmonară interstițială (BPI)/pneumonită de orice grad	Se întrerupe temporar dacă se suspectează apariția BPI/pneumonitei și se oprește definitiv dacă se diagnostichează BPI/pneumonita indusă de tratament ^d
Prelungirea intervalului QTc de Grad 3	Se întrerupe temporar până când evenimentul se remite la Grad ≤ 1 , se verifică și, dacă este necesar, se corectează echilibrul electrolic, apoi se reia cu următoarea doză mai scăzută ^{b, c}
Prelungirea intervalului QTc de Grad 4	Se oprește permanent
Bradycardie Grad 2, 3 ^{d, e} Simptomatică, poate fi severă și semnificativă din punct de vedere medical, este indicată intervenție medicală	<p>Se întrerupe temporar până când evenimentul se remite la Grad ≤ 1 sau la o frecvență cardiacă de 60 sau mai mare</p> <p>Se evaluează medicamentele administrate concomitent, cunoscute că ar putea determina bradicardie, precum și medicamentele antihipertensive</p> <p>Dacă se identifică medicamente administrate concomitent care ar putea cauza apariția evenimentului și se întrerupe administrarea acestora sau dacă se ajustează doza acestora, se reia terapia cu doza anterioară când evenimentul se remite la Grad ≤ 1 sau la o frecvență cardiacă de 60 sau mai mare</p> <p>Dacă nu se identifică medicamente administrate concomitent care ar putea cauza apariția evenimentului sau dacă administrarea acestora nu este întreruptă sau dacă nu li se modifică doza, se reia doza terapia cu anterioară^c când evenimentul se remite la Grad ≤ 1 sau la o frecvență cardiacă de 60 sau mai mare</p>
Bradycardie Grad 4 ^{d, e, f} Consecințe cu potențial letal, este indicată intervenție de urgență	<p>Se oprește permanent dacă nu se identifică medicamente administrate concomitent care ar putea cauza apariția evenimentului</p> <p>Dacă se identifică medicamente administrate concomitent care ar putea cauza apariția evenimentului și se întrerupe administrarea acestora sau dacă se ajustează doza acestora, se reia terapia cu doza de 250 mg o dată pe zi^c când evenimentul se remite la Grad ≤ 1 sau la o frecvență cardiacă de 60 sau mai mare, cu monitorizare frecventă</p>

Gradul CTCAE ^a	Tratamentul cu XALKORI
Tulburări de vedere de Grad 4 (pierdere a vederii)	Se întrerupe în timpul evaluării pierderii severe de vedere

- Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse ale Institutului Național de Cancer (INC)
- Administrarea XALKORI trebuie oprită permanent în cazul altor recidive de Grad ≥ 3 . Vezi pct. 4.4 și 4.8.
- Pentru pacienții tratați cu doza de 250 mg o dată pe zi sau a căror doză a fost redusă la 250 mg o dată pe zi, administrarea se întrerupe în timpul evaluării.
- Vezi pct. 4.4 și 4.8.
- Frecvență cardiacă mai mică de 60 de bătăi pe minut (bpm).
- Se oprește permanent în cazul recidivei.

Insuficiență hepatică

Crizotinib este metabolizat extensiv în ficat. Tratamentul cu crizotinib trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi tabelul 2 și pct. 4.4, 4.8 și 5.2).

Nu se recomandă ajustarea dozei inițiale de crizotinib la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (fie valoarea serică a AST > limita superioară a valorilor normale (LSVN) și bilirubinemia totală \leq LSVN sau orice valoare serică a AST și bilirubinemie totală > LSVN, dar $\leq 1,5 \times$ LSVN) pe baza clasificării Institutului Național de Cancer (INC). Se recomandă ca doza inițială de crizotinib pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată (orice valoare serică a AST și bilirubinemie totală > $1,5 \times$ LSVN și $\leq 3 \times$ LSVN) să fie de 200 mg de două ori pe zi. Se recomandă ca doza inițială de crizotinib pentru pacienții cu insuficiență hepatică severă (orice valoare serică a AST și bilirubinemie totală > $3 \times$ LSVN) să fie de 250 mg o dată pe zi (vezi pct. 5.2). Nu a fost studiată ajustarea dozei de crizotinib conform clasificării Child-Pugh la pacienții cu insuficiență hepatică.

Insuficiență renală

Nu se recomandă ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală ușoară ($60 \leq$ clearance al creatininei $[Cl_{cr}] < 90$ ml/min) sau moderată ($30 \leq Cl_{cr} < 60$ ml/min), deoarece analiza farmacocinetică populațională nu a indicat nicio schimbare semnificativă din punct de vedere clinic a expunerii la crizotinib la starea de echilibru la acești pacienți. Concentrațiile plasmatice de crizotinib pot fi crescute la pacienții cu insuficiență renală severă ($Cl_{cr} < 30$ ml/min). La pacienții cu insuficiență renală severă care nu necesită dializă peritoneală sau hemodializă, doza inițială de crizotinib trebuie ajustată la 250 mg, administrată oral, o dată pe zi. Doza poate fi crescută la 200 mg de 2 ori pe zi, pe baza siguranței și tolerabilității individuale, după cel puțin 4 săptămâni de tratament (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Vârșnici

Nu este necesară o ajustare a dozei (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea crizotinib la pacienții copii și adolescenți nu au fost stabilite. Nu sunt date disponibile.

Mod de administrare

Capsulele trebuie înghițite întregi, de preferință cu apă și nu trebuie sfărâmate, dizolvate sau deschise. Ele pot fi luate împreună cu sau fără alimente. Grepfrut sau sucul de grepfrut trebuie evitat, deoarece pot crește concentrația plasmatică de crizotinib; sunătoarea trebuie evitată, deoarece poate scădea concentrația plasmatică de crizotinib (vezi pct. 4.5).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la crizotinib sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Evaluarea existenței mutațiilor ALK și ROS1

Pentru evaluarea statusul mutației fie ALK, fie ROS1 la un pacient, este importantă utilizarea unei metode de testare corect validate și precise, pentru a evita determinările fals negative sau fals pozitive.

Hepatotoxicitate

S-au raportat cazuri de hepatotoxicitate indusă de medicament (inclusiv cazuri care au dus la deces) la pacienții tratați cu crizotinib în cadrul studiilor clinice (vezi pct. 4.8). Valorile testelor funcției hepatice, inclusiv determinarea valorilor serice ale ALT, AST și bilirubinemiei totale trebuie monitorizate o dată pe săptămână în timpul primelor 2 luni de tratament, apoi o dată pe lună și, dacă este indicat clinic, se vor efectua mai frecvent teste repetate pentru creșteri de Grad 2, 3 sau 4. Pentru pacienții care prezintă creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor, vezi pct. 4.2.

Boală interstițială pulmonară/pneumonită

Boala interstițială pulmonară (BPI)/pneumonita severă, care pune viața în pericol sau letală pot apărea la pacienții tratați cu crizotinib. Pacienții cu simptome pulmonare care manifestă semne de BPI/pneumonită trebuie monitorizați. În cazul în care se suspectează BPI/pneumonita, tratamentul cu crizotinib trebuie întrerupt temporar. Diagnosticul diferențial în cazul pacienților cu afecțiuni similare BPI cum sunt pneumonita, pneumonita post iradiere, pneumonita de hipersensibilizare, pneumonita interstițială, fibroza pulmonară, sindromul de detresă respiratorie acută (SDRA), alveolita, infiltratul pulmonar, pneumonia, edemul pulmonar, boala pulmonară obstructivă cronică, revărsatul pleural, pneumonia de aspirație, bronșita, bronșiolita obliterativă și bronșiectaziile trebuie efectuat și cu BPI/pneumonita indusă medicamentos. Trebuie excluse alte potențiale cauze ale BPI/pneumonitei, iar administrarea crizotinib trebuie oprită permanent la pacienții diagnosticați cu BPI/pneumonită indusă de tratament (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Prelungire a intervalului QT

În studiile clinice efectuate la pacienți aflați în tratament cu crizotinib (vezi pct. 4.8 și 5.2) s-a observat prelungirea intervalului QTc, care poate duce la un risc crescut de tahiaritmie ventriculară (de exemplu, torsada vârfurilor) sau moarte subită. Înainte de începerea tratamentului cu crizotinib trebuie luate în considerare beneficiile și potențialele riscuri la pacienții cu bradicardie preexistentă, cu antecedente de sau predispoziție pentru prelungirea intervalului QTc, cărora li se administrează concomitent antiaritmice sau alte medicamente cunoscute că determină prelungirea intervalului QT și la pacienții cu afecțiune cardiacă pre-existentă și/sau tulburări electrolitice. Crizotinib trebuie administrat cu precauție la acești pacienți, fiind necesară monitorizarea periodică a electrocardiografei (ECG), electroliților și funcției renale. Când se utilizează crizotinib, trebuie efectuată o ECG și o analiză a electroliților (de exemplu, calciu, magneziu, potasiu) cât mai aproape de administrarea primei doze și este recomandată monitorizarea periodică, prin efectuarea ECG și verificarea electrolitemiei, în special la începutul tratamentului, în cazul apariției vărsăturilor, diareei, deshidratării sau afectării funcției renale. Dacă este necesar, se corectează echilibrul electrolitic. Dacă intervalul QTc crește cu 60 msec sau mai mult, comparativ cu valoarea de referință, dar intervalul QTc este < 500 msec, tratamentul cu crizotinib trebuie întrerupt temporar și trebuie solicitat consultul unui medic cardiolog. Dacă intervalul QTc ajunge mai mare sau egal cu 500 msec, trebuie solicitat imediat consultul unui medic cardiolog. Pentru pacienții la care apare prelungirea intervalului QTc, vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.2.

Bradycardie

Bradycardia, indiferent de cauză, a fost raportată în studiile clinice la 13% dintre pacienții tratați cu crizotinib. Pacienții aflați în tratament cu crizotinib pot dezvolta o bradicardie simptomatică (de exemplu, sincopă, amețeli, hipotensiune arterială). Este posibil ca efectul complet al crizotinibului asupra reducerii frecvenței cardiace să nu apară decât după câteva săptămâni de la începutul

tratamentului. Se va evita cât mai mult posibil utilizarea crizotinibului concomitent cu alte medicamente cu efect bradycardic (de exemplu, beta-blocante, blocante non-dihidropiridinice ale canalelor de calciu cum sunt verapamil și diltiazem, clonidină, digoxină), din cauza riscului crescut de apariție a bradicardiei simptomatice. Se va monitoriza în mod regulat frecvența cardiacă și tensiunea arterială. Nu este necesară modificarea dozei în cazul existenței unei bradicardii asimptomatice. Pentru tratamentul pacienților care dezvoltă bradicardie simptomatică, vezi pct. Ajustări ale dozei și Reacții adverse (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Insuficiență cardiacă

În cadrul studiilor clinice cu crizotinib și pe perioada monitorizării după punerea pe piață au fost raportate reacții adverse severe, cu potențial letal sau letale, de insuficiență cardiacă (vezi pct. 4.8).

Pacienții cu sau fără tulburări cardiace preexistente cărora li se administrează crizotinib trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de insuficiență cardiacă (dispnee, edem, creștere rapidă în greutate determinată de retenția de lichide). Dacă se observă astfel de simptome, trebuie luată în considerare întreruperea administrării dozei, reducerea dozei sau oprirea administrării, după cum este cazul.

Neutropenie și leucopenie

În studiile clinice efectuate cu crizotinib la pacienții cu NSCLC fie ALK-pozitiv, fie ROS1-pozitiv, neutropenia de Grad 3 sau 4 a fost raportată foarte frecvent (12%). Leucopenia de Grad 3 sau 4 a fost raportată frecvent (3%) (vezi pct. 4.8). În studiile clinice efectuate cu crizotinib, la mai puțin de 0,5% dintre pacienți s-a dezvoltat neutropenie febrilă. În funcție de evoluția clinică, pacienții trebuie monitorizați prin hemoleucogramă completă, inclusiv numărătoarea diferențiată a leucocitelor, cu repetarea mai frecventă a testării dacă se observă modificări de Grad 3 sau 4 sau dacă apar febră sau infecții (vezi pct. 4.2).

Perforație gastro-intestinală

În studiile clinice cu crizotinib au fost raportate evenimente de perforații gastro-intestinale. S-au raportat cazuri letale de perforație gastro-intestinală în timpul utilizării după punerea pe piață a crizotinib (vezi pct. 4.8).

Crizotinib trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu risc de perforație gastro-intestinală (de exemplu, antecedente de diverticulită, metastaze la nivelul tractului gastro-intestinal, administrare concomitentă de medicamente cu risc recunoscut de perforație gastro-intestinală).

Tratamentul cu crizotinib trebuie întrerupt la pacienții care dezvoltă perforații gastro-intestinale. Pacienții trebuie informați cu privire la primele semne ale perforațiilor gastro-intestinale și sfătuiți să se adreseze rapid unui medic în cazul apariției acestora.

Efecte renale

Creșterea creatininei serice și scăderea clearance-ului creatininei au fost observate la pacienții din studiile clinice cu crizotinib. Insuficiența renală și insuficiența renală acută au fost raportate la pacienții tratați cu crizotinib în studiile clinice și după punerea pe piață. Au fost observate, de asemenea, cazuri care au dus la deces, cazuri care au necesitat hemodializă și cazuri cu hiperkaliemie de Gradul 4. Se recomandă monitorizarea funcției renale a pacienților la momentul de referință și în timpul tratamentului cu crizotinib, cu o atenție specială pentru cei cu factori de risc sau antecedente de insuficiență renală (vezi pct. 4.8).

Insuficiență renală

În cazul în care pacienții au insuficiență renală severă care nu necesită dializă peritoneală sau hemodializă, doza de crizotinib trebuie ajustată (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Tulburări de vedere

În studiile clinice cu crizotinib, la pacienții (N=1722) cu NSCLC fie ALK-pozitiv, fie ROS1-pozitiv, s-a raportat prezența unui defect de câmp vizual de Grad 4, cu pierdere a vederii, în cazul a 4 (0,2%) pacienți. Atrofia optică și tulburări ale nervului optic au fost raportate ca fiind cauzele posibile ale pierderii vederii.

La pacienții cu pierderi severe ale vederii nou apărute (având cea mai bună acuitate vizuală corectată sub 6/60 la unul sau ambii ochi), tratamentul cu crizotinib trebuie întrerupt (vezi pct. 4.2). Trebuie efectuată evaluarea oftalmologică, ce constă în determinarea celei mai bune acuități vizuale corectate, realizarea de fotografii de retină, câmpuri vizuale, tomografie în coerență optică (OCT) și alte evaluări considerate necesare pentru pierderile severe de vedere nou apărute. Nu există suficiente informații pentru a caracteriza riscurile reluării tratamentului cu crizotinib la pacienții cu pierderi severe de vedere. Decizia de a relua tratamentul cu crizotinib trebuie să aibă în vedere beneficiul potențial pentru pacient.

Dacă tulburarea de vedere persistă sau se agravează, se recomandă evaluarea oftalmologică (vezi pct. 4.8).

Fotosensibilitate

Fotosensibilitatea a fost raportată la pacienții tratați cu Xalkori (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie să fie sfătuiți să evite expunerea prelungită la soare în timp ce iau Xalkori și, în timp ce se află la exterior, să ia măsuri de protecție (de exemplu, să folosească îmbrăcăminte de protecție și/sau cremă pentru protecție solară).

Interacțiuni medicamentoase

Trebuie evitată utilizarea concomitentă a crizotinibului cu inhibitori puternici sau inductori puternici și moderați ai CYP3A4 (vezi pct. 4.5).

Trebuie evitată utilizarea concomitentă a crizotinibului cu substraturi ale CYP3A4 cu indice terapeutic îngust (vezi pct. 4.5). Se va evita administrarea crizotinibului concomitent cu alte medicamente cu efect bradicardic, cu medicamente cunoscute că determină prelungirea intervalului QT și/sau antiaritmice (vezi pct. 4.4 Prelungirea intervalului QT, Bradicardia și pct. 4.5).

Interacțiune medicament – alimente

În timpul tratamentului cu crizotinib trebuie evitate greșurile sau sucul de greșură (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Absența aspectului histologic de adenocarcinom

Sunt disponibile informații limitate pentru pacienții cu NSCLC ALK-pozitiv și ROS1-pozitiv, fără aspect histologic de adenocarcinom, inclusiv carcinom cu celule scuamoase (CCS) (vezi pct. 5.1).

Dietă cu restricție de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă a 200 mg sau capsulă a 250 mg, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacocinetice

Medicamente care pot crește concentrațiile plasmatice ale crizotinib

Administrarea concomitentă a crizotinib cu inhibitori puternici ai CYP3A este de așteptat să crească concentrațiile plasmatice ale crizotinib. Administrarea orală concomitentă a unei doze unice de 150 mg crizotinibcu ketoconazol (200 mg de două ori pe zi), un inhibitor puternic al CYP3A, a determinat creșteri ale expunerii sistemice la crizotinib, cu valori ale ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp, de la momentul zero la infinit (ASC_{inf}) și ale concentrației plasmatice maxime observate (C_{max}) pentru crizotinib care au fost de aproximativ 3,2 ori și, respectiv, 1,4 ori mai mari decât cele observate când crizotinib a fost administrat în monoterapie.

Administrarea concomitentă a dozelor repetate de crizotinib (250 mg o dată pe zi) cu doze repetate de itraconazol (200 mg o dată pe zi), un inhibitor puternic al CYP3A a determinat creșteri ale ASC_{tau} și C_{max} ale crizotinib la starea de echilibru, care au fost de aproximativ 1,6 ori și, respectiv, 1,3 ori mai mari decât cele observate atunci când crizotinib a fost administrat în monoterapie.

De aceea, trebuie evitată administrarea concomitentă a inhibitorilor puternici ai CYP3A (inclusiv, dar nu limitat la atazanavir, ritonavir, cobicistat, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicină, telitromicină și eritromicină), cu excepția cazului în care, beneficiul potențial pentru pacient depășește riscul, caz în care pacienții trebuie atent monitorizați pentru reacțiile adverse la crizotinib (vezi pct. 4.4).

Simulările care au utilizat modelele farmacocinetice fiziologice (PBPK) au prezis creșterea cu 17% a ASC a crizotinib la starea de echilibru, după tratamentul concomitent cu inhibitori moderați ai CYP3A, diltiazem sau verapamil. Prin urmare, se recomandă precauție în cazul administrării concomitente a crizotinib cu inhibitori moderați ai CYP3A.

De asemenea, greșfrutul sau sucul de greșfrut pot crește concentrațiile plasmatice ale crizotinib și trebuie evitate (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Medicamente care pot scădea concentrațiile plasmatice ale crizotinib

Administrarea concomitentă a dozelor repetate de crizotinib (250 mg de două ori pe zi) cu doze repetate de rifampicină (600 mg o dată pe zi), un inductor puternic al CYP3A4, a determinat scăderea cu 84% și, respectiv, 79% a valorilor ASC_{tau} și C_{max} ale crizotinib la starea de echilibru, comparativ cu crizotinib administrat în monoterapie. Trebuie evitată utilizarea concomitentă a inductorilor puternici de CYP3A, care includ, dar nu se limitează la carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, rifampicină și sunătoare (vezi pct. 4.4).

Efectul unui inductor moderat, incluzând, dar fără a fi limitat la efavirenz sau rifabutină, nu este clar stabilit și, de aceea, utilizarea concomitentă cu crizotinib trebuie, de asemenea, evitată (vezi pct. 4.4).

Administrarea concomitentă cu medicamente care cresc pH-ul gastric

Solubilitatea în apă a crizotinibului depinde de pH, o valoare scăzută a pH-ului (acid) determinând o solubilitate crescută. Administrarea unei doze unice de 250 mg de crizotinib după un tratament cu esomeprazol 40 mg o dată pe zi, timp de 5 zile, a determinat o diminuare cu aproximativ 10% a expunerii totale la crizotinib (ASC_{inf}) și nu a determinat nicio modificare a expunerii plasmatice maxime (C_{max}); nivelul de modificare al expunerii totale nu a fost semnificativ din punct de vedere clinic. De aceea, nu este necesară ajustarea dozei inițiale când crizotinibul este administrat concomitent cu medicamente care cresc pH-ul gastric (cum sunt inhibitorii pompei protonice, blocanții H₂ sau antiacidele).

Medicamente ale căror concentrații plasmatice pot fi influențate de crizotinib

După 28 de zile de tratament cu crizotinib 250 mg, administrat de două ori pe zi la pacienții cu neoplasm, ASC_{inf} a midazolam administrat oral a fost de 3,7 mai mare decât cea observată când midazolam a fost administrat în monoterapie, sugerând faptul că, crizotinib este un inhibitor moderat al CYP3A. Prin urmare, administrarea crizotinib concomitent cu substraturi CYP3A cu indice

terapeutic îngust, care includ, dar nu se limitează la alfentanil, cisapridă, ciclosporină, derivați de ergot, fentanil, pimozidă, chinidină, sirolimus și tacrolimus trebuie evitată (vezi pct. 4.4). În cazul în care utilizarea concomitentă este necesară, trebuie efectuată monitorizarea clinică.

Studiile efectuate *in vitro* au indicat faptul că crizotinib este un inhibitor al CYP2B6. Prin urmare, crizotinib poate avea potențialul de a crește concentrațiile plasmatice ale medicamentelor administrate concomitent care sunt metabolizate de CYP2B6 (de exemplu, bupropionă, efavirenz).

Studiile efectuate *in vitro* pe hepatocite umane au indicat faptul că crizotinib poate avea efect inductor asupra enzimelor reglate de receptorul pregnan X (PXR) și asupra enzimelor reglate de receptorul androstan constitutiv (CAR) (de exemplu, CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, UGT1A1). Totuși, nu s-a observat niciun efect inductor *in vivo* când crizotinib a fost administrat concomitent cu midazolam - substrat test al CYP3A4. Trebuie manifestată precauție la administrarea crizotinib concomitent cu medicamente care sunt metabolizate predominant de către aceste enzime. Trebuie să se țină cont de faptul că eficacitatea contraceptivelor orale administrate concomitent poate fi redusă.

Studiile efectuate *in vitro* au indicat că crizotinib este un inhibitor slab al uridin difosfat glucuronoziltransferazei (UGT)1A1 și al UGT2B7. De aceea, crizotinib poate avea potențial de creștere a concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor administrate concomitent care sunt metabolizate predominant de către UGT1A1 (de exemplu, raltegravir, irinotecan) sau UGT2B7 (de exemplu, morfina, naloxonă).

Pe baza unui studiu efectuat *in vitro*, se prevede că crizotinib inhibă glicoproteina P de la nivelul intestinului. De aceea, administrarea de crizotinib concomitent cu medicamente care sunt substraturi ale glicoproteinei P (de exemplu, digoxină, dabigatran, colchicină, pravastatină) poate crește efectul terapeutic al acestora și reacțiile adverse. Când crizotinib se administrează concomitent cu aceste medicamente se recomandă supravegherea clinică atentă.

Crizotinib este un inhibitor al OCT1 și OCT2 *in vitro*. De aceea, crizotinib poate avea potențial de creștere a concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor administrate concomitent care sunt substraturi ale OCT1 sau OCT2 (de exemplu, metformină, procainamidă).

Interacțiuni farmacodinamice

În studiile clinice s-a observat prelungirea intervalului QT la administrarea crizotinib. De aceea, utilizarea concomitentă a crizotinib cu medicamente cunoscute că prelungesc intervalul QT sau cu medicamente care pot induce torsada vârfurilor (de exemplu, clasa IA [chinidină, disopiramidă] sau clasa III [de exemplu, amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă], metadonă, cisapridă, moxifloxacină, antipsihotice, etc.) trebuie luată în considerare cu precauție. O monitorizare a intervalului QT trebuie efectuată în cazul utilizării concomitente cu aceste medicamente (vezi pct. 4.2 și 4.4).

În timpul studiilor clinice a fost raportată bradicardia; de aceea, crizotinib se utilizează cu precauție, din cauza riscului de bradicardie excesivă când se utilizează concomitent cu alte medicamente care pot induce bradicardie (de exemplu, blocante non-dihidropiridinice ale canalelor de calciu, cum sunt verapamil și diltiazem, beta-blocante, clonidină, guanfacină, digoxină, meflochină, anticolinesterazice, pilocarpină) (vezi pct. 4.2 și 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să evite sarcina în timpul tratamentului cu XALKORI.

Contracepția la bărbați și femei

În timpul tratamentului și timp de cel puțin 90 de zile după încheierea tratamentului trebuie să se utilizeze metode contraceptive adecvate (vezi pct. 4.5).

Sarcina

XALKORI poate produce efecte dăunătoare asupra fătului în cazul administrării la femeia gravidă. Studiile efectuate la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Nu există date pentru femeile gravide care utilizează crizotinib. Acest medicament nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a mamei necesită tratament. Femeia gravidă sau pacientele care rămân gravide în timpul administrării crizotinib, sau pacienții bărbați tratați, ca parteneri ai femeilor gravide, trebuie înștiințați cu privire la riscul potențial asupra fătului.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă crizotinib și metaboliții acestuia sunt excretați în laptele uman. Din cauza efectelor potențial dăunătoare asupra sugarului, mamele trebuie sfătuite să evite alăptarea în timpul tratamentului cu XALKORI (vezi pct. 5.3).

Fertilitatea

Pe baza rezultatelor nonclinice de siguranță, fertilitatea masculină și feminină poate fi compromisă de tratamentul cu XALKORI (vezi pct. 5.3). Atât bărbații cât și femeile trebuie sfătuiți înainte de tratament cu privire la modul de menținere a fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

XALKORI are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Trebuie manifestată precauție la conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor, deoarece pacienții pot prezenta bradicardie simptomatică (de exemplu, sincopă, amețeli, hipotensiune arterială), tulburări de vedere sau fatigabilitate în timpul tratamentului cu XALKORI (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Datele prezentate mai jos reflectă expunerea la XALKORI a 1669 pacienți cu NSCLC avansat cu mutația ALK-pozitivă care au participat în 2 studii clinice randomizate de fază 3 (Studiile 1007 și 1014) și în 2 studii clinice cu un singur braț de tratament (Studiile 1001 și 1005) și a 53 pacienți cu NSCLC avansat cu mutația ROS1-pozitivă care au participat în Studiul 1001 cu un singur braț de tratament, cu un total de 1722 pacienți (vezi pct. 5.1). Acestor pacienți li s-a administrat oral o doză inițială de 250 mg, de două ori pe zi, în mod continuu. În cadrul Studiului 1014, durata mediană a tratamentului de studiu la pacienții din brațul de tratament cu crizotinib (N=171) a fost de 47 de săptămâni; durata mediană a tratamentului la pacienții din brațul de tratament cu chimioterapie care au trecut la tratament cu crizotinib (N=109) a fost de 23 de săptămâni. În cadrul Studiului 1007, durata mediană a tratamentului de studiu la pacienții din brațul de tratament cu crizotinib (N=172) a fost de 48 de săptămâni. Pentru pacienții cu NSCLC cu mutația ALK-pozitivă, în cadrul Studiilor 1001 (N=154) și 1005 (N=1063), durata mediană a tratamentului a fost de 57 și, respectiv, de 45 de săptămâni. Pentru pacienții cu NSCLC cu mutația ROS1-pozitivă, în cadrul studiului 1001 (N=53), durata mediană a tratamentului a fost de 101 săptămâni.

Cele mai grave reacții adverse la 1722 pacienți cu NSCLC avansat, fie cu mutația ALK-pozitivă, fie ROS1-pozitivă, au fost hepatotoxicitatea, BPI/pneumonita, neutropenia și prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.4). Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 25\%$) la pacienții cu NSCLC, fie cu mutația ALK-pozitivă, fie ROS1-pozitivă au fost tulburările de vedere, greața, diareea, vărsăturile, edemul, constipația, creșterea valorilor serice ale transaminazelor, fatigabilitatea, apetitul alimentar scăzut, amețelile și neuropatia.

Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 3\%$, frecvență indiferent de cauză) asociate cu întreruperea administrării medicamentului au fost neutropenia (11%), creșterea valorilor serice ale transaminazelor (7%), vărsăturile (5%) și greața (4%). Cele mai frecvente reacții adverse asociate cu reducerea dozelor ($\geq 3\%$, frecvență indiferent de cauză) au fost creșterea valorilor serice ale transaminazelor (4%) și neutropenia (3%). Reacțiile adverse, indiferent de cauză, asociate cu oprirea permanentă a tratamentului au survenit la 302 (18%) pacienți, dintre care cele mai frecvente ($\geq 1\%$) au fost BPI (1%) și creșterea valorilor serice ale transaminazelor (1%).

Lista reacțiilor adverse prezentate sub formă de tabel

Tabelul 3 prezintă reacțiile adverse raportate la 1722 pacienți cu NSCLC avansat, fie cu mutația ALK-pozitivă, fie ROS1-pozitivă cărora li s-a administrat crizotinib în 2 studii randomizate de fază 3 (1007 și 1014) și 2 studii clinice cu un singur braț de tratament (1001 și 1005) (vezi pct. 5.1).

Reacțiile adverse enumerate în tabelul 3 sunt prezentate în funcție de clasificarea pe aparate, organe și sisteme și de categoriile de frecvență care sunt definite folosind convenția următoare: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 3. Reacții adverse raportate în studiile clinice efectuate cu crizotinib (N=1722)

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie ^a (22%) Anemie ^b (15%) Leucopenie ^c (15%)		
Tulburări metabolice și de nutriție	Scădere a apetitului alimentar (30%)	Hipofosfatemie (6%)	
Tulburări ale sistemului nervos	Neuropatie ^d (25) Disgeuzie (21%)		
Tulburări oculare	Tulburări de vedere ^e (63%)		
Tulburări cardiace	Amețeli ^f (26%) Bradycardie ^g (13%)	Insuficiență cardiacă ^h (1%) Prelungire a intervalului QT pe electrocardiogramă (4%) Sincopă (3%)	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Boală pulmonară interstițială ⁱ (3%)	
Tulburări gastro-intestinale	Vărsături (51%) Diaree (54%) Greață (57%) Constipație (43%) Durere abdominală ^j (21%)	Esofagită ^k (2%) Dispepsie (8%)	Perforație gastro-intestinală ^l (< 1%)
Tulburări hepatobiliare	Transaminaze crescute ^m (32%)	Fosfatază alcalină serică crescută	Insuficiență hepatică (< 1%)

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
		(7%)	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie (13%)		Fotosensibilitate (< 1%)
Tulburări renale și ale căilor urinare		Chist renal ⁿ (3%) Creatinină serică crescută ^o (8%)	Insuficiență renală acută (< 1%) Insuficiență renală (< 1%)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Edem ^p (47%) Fatigabilitate (30%)		
Investigații diagnostice		Scădere a concentrației de testosteron în sânge ^q (2%)	Creștere a concentrației de creatinfosfokinază în sânge (< 1%)*

Termenii referitori la evenimente care reprezintă același concept sau afecțiune medicală au fost grupați împreună și raportați ca reacție adversă unică la medicament în Tabelul 3. Termenii efectiv raportați în studiu până la data limită de colectare a datelor și care contribuie la reacțiile adverse la medicament relevante sunt indicați între paranteze, așa cum sunt enumerați mai jos.

* Creatinfosfokinaza nu a fost o analiză de laborator standard în cadrul studiilor clinice cu crizotinib.

- a) Neutropenie (neutropenie febrilă, neutropenie, scădere a numărului de neutrofile).
- b) Anemie (anemie, scădere a hemoglobinei, anemie hipocromă).
- c) Leucopenie (leucopenie, scădere a numărului de celule albe).
- d) Neuropatie (senzație de arsură, disestezie, furnicături, tulburări de mers, hiperestezie, hipoestezie, hipotonie, disfuncție motorie, atrofie musculară, slăbiciune musculară, nevralgie, nevrită, neuropatie periferică, neurotoxicitate, parestezie, neuropatie motorie periferică, neuropatie senzitivo-motorie periferică, neuropatie senzitivă periferică, paralizie a nervului peronier, polineuropatie, tulburare senzorială, senzație de arsură la nivelul pielii).
- e) Tulburare de vedere (diplopie, aură, fotofobie, fotopsie, vedere încetoșată, reducere a acuității vizuale, perceperea de imagini cu o luminozitate intensă, tulburări de vedere, persistență a imaginii vizuale, flocoane vitreene).
- f) Amețeli (tulburări de echilibru, amețeli, vertij postural, presincope).
- g) Bradicardie (bradicardie, ritm cardiac scăzut, bradicardie sinusală).
- h) Insuficiență cardiacă (insuficiență cardiacă, insuficiență cardiacă congestivă, scădere a fracției de ejeecție, insuficiență ventriculară stângă, edem pulmonar). În cadrul studiilor clinice (n=1722), 19 (1,1%) pacienți tratați cu crizotinib au prezentat insuficiență cardiacă, indiferent de grad, dintre care 8 (0,5%) cazuri au fost de Grad 3 sau 4 și 3 (0,2%) cazuri au fost letale.
- i) Boală pulmonară interstițială (sindrom de detresă respiratorie acută, alveolită, boală pulmonară interstițială, pneumonită).
- j) Durere abdominală (disconfort abdominal, durere abdominală, durere la nivelul abdomenului inferior, durere la nivelul abdomenului superior, sensibilitate abdominală).
- k) Esofagită (esofagită, ulcer esofagian).
- l) Perforație gastro-intestinală (perforație gastro-intestinală, perforație intestinală, perforația intestinului gros).
- m) Valori serice crescute ale transaminazelor (valoare serică crescută a alaninaminotransferazei, valoare serică crescută a aspartataminotransferazei, valoare serică crescută a gama-glutamilttransferazei, valoare crescute ale enzimelor hepatice, funcție hepatică afectată, rezultate anormale ale testelor funcției hepatice, valori serice crescute ale transaminazelor).
- n) Chist renal (abces renal, chist renal, hemoragie la nivelul chistului renal, infecție la nivelul chistului renal).
- o) Creatinină serică crescută (creatinină serică crescută, clearance-ul renal al creatininei scăzut).
- p) Edem (edem facial, edem generalizat, tumefacție locală, edem localizat, edem, edem periferic, edem periorbital).
- q) Scădere a concentrației de testosteron în sânge (scădere a concentrației de testosteron în sânge, hipogonadism, hipogonadism secundar).

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Hepatotoxicitate

S-a înregistrat hepatotoxicitate indusă de medicament care a dus la deces la 0,1% din totalul de 1722 pacienți tratați cu crizotinib în studiile clinice. Creșterile concomitente ale valorilor serice ale ALT și/sau AST $\geq 3 \times$ LSVN și ale bilirubinemiei totale $\geq 2 \times$ LSVN, fără creșterea semnificativă a concentrației plasmatică a fosfatazei alcaline ($\leq 2 \times$ LSVN) au fost observate la mai puțin din 1% dintre pacienții tratați cu crizotinib.

Creșteri ale valorilor serice ale ALT sau AST la Grad 3 sau 4 au fost observate la 187 (11%), respectiv la 95 (6%) dintre pacienți. Șaptesprezece (1%) pacienți au necesitat oprirea permanentă a tratamentului din cauza valorilor serice ale crescute ale transaminazelor, ceea ce sugerează că aceste evenimente au putut fi abordate, în general, prin modificări ale dozei, așa cum sunt definite în Tabelul 2 (vezi pct. 4.2). În Studiul 1014, randomizat, de fază 3, creșteri ale valorilor serice ale ALT sau AST la Grad 3 sau 4 au fost observate la 15%, respectiv 8% dintre pacienții tratați cu crizotinib, comparativ cu 2%, respectiv 1% dintre pacienții cărora li s-a administrat chimioterapie. În Studiul 1007, randomizat, de fază 3, creșteri ale valorilor serice ale ALT sau AST la Grad 3 sau 4 au fost observate la 18%, respectiv 9% dintre pacienții cărora li s-a administrat crizotinib și la 5%, respectiv $< 1\%$ dintre pacienții cărora li s-a administrat chimioterapie.

În general, creșterea valorilor serice ale transaminazelor a avut loc în primele 2 luni de tratament. În cadrul studiilor clinice cu crizotinib la pacienții cu NSCLC fie ALK-pozitiv, fie ROS1-pozitiv, intervalul median până la creșterea de Grad 1 sau 2 a valorilor serice ale transaminazelor a fost de 23 de zile. Intervalul median până la creșterea de Grad 3 sau 4 a valorilor serice ale transaminazelor a fost de 43 zile.

Creșterile de Grad 3 sau 4 ale valorilor serice ale transaminazelor au fost în general reversibile după întreruperea administrării dozei. În cadrul studiilor cu crizotinib la pacienții (N=1722) cu NSCLC fie ALK-pozitiv, fie ROS1-pozitiv, reducerea dozei, asociată cu creșterea valorilor serice ale transaminazelor s-a înregistrat la 76 (4%) pacienți. Șaptesprezece (1%) pacienți au necesitat oprirea permanentă a tratamentului.

Pacienții trebuie monitorizați pentru a evidenția dezvoltarea hepatotoxicității și trebuie tratați conform recomandărilor de la pct. 4.2 și 4.4.

Tulburări gastro-intestinale

Greața (57%), diareea (54%), vărsăturile (51%) și constipația (43%) au fost evenimentele gastro-intestinale cel mai frecvent raportate, indiferent de cauză. Majoritatea evenimentelor au fost ușoare până la moderate ca severitate. Intervalul median până la debutul grețurilor și vărsăturilor a fost de 3 zile, iar frecvența acestor simptome a scăzut după 3 săptămâni de tratament. Terapia de susținere trebuie să includă utilizarea medicamentelor antiemetice. Intervalul median până la debutul diareei și constipației a fost de 13, respectiv 17 zile. Terapia de susținere pentru diaree și constipație trebuie să includă utilizarea medicamentelor standard antidiareice și, respectiv, laxative.

În studiile clinice cu crizotinib au fost raportate evenimente de perforații gastro-intestinale. S-au raportat cazuri letale de perforație gastro-intestinală în timpul utilizării după punerea pe piață a crizotinib (vezi pct. 4.4).

Prelungirea intervalului QT

În cadrul studiilor clinice la pacienții cu NSCLC avansat, fie ALK-pozitiv, fie ROS1-pozitiv, un interval QTcF (QT corectat conform metodei Fridericia) ≥ 500 msec a fost înregistrat la 34 (2,1%) dintre cei 1619 pacienți cu cel puțin o evaluare ECG ulterioară evaluării inițiale și o creștere maximă față de inițial a QTcF ≥ 60 msec a fost observată la 79 (5,0%) dintre cei 1585 pacienți cu evaluare ECG inițială și cel puțin o evaluare ulterioară celei inițiale. Prelungirea pe electrocardiogramă a intervalului QT de Grad 3 sau 4, indiferent de cauză, a fost raportată la 27 (1,6%) dintre cei 1722 pacienți (vezi pct. 4.2, 4.4, 4.5 și 5.2).

În cadrul unui substudiu ECG cu un singur braț (vezi pct. 5.2), care a utilizat măsurători ECG manuale, realizate în regim orb, 11 (21%) pacienți au înregistrat o creștere față de momentul inițial a valorii QTcF ≥ 30 și < 60 msec și 1 pacient (2%) a înregistrat o creștere față de momentul inițial a valorii QTcF ≥ 60 msec. Niciun pacient nu a prezentat un maxim al QTcF ≥ 480 msec. Analiza tendinței centrale a indicat faptul că cea mai mare modificare medie față de momentul inițial a QTcF a fost de 12,3 msec (Î 95% 5,1-19,5 msec, metoda celor mai mici pătrate [CMMP] în cadrul analizei de varianță [ANOVA]) și s-a înregistrat la 6 ore post-doză, în Ziua 1 a Ciclului 2. Toate limitele superioare ale Î 90% pentru modificarea medie față de momentul inițial, conform metodei CMMP, a QTcF la toate momentele de timp din Ziua 1 a Ciclului 2 au fost < 20 msec.

Prelungirea intervalului QT poate determina aritmii și reprezintă un factor de risc pentru deces subit. Prelungirea intervalului QT se poate manifesta clinic sub formă de bradicardie, amețeli și sincopă. Tulburările electrolitice, deshidratarea și bradicardia pot crește suplimentar riscul de prelungire a QTc și, de aceea, la pacienții cu toxicitate GI se recomandă monitorizarea periodică ECG și a concentrațiilor de electroliți (vezi pct. 4.4).

Bradycardia

În cadrul studiilor cu crizotinib la pacienți cu NSCLC avansat, fie ALK-pozitiv, fie ROS1-pozitiv, bradicardia, indiferent de cauză, s-a dezvoltat la 219 (13%) din 1722 pacienți tratați cu crizotinib. Majoritatea evenimentelor au avut severitate ușoară. Un total de 259 (16%) din 1666 pacienți cu cel puțin o evaluare a semnelor vitale ulterioară evaluării inițiale au avut o frecvență cardiacă < 50 bpm.

Utilizarea concomitentă a altor medicamente care pot determina bradicardie trebuie evaluată cu grijă. Pacienții care dezvoltă bradicardie simptomatică trebuie tratați conform recomandărilor de la pct. Ajustări ale dozei și Atenționări și precauții speciale pentru utilizare (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.5).

Boala interstițială pulmonară/pneumonita

BPI/pneumonita severă, care pune viața în pericol sau letală pot apărea la pacienții tratați cu crizotinib. În cadrul studiilor la pacienți (N=1722) cu NSCLC, fie ALK-pozitiv, fie ROS1-pozitiv, 50 (3%) pacienți tratați cu crizotinib au dezvoltat BPI de toate gradele, indiferent de cauză, inclusiv 18 (1%) pacienți cu Grad 3 sau 4 și 8 ($< 1\%$) pacienți cu cazuri letale. Conform evaluării unui Comitet Independent de Revizuire (CIR) efectuate pacienților cu NSCLC ALK-pozitiv (N=1669), 20 (1,2%) pacienți au avut BPI/pneumonită, inclusiv 10 ($< 1\%$) pacienți cu cazuri letale. Aceste cazuri au apărut în general în primele 3 luni după inițierea tratamentului. Pacienții cu simptome pulmonare care manifestă semne de BPI/pneumonită trebuie monitorizați. Alte potențiale cauze ale BPI/pneumonitei trebuie excluse (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Tulburări de vedere

În cadrul studiilor clinice cu crizotinib la pacienți (N=1722) cu NSCLC avansat, fie ALK-pozitiv, fie ROS1-pozitiv s-a raportat prezența unui defect de câmp vizual de Grad 4 cu pierderea vederii în cazul a 4 (0,2%) pacienți. Atrofia optică și tulburări ale nervului optic au fost raportate ca fiind cauze posibile ale pierderii vederii (vezi pct. 4.4).

În cazul a 1084 (63%) dintre cei 1722 pacienți tratați cu crizotinib s-au raportat tulburări de vedere de toate gradele, indiferent de cauză, cele mai frecvente fiind reducerea acuității vizuale, fotopsie, vedere încețoșată și flocoane vitreene. Dintre cei 1084 pacienți care au înregistrat tulburări de vedere, 95% au înregistrat evenimente de severitate ușoară. În cazul a șapte (0,4%) pacienți tratamentul a fost întrerupt temporar, iar în cazul a 2 (0,1%) pacienți doza a fost redusă din cauza unei tulburări de vedere. Nu s-au înregistrat întreruperi permanente ale tratamentului din cauza tulburărilor de vedere la cei 1722 pacienți tratați cu crizotinib.

Pe baza Chestionarului pentru evaluarea simptomelor vizuale (VSAQ-ALK), pacienții tratați cu crizotinib în Studiul 1007 și Studiul 1014 au raportat o incidență mai mare a tulburărilor de vedere, în comparație cu pacienții tratați cu chimioterapie. Debutul tulburărilor de vedere a fost înregistrat, în general, în prima săptămână de la administrarea medicamentului. La majoritatea pacienților din brațul de tratament cu crizotinib din Studiile 1007 și 1014, randomizate, de fază 3 ($> 50\%$) au fost raportate tulburări de vedere; acestea au apărut în 4 până la 7 zile pe săptămână, au durat maximum 1 minut și

nu au influențat deloc sau au influențat puțin activitățile zilnice (scoruri de 0 până la 3 dintr-un scor maxim de 10), conform raportărilor din chestionarul VSAQ-ALK.

Un substudiu de oftalmologie, care a utilizat evaluări oftalmice specifice la momente de timp specificate, a fost desfășurat la 54 pacienți cu NSCLC cărora li s-a administrat crizotinib 250 mg de două ori pe zi. Treizeci și opt (70,4%) din cei 54 pacienți au înregistrat un eveniment advers emergent terapeutic, de orice etiologie, asociat categoriei pe aparate, sisteme și organe „Tulburări oculare”, dintre care la 30 pacienți s-au efectuat examinări oftalmice. Dintre cei 30 pacienți, s-a raportat o anomalie oftalmică de orice tip la 14 (36,8%) pacienți și nu s-a constatat niciun eveniment oftalmic la 16 (42,1%) pacienți. Cele mai frecvente constatări au fost făcute prin biomicroscopie cu lampă cu fantă (21,1%), examen fund de ochi (15,8%) și examene ale acuității vizuale (13,2%). La mulți pacienți s-au observat anomalii oftalmice preexistente și afecțiuni medicale concomitente, care ar putea constitui factori contribuitoari la evenimentele oculare constatate, neputându-se determina nicio relație cauzală concludentă cu crizotinib. Nu au existat constatări la evaluarea numărului de celule în umoarea apoasă și a turbidității la nivelul camerei anterioare. Nicio tulburare vizuală asociată cu crizotinib nu a părut să fie asociată cu modificări ale acuității vizuale optim corectate, ale corpului vitros, ale retinei sau ale nervului optic.

La pacienții cu pierderi ale vederii de Grad 4, tratamentul cu crizotinib trebuie întrerupt și trebuie efectuată evaluarea oftalmologică. Aceasta se recomandă în cazul în care tulburarea de vedere persistă sau se agravează (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Tulburări la nivelul sistemului nervos

Neuropatia, indiferent de cauză, definită ca în tabelul 3, a apărut la 435 (25%) dintre cei 1722 pacienți tratați cu crizotinib. De asemenea, disgeuzia a fost foarte frecvent raportată în aceste studii și a avut, în principal, o severitate de Grad 1.

Chistul renal

Chisturile renale complexe, indiferent de cauză, s-au dezvoltat la 52 (3%) dintre cei 1722 pacienți tratați cu crizotinib. La anumiți pacienți s-a observat invazia locală a chistului, depășind rinichiul. Pacienții care dezvoltă chisturi renale trebuie monitorizați periodic, prin investigații imagistice și analize de urină.

Neutropenia și leucopenia

În cadrul studiilor la pacienți (N=1722) cu NSCLC avansat, fie ALK-pozitiv, fie ROS1-pozitiv, neutropenia de Grad 3 sau 4 a fost observată la 212 (12%) pacienții tratați cu crizotinib. Intervalul median până la debutul neutropeniei de orice grad a fost de 89 de zile. Neutropenia a fost asociată cu reducerea dozei sau întreruperea permanentă a tratamentului la 3%, respectiv < 1% dintre pacienți. La mai puțin de 0,5% dintre pacienții incluși în studiile clinice cu crizotinib s-a înregistrat neutropenie febrilă.

În cadrul studiilor la pacienți (N=1722) cu NSCLC avansat, fie ALK-pozitiv, fie ROS1-pozitiv, leucopenia de Grad 3 sau 4 a fost observată la 48 (3%) pacienți tratați cu crizotinib. Intervalul median până la debutul leucopeniei de orice grad a fost de 85 de zile.

Leucopenia a fost asociată cu reducerea dozei pentru < 0,5% dintre pacienți și nu a fost asociată cu întreruperea permanentă a tratamentului cu crizotinib la niciunul dintre pacienți.

În studiile clinice cu crizotinib la pacienți cu NSCLC avansat, fie ALK-pozitiv, fie ROS1-pozitiv, scăderi de Grad 3 sau 4 ale leucocitelor au fost observate cu o frecvență de 4% și, respectiv, ale neutrofilelor cu o frecvență de 13%.

În funcție de starea clinică trebuie monitorizată hemograma completă, inclusiv formula leucocitară, cu repetarea mai frecventă a analizei dacă se observă anomalii de Grad 3 sau 4 sau dacă apare febra sau infecțiile. Pentru pacienții care prezintă anomalii ale analizelor hematologice de laborator, vezi pct. 4.2.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Tratamentul supradozajului cu medicamentul constă în măsuri generale de susținere. Nu există antidot pentru XALKORI.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice, inhibitori de protein kinază; codul ATC: L01ED01.

Mecanism de acțiune

Crizotinib este un inhibitor selectiv, cu moleculă mică, al receptorului tirozin kinazic (RTK) ALK și al variantelor oncogene ale acesteia (de exemplu fuziune ALK sau mutații ale ALK). De asemenea, crizotinib este un inhibitor al RTK pentru factorul de creștere a hepatocitelor (HGFR, c-Met), al ROS1 (c-ros) și al RTK Recepteur d'Origine Nantais (RON). În teste biochimice, crizotinib a demonstrat inhibarea dependentă de concentrație a activității kinazice a ALK, ROS1 și c-Met și în culturi celulare a inhibat fosforilarea și a modulat fenotipurile dependente de kinază. Crizotinib a demonstrat activitate inhibitorie puternică și selectivă asupra creșterii și proliferării și a indus apoptoza în liniile celulare tumorale care au prezentat evenimente de fuziune a ALK (inclusiv proteina echinodermică asociată microtubulilor tip 4 [EML4]-ALK și nucleofosmina [NPM]-ALK), evenimente de fuziune a ROS1 sau amplificarea genelor *ALK* sau *MET*. Crizotinib a demonstrat eficacitate antitumorală, inclusiv activitate marcată antitumorală citoreductoare, la șoarecii cu xenogrefe tumorale care exprimau proteina de fuziune ALK. Eficacitatea anti-tumorală a crizotinib în tumori, *in vivo*, a fost dependentă de doză și corelată cu inhibarea farmacodinamică a fosforilării proteinelor de fuziune ALK (inclusiv EML4-ALK și NPM-ALK). Crizotinib a demonstrat, de asemenea, o activitate antitumorală marcată în studiile cu xenogrefe la șoareci, unde tumorile au fost generate folosind un grup de linii celulare NIH-3T3 pentru a exprima fuziunile cheie ale ROS1 identificate la tumorile umane. Eficacitatea antitumorală a crizotinib a fost dependentă de doză și a demonstrat o corelare cu inhibiția fosforilării ROS1 *in vivo*.

Studii clinice

NSCLC avansat, ALK-pozitiv, netratat anterior – Studiul 1014, randomizat, de fază 3

Eficacitatea și siguranța crizotinib în tratamentul pacienților cu NSCLC metastatic, ALK-pozitiv, netratați anterior sistemic pentru stadiul avansat al afecțiunii au fost demonstrate în Studiul clinic 1014, multinațional, randomizat, în regim deschis.

Populația întreagă de analiză a inclus 343 pacienți cu NSCLC avansat, ALK-pozitiv, depistați prin hibridizare fluorescentă in situ (Fluorescence In Situ Hybridization-FISH), înainte de randomizare: 172 pacienți au fost randomizați în brațul de tratament cu crizotinib și 171 pacienți au fost randomizați în brațul de tratament cu chimioterapie (pemetrexed + carboplatină sau cisplatină; până la 6 cicluri de tratament). Caracteristicile demografice și tumorale ale întregii populații a studiului au fost 62% de sex feminin, vârsta mediană de 53 de ani, starea generală conform evaluării Grupului Estic de Cooperare în Oncologie (ECOG) la momentul inițial de 0 sau 1 (95%), 51% caucazieni și 46% asiatici, 4% fumători în prezent, 32% foști fumători și 64% nu au fumat niciodată. Caracteristicile tumorale ale întregii populații a studiului au fost boală metastatică la 98% dintre pacienți, 92% dintre tumorile

pacienților au fost clasificate ca având histologie de adenocarcinom, iar 27% dintre pacienți au avut metastaze cerebrale.

Pacienții au avut posibilitatea de a continua tratamentul cu crizotinib și după progresia afecțiunii conform Criteriilor de Evaluare a Răspunsului în Tumorile Solide (RECIST), pe baza deciziei investigatorului, câtă vreme pacientul înregistra beneficiu clinic. Șaizeci și cinci dintre cei 89 (73%) pacienți tratați cu crizotinib și 11 dintre cei 132 (8,3%) pacienți tratați prin chimioterapie au continuat tratamentul cel puțin 3 săptămâni după progresia obiectivă a afecțiunii. Pacienții randomizați în brațul de tratament cu chimioterapie au avut posibilitatea de a trece pe tratament cu crizotinib în caz de progresie a afecțiunii conform definiției RECIST, confirmată printr-o evaluare radiologică independentă (ERI). O sută patruzeci și patru (84%) pacienți din brațul de tratament cu chimioterapie au fost trecuți pe tratament ulterior cu crizotinib.

Crizotinib a prelungit în mod semnificativ supraviețuirea fără progresie (SFP), acesta fiind criteriul principal al studiului, în comparație cu chimioterapia, conform evaluărilor ERI. Beneficiul SFP al crizotinib a fost consecvent în toate subgrupurile de caracteristici inițiale ale pacienților, cum sunt vârsta, sexul, rasa, statusul de fumător, timpul scurs de la diagnosticare, starea generală conform evaluării ECOG și prezența metastazelor cerebrale. A existat o îmbunătățire numerică a supraviețuirii generale (SG) la pacienții tratați cu crizotinib, cu toate că această îmbunătățire nu a fost semnificativă statistic. Datele de eficacitate din Studiul 1014, randomizat, de fază 3 sunt rezumate în Tabelul 4, iar curbele Kaplan-Meier pentru SFP și SG sunt ilustrate în Figura 1, respectiv Figura 2.

Tabelul 4. Rezultatele de eficacitate din Studiul 1014, randomizat, de fază 3 (populația întregă de analiză) la pacienți cu NSCLC avansat, ALK-pozitiv, netratat anterior*

Parametru de răspuns	Crizotinib N=172	Chimioterapie N=171
Supraviețuire fără progresia afecțiunii (în funcție de ERI)		
Pacienți cu evenimente, n (%)	100 (58%)	137 (80%)
SFP mediană exprimată în luni (ÎÎ 95%)	10,9 (8,3, 13,9)	7,0 ^a (6,8, 8,2)
RR (ÎÎ 95%) ^b	0,45 (0,35, 0,60)	
valoare p ^c	< 0,0001	
Supraviețuire generală^d		
Număr de decese, n (%)	71 (41%)	81 (47%)
SG mediană exprimată în luni (ÎÎ 95%)	NA (45,8, NA)	47,5 (32,2, NA)
RR (ÎÎ 95%) ^b	0,76 (0,55, 1,05)	
valoare p ^c	0,0489	
Probabilitate de supraviețuire la 12 luni, ^d % (ÎÎ 95%)	83,5 (77,0, 88,3)	78,4 (71,3, 83,9)
Probabilitate de supraviețuire la 18 luni, ^d % (ÎÎ 95%)	71,5 (64,0, 77,7)	66,6 (58,8, 73,2)
Probabilitate de supraviețuire la 48 luni, ^d % (ÎÎ 95%)	56,6 (48,3, 64,1)	49,1 (40,5, 57,1)
Rata răspunsului obiectiv (în funcție de ERI)		
Rata răspunsului obiectiv % (ÎÎ 95%)	74% (67, 81)	45% ^e (37, 53)
valoare p ^f	< 0,0001	
Durata răspunsului		
Luni ^g (ÎÎ 95%)	11,3 (8,1, 13,8)	5,3 (4,1, 5,8)

Abrevieri: ÎÎ = interval de încredere; RR = rata de risc; ERI = evaluare radiologică independentă; N/n = număr de pacienți; NA= neatins; SFP = supraviețuire fără progresie; RRO = rata răspunsului obiectiv; SG = supraviețuire generală

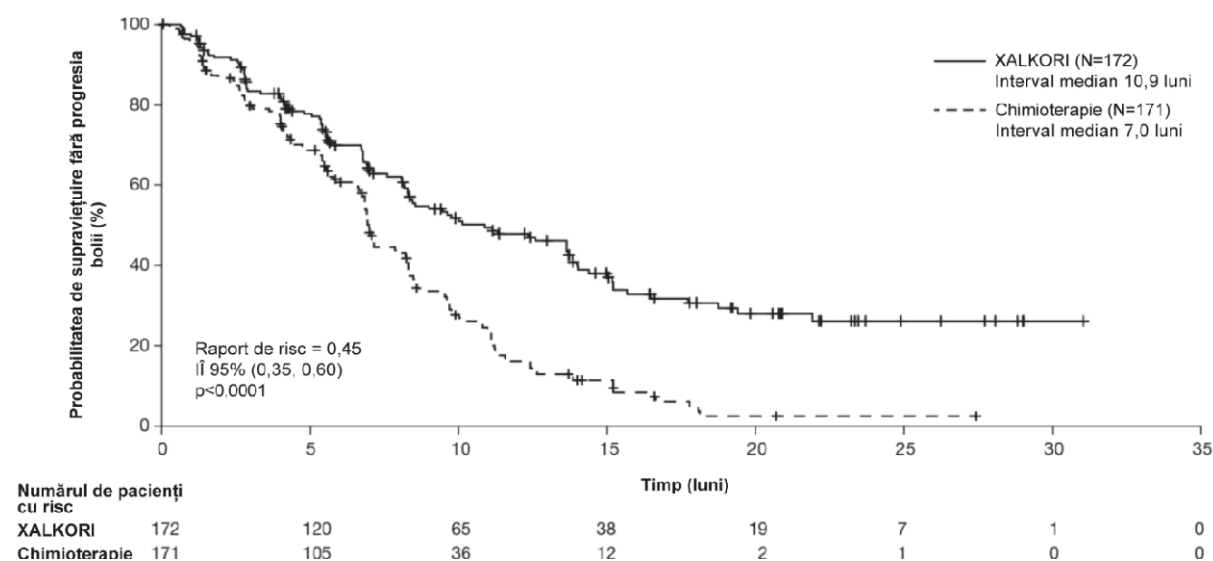
* SFP, rata răspunsului obiectiv și durata răspunsului se bazează pe data limită de colectare a datelor 30 noiembrie 2013; SG se bazează pe data ultimei vizite a ultimului pacient, 30 noiembrie 2016 și se bazează pe urmărirea mediană de aproximativ 46 luni.

a) SFP mediană a fost de 6,9 luni (ÎÎ 95%: 6,6, 8,3) pentru pemetrexed/cisplatină (RR=0,49; valoarea p < 0,0001 pentru crizotinib în comparație cu pemetrexed/cisplatin) și 7 luni (ÎÎ 95%: 5,9; 8,3) pentru

pemetrexed/carboplatină (RR=0,45; valoarea p < 0,0001 pentru crizotinib în comparație cu pemetrexed/carboplatină).

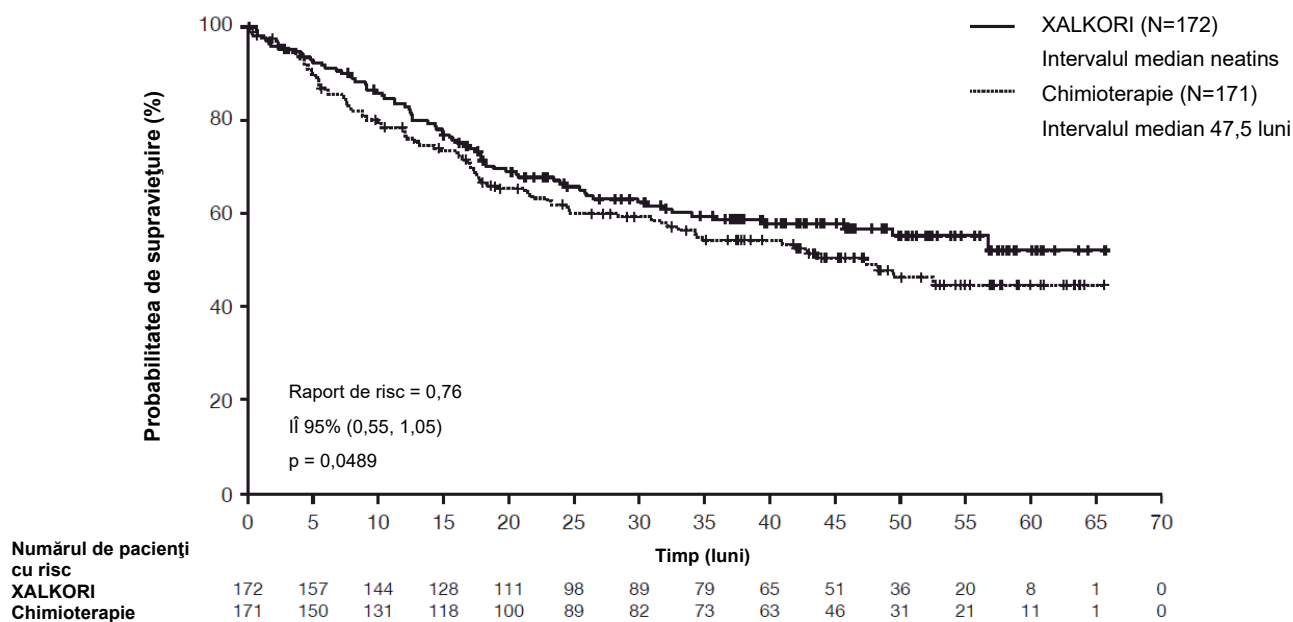
- b) Pe baza analizei stratificate a riscului proporțional Cox.
- c) Pe baza testului log-rank stratificat (unilateral).
- d) Actualizare pe baza analizei finale a SG. Analiza SG nu a fost ajustată pentru efectele de confuzie potențiale ale schimbării tratamentului (144 [84%] pacienți din brațul cu chimioterapie au primit tratament ulterior cu crizotinib).
- e) RRO a fost 47% (ÎI 95%: 37, 58) pentru pemetrexed/cisplatină (valoarea p < 0,0001 în comparație cu crizotinib) și 44% (ÎI 95%: 32, 55) pentru pemetrexed/carboplatină (valoarea p < 0,0001 în comparație cu crizotinib).
- f) Pe baza testului stratificat Cochran-Mantel-Haenszel (bilateral).
- g) Estimată cu ajutorul metodei Kaplan-Meier.

Figura 1. Curbele Kaplan-Meier pentru supraviețuirea fără progresie (pe baza ERI) în funcție de brațul de tratament din Studiul 1014, randomizat, de fază 3 (întreaga populație de analiză) la pacienți cu NSCLC avansat, ALK-pozitiv, netratat anterior



Abrevieri: ÎI = interval de încredere; N = număr de pacienți; p = valoarea p.

Figura 2. Curbele Kaplan-Meier pentru supraviețuirea generală în funcție de brațul de tratament în Studiul 1014, randomizat, de fază 3 (întreaga populație de analiză) la pacienți cu NSCLC avansat, ALK-pozitiv, netratat anterior



Abrevieri: Î = interval de încredere; N = număr de pacienți; p = valoarea p.

În cazul pacienților cu metastaze cerebrale tratate anterior la momentul inițial, intervalul de timp median până la progresia intracraniană (TPP-IC) a fost de 15,7 luni în brațul de tratament cu crizotinib (N=39) și de 12,5 luni în brațul de tratament cu chimioterapie (N=40) (RR=0,45 [Î 95%: 0,19, 1,07]; valoare p unilaterală=0,0315). În cazul pacienților fără metastaze cerebrale la momentul inițial, TPP-IC nu a fost atins nici în brațul de tratament cu crizotinib (N=132), nici în brațul de tratament cu chimioterapie (N=131) (RR=0,69 [Î 95%: 0,33, 1,45]; valoare p unilaterală=0,1617).

Simptomele raportate de pacienți și datele referitoare la calitatea globală a vieții au fost evaluate cu ajutorul chestionarului EORTC QLQ-C30 și al modulului pentru neoplasm bronho-pulmonar al acestuia (EORTC-QLC-LC13). În total, 166 pacienți din brațul de tratament cu crizotinib și 163 pacienți din brațul de tratament cu chimioterapie au completat chestionarele EORTC QLQ-C30 și LC13 la momentul inițial și la cel puțin o vizită ulterioară momentului inițial. S-a observat o îmbunătățire semnificativ superioară a calității globale a vieții în cadrul brațului de tratament cu crizotinib în comparație cu brațul de tratament cu chimioterapie (diferența totală a modificării față de punctajele de la vizita inițială 13,8; valoare p < 0,0001).

Intervalul de timp până la deteriorare (ITD) a fost prespecificat ca prima creștere a punctajelor cu ≥ 10 puncte față de momentul inițial în ceea ce privește simptomele de durere toracică, tuse sau dispnee conform evaluării cu ajutorul EORTC QLQ-LC13.

Crizotinib a contribuit la ameliorarea simptomelor, prin prelungirea semnificativă a ITD comparativ cu chimioterapia (cu o mediană de 2,1 luni față de 0,5 luni; RR=0,59; Î 95%: 0,45, 0,77; valoare p test log-rank bilateral ajustat Hochberg =0,0005).

NSCLC avansat, ALK-pozitiv, tratat anterior - Studiul 1007, randomizat, de fază 3

Eficacitatea și siguranța crizotinib în tratamentul pacienților cu NSCLC metastatic, ALK-pozitiv, care au beneficiat de tratament anterior sistemic pentru stadiul avansat al afecțiunii, au fost demonstrate în Studiul 1007, multinațional, randomizat, în regim deschis.

Populația întregă de analiză a inclus 347 pacienți cu NSCLC avansat, ALK-pozitiv, identificați prin FISH anterior randomizării. O sută șaptezeci și trei (173) pacienți au fost randomizați în brațul de

tratament cu crizotinib și 174 pacienți au fost randomizați în brațul de tratament cu chimioterapie (pemetrexed sau docetaxel). Caracteristicile demografice și tumorale ale întregii populații a studiului au fost 56% de sex feminin, vârsta mediană de 50 de ani, starea generală conform evaluării ECOG la momentul inițial de 0 (39%) sau 1 (52%), 52% caucazieni și 45% asiatici, 4% fumători în prezent, 33% foști fumători și 63% nu au fumat niciodată, 93% în stadiul de boală cu metastaze și 93% dintre tumorile pacienților au fost clasificate ca având histologie de adenocarcinom.

Pacienții au avut posibilitatea de a continua tratamentul repartizat și după progresia afecțiunii conform criteriilor RECIST, pe baza deciziei investigatorului, câtă vreme pacientul înregistra beneficiu clinic. Cincizeci și opt din 84 (69%) pacienți tratați cu crizotinib și 17 din 119 (14%) pacienți tratați cu chimioterapie au continuat tratamentul timp de cel puțin 3 săptămâni după progresia obiectivă a afecțiunii. Pacienții randomizați în brațul de tratament cu chimioterapie au putut trece pe tratament cu crizotinib în cazul progresiei afecțiunii conform definiției RECIST, confirmată prin ERI.

În comparație cu chimioterapia, crizotinib a prelungit în mod semnificativ SFP, evaluată prin ERI, acesta fiind obiectivul principal al studiului. Beneficiul crizotinib în ceea ce privește SFP s-a păstrat în subgrupele de pacienți împărțiți în funcție de caracteristicile inițiale, precum vârstă, sex, rasă, statusul de fumător, durata din momentul diagnosticului, scorul pentru starea generală conform evaluării ECOG, prezența metastazelor cerebrale și tratamentul anterior cu ITK al EGFR.

Datele de eficacitate din Studiul 1007 sunt prezentate în tabelul 5 și curbele Kaplan-Meier pentru SFP și SG sunt ilustrate în figura 3, respectiv figura 4.

Tabelul 5. Rezultatele de eficacitate din Studiul 1007, randomizat, de fază 3, la pacienți cu NSCLC avansat, ALK-pozitiv (întreaga populație pentru analiză)*

Parametru de răspuns	Crizotinib N=173	Chimioterapie N=174
Supraviețuire fără progresia afecțiunii (în funcție de ERI)		
Pacienți cu evenimente, n (%)	100 (58%)	127 (73%)
Tip de eveniment, n (%)		
Progresia afecțiunii	84 (49%)	119 (68%)
Deces fără progresie obiectivă	16 (9%)	8 (5%)
SFP mediană exprimată în luni (ÎÎ 95%)	7,7 (6,0, 8,8)	3,0 ^a (2,6, 4,3)
RR (ÎÎ 95%) ^b	0,49 (0,37, 0,64)	
valoare p ^c	< 0,0001	
Supraviețuire generală^d		
Număr de decese, n (%)	116 (67%)	126 (72%)
SG mediană exprimată în luni (ÎÎ 95%)	21,7 (18,9, 30,5)	21,9 (16,8, 26,0)
RR (ÎÎ 95%) ^b	0,85 (0,66, 1,10)	
valoare p ^c	0,1145	
Probabilitate de supraviețuire la 6 luni, ^e % (ÎÎ 95%)	86,6 (80,5, 90,9)	83,8 (77,4, 88,5)
Probabilitate de supraviețuire la 1 an, ^e % (ÎÎ 95%)	70,4 (62,9, 76,7)	66,7 (59,1, 73,2)
Rata răspunsului obiectiv (în funcție de ERI)		
Rata răspunsului obiectiv % (ÎÎ 95%)	65% (58, 72)	20% ^f (14, 26)
valoare p ^g	< 0,0001	
Durata răspunsului		
Mediană ^e , luni (ÎÎ 95%)	7,4 (6,1, 9,7)	5,6 (3,4, 8,3)

Abrevieri: ÎÎ = interval de încredere; RR = Rata de risc; ERI = evaluare radiologică independentă; N/n = număr de pacienți; SFP = supraviețuire fără progresie; RRO = rata răspunsului obiectiv; SG = supraviețuire generală.

* SFP, rata răspunsului obiectiv și durata răspunsului se bazează pe data limită de colectare a datelor 30 martie 2012; SG se bazează pe data limită de colectare a datelor 31 august 2015.

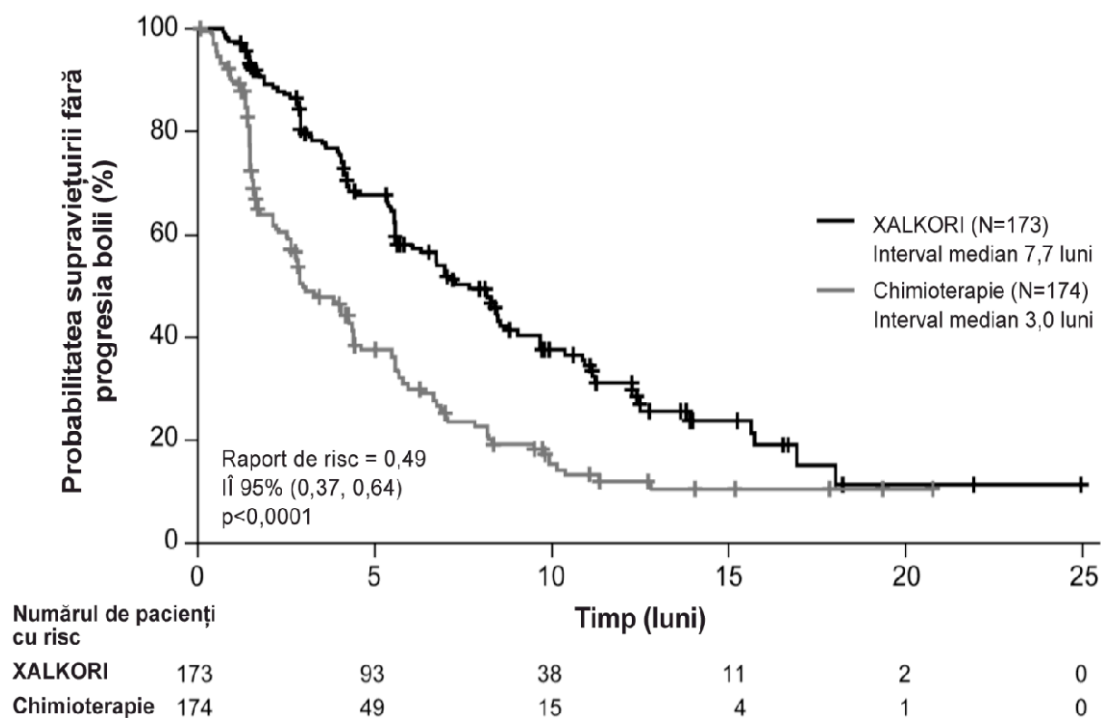
a) SFP mediană a fost de 4,2 luni (ÎÎ 95%: 2,8; 5,7) pentru pemetrexed (RR=0,59; valoarea p=0,0004 pentru XALKORI în comparație cu pemetrexed) și 2,6 luni (ÎÎ 95%: 1,6; 4,0) cu docetaxel (RR=0,30; valoarea p < 0,0001 pentru crizotinib în comparație cu docetaxel).

b) Pe baza analizei stratificate a riscului proporțional Cox.

c) Pe baza testului log-rank stratificat (unilateral).

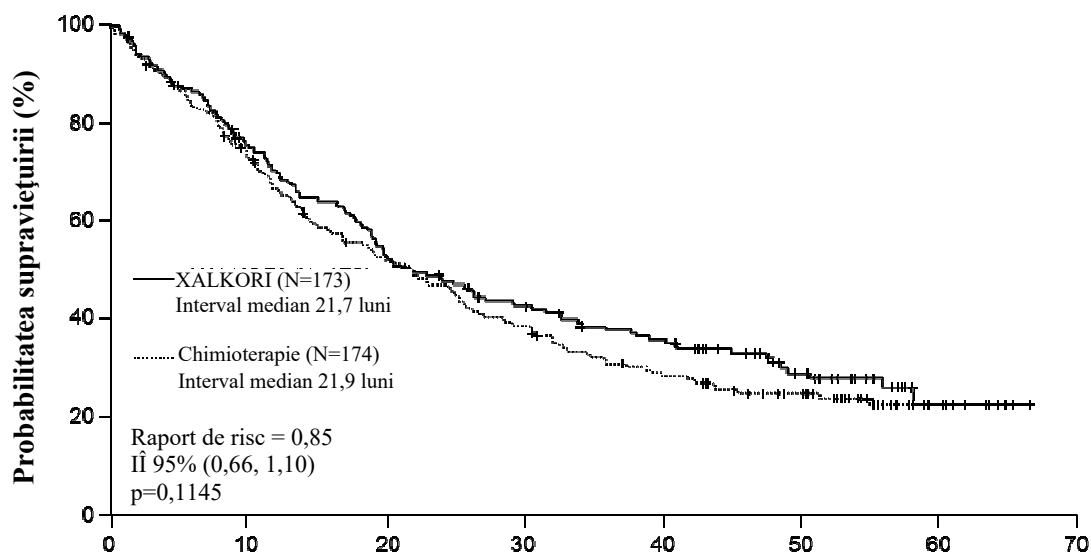
- d) Actualizată pe baza analizei finale SG. Analiza finală SG nu a fost ajustată pentru efectele de confuzie potențiale ale schimbării tratamentului (154 [89%] pacienți au fost trecuți pe tratament ulterior cu crizotinib).
- e) Estimată utilizând metoda Kaplan-Meier.
- f) RRO a fost 29% (ÎI 95%: 21, 39) pentru pemetrexed (valoarea $p < 0,0001$ în comparație cu crizotinib) și 7% (ÎI 95%: 2, 16) pentru docetaxel (valoarea $p < 0,0001$ în comparație cu crizotinib).
- g) Pe baza testului stratificat Cochran-Mantel-Haenszel (bilateral).

Figura 3. Curbele Kaplan-Meier pentru supraviețuirea fără progresia afecțiunii (pe baza ERI) în funcție de brațul de tratament în Studiul 1007, randomizat, de fază 3 (întreaga populație de analiză) la pacienți cu NSCLC avansat, ALK-positiv, tratat anterior



Abrevieri: ÎI = interval de încredere; N = număr de pacienți; p = valoarea p.

Figura 4. Curbele Kaplan-Meier pentru supraviețuirea generală în funcție de brațul de tratament în Studiul 1007, randomizat, de fază 3 (întreaga populație de analiză) la pacienții cu NSCLC avansat, ALK- pozitiv, tratat anterior



Numărul de pacienți cu risc	Perioada (luni)							
XALKORI	173	125	88	66	53	27	6	0
Chemioterapie	174	124	85	63	45	29	4	

Abrevieri: Î = interval de încredere; N = număr de pacienți; p = valoarea p.

Cincizeci și doi (52) pacienți tratați cu crizotinib și 57 pacienți tratați cu chimioterapie, cu metastaze cerebrale asimptomatice tratate sau netratate anterior au fost înrolați în Studiul 1007, randomizat, de fază 3. Rata de control a afecțiunii intracraniene (RCB-IC) la 12 săptămâni a fost de 65% în cazul pacienților tratați cu crizotinib, respectiv de 46% în cazul pacienților tratați cu chimioterapie.

Simptomele raportate de pacienți și datele referitoare la calitatea globală a vieții au fost colectate cu ajutorul EORTC QLQ-C30 și al modulului pentru neoplasm bronho-pulmonar al acestuia (EORTC QLQ-LC13) la vizita inițială (Ziua 1 Ciclu 1) și în Ziua 1 a fiecărui ciclu de tratament ulterior. În total, 162 pacienți din brațul de tratament cu crizotinib și 151 pacienți din brațul de tratament cu chimioterapie au completat chestionarele EORTC QLQ-C30 și LC-13 în momentul inițial și la cel puțin o vizită ulterioară.

În comparație cu chimioterapia, crizotinib a avut ca rezultat o ameliorare a simptomelor, cu prelungirea semnificativă a timpului până la înrăutățirea simptomelor (valoare mediană 4,5 luni versus 1,4 luni) la pacienții care au raportat dureri în piept, dispnee sau tuse (rata de risc 0,50; Î 95%: 0,37, 0,66; log-rank bilateral ajustat Hochberg valoare $p < 0,0001$).

În comparație cu chimioterapia, crizotinib a demonstrat o îmbunătățire semnificativă față de momentul inițial în ceea ce privește alopecia (ciclurile de la 2 la 15; valoarea $p < 0,05$), tusea (ciclurile de la 2 la 20; valoarea $p < 0,0001$), dispneea (ciclurile de la 2 la 20; valoarea $p < 0,0001$), hemoptizia (ciclurile de la 2 la 20; valoarea $p < 0,05$), durerea la nivelul brațului sau umărului (ciclurile de la 2 la 20; valoarea $p < 0,0001$), durerea în piept (ciclurile de la 2 la 20; valoarea $p < 0,0001$) și durerile în alte părți (ciclurile de la 2 la 20; valoarea $p < 0,05$). În comparație cu chimioterapia, crizotinib a determinat o agravare mult mai mică față de momentul inițial a neuropatiei periferice (ciclurile de la 6 la 20; valoarea $p < 0,05$), disfagiei (ciclurile de la 5 la 11; valoarea $p < 0,05$) și a gustului amar (ciclurile de la 2 la 20; valoarea $p < 0,05$).

Crizotinib a determinat beneficii în ceea ce privește calitatea vieții, în general, cu o îmbunătățire semnificativă față de momentul inițial în brațul de tratament cu crizotinib, comparativ cu brațul de tratament cu chimioterapie (ciclurile de la 2 la 20; valoarea $p < 0,05$).

Studii cu un singur braț de tratament în NSCLC în stadiu avansat, ALK-pozitiv

Utilizarea crizotinib în monoterapie în tratamentul pacienților cu NSCLC în stadiu avansat, ALK-pozitiv, a fost investigată în 2 studii multinaționale, cu un singur braț de tratament (Studiile 1001 și 1005). Dintre pacienții înrolați în aceste studii, pacienților descriși mai jos li s-a administrat anterior terapie sistemică pentru boală avansată local sau metastatică. Criteriul principal de eficacitate în ambele studii a fost rata răspunsului obiectiv (RRO), conform RECIST.

În total, 149 pacienți cu NSCLC în stadiu avansat, ALK-pozitiv, inclusiv 125 pacienți cu NSCLC în stadiu avansat, ALK-pozitiv, tratați anterior, au fost înrolați în studiul 1001 la data limită de colectare a datelor pentru analiza SFP și RRO. Caracteristicile demografice și tumorale au fost 50% de sex feminin, vârsta medie 51 de ani, starea generală ECOG în momentul inițial a fost 0 (32%) sau 1 (55%), 61% caucazieni și 30% asiatici, mai puțin de 1% fumători în prezent, 27% foști fumători, 72% nu au fumat niciodată, 94% în stadiul cu metastaze, 98% dintre cancere având histologie de adenocarcinom. Durata mediană a tratamentului a fost de 42 săptămâni.

În total, 934 pacienți cu NSCLC în stadiu avansat, ALK-pozitiv au fost tratați cu crizotinib în Studiul 1005 la data limită de colectare a datelor pentru analiza SFP și RRO. Caracteristicile demografice și tumorale au fost 57% de sex feminin, vârsta medie 53 de ani, starea generală ECOG în momentul inițial a fost 0/1 (82%) sau 2/3 (18%), 52% caucazieni și 44% asiatici, 4% fumători în prezent, 30% foști fumători, 66% nu au fumat niciodată, 92% în stadiul cu metastaze; 94% dintre cancere având histologie de adenocarcinom. Durata mediană a tratamentului pentru acești pacienți a fost de 23 săptămâni. În funcție de opțiunea investigatorului, pacienții ar putea continua tratamentul chiar și după progresia afecțiunii definite conform criteriilor RECIST, dacă evaluarea raportului beneficiu/risc justifică continuarea tratamentului. Șaptezeci și șapte din 106 pacienți (73%) au continuat tratamentul cu crizotinib timp de cel puțin 3 săptămâni după demonstrarea obiectivă a progresiei afecțiunii.

Datele de eficacitate din Studiile 1001 și 1005 sunt prezentate în tabelul 6.

Tabelul 6. Rezultatele de eficacitate la pacienți cu NSCLC în stadiu avansat, ALK-pozitiv, din Studiile 1001 și 1005

Parametrul de eficacitate	Studiul 1001	Studiul 1005
	N=125 ^a	N=765 ^a
Rata răspunsului obiectiv ^b [% (ÎI 95%)]	60 (51, 69)	48 (44, 51)
Timpul până la răspuns tumoral [mediana (interval)] săptămâni	7,9 (2,1, 39,6)	6,1 (3, 49)
Durata răspunsului ^c [mediana (ÎI 95%)] săptămâni	48,1 (35,7, 64,1)	47,3 (36, 54)
Supraviețuirea fără progresia afecțiunii ^c [mediana (ÎI 95%)] luni	9,2 (7,3, 12,7)	7,8 (6,9, 9,5) ^d
	N=154 ^e	N=905 ^e
Număr de decese, n (%)	83 (54%)	504 (56%)
Supraviețuire generală ^c [mediana (ÎI 95%)] luni	28,9 (21,1, 40,1)	21,5 (19,3, 23,6)

Abrevieri: ÎI = interval de încredere; N/n = număr de pacienți; SFP = supraviețuire fără progresia afecțiunii.

a) La datele limită de colectare a datelor, 1 iunie 2011 (Studiul 1001) și 15 februarie 2012 (Studiul 1005).

b) Trei pacienți nu au fost evaluabili pentru răspuns în Studiul 1001 și 42 pacienți nu au fost evaluabili pentru răspuns în Studiul 1005.

c) Estimată utilizând metoda Kaplan-Meier.

d) Datele referitoare la SFP din Studiul 1005 au inclus 807 pacienți din populația pentru analiza de siguranță care au fost identificați cu ajutorul testului FISH (data limită de colectare a datelor 15 februarie 2012).

e) La data limită de colectare a datelor 30 noiembrie 2013.

NSCLC avansat, ROS1-pozitiv

Utilizarea crizotinib în monoterapie în tratamentul pacienților cu NSCLC avansat, ROS1-pozitiv, a fost investigată în Studiul 1001 multicentric, multinațional, cu un singur braț de tratament. Au fost înrolați în total în studiu 53 pacienți cu NSCLC avansat, ROS1-pozitiv la data limită de colectare a datelor, inclusiv 46 pacienți cu NSCLC avansat, ROS1-pozitiv tratat anterior și un număr limitat de

pacienți (N=7) cărora nu li s-a administrat tratament sistemic anterior. Criteriul principal de eficacitate a fost RRO, conform RECIST. Criteriile secundare de eficacitate au inclus timpul de răspuns tumoral (TRT), durata răspunsului (DR), SFP și SG. Pacienților li s-a administrat crizotinib 250 mg pe cale orală, de două ori pe zi.

Caracteristicile demografice au fost 57% de sex feminin, vârsta mediană de 55 ani, starea generală conform evaluării ECOG la momentul inițial 0 sau 1 (98%) sau 2 (2%), 57% caucazieni și 40% asiatici, 25% foști fumători și 75% nu au fumat niciodată. Caracteristicile afecțiunii au fost 94% afecțiune metastatică, 96% histologie de adenocarcinom, iar 13% fără tratament sistemic anterior pentru afecțiunea metastatică.

În Studiul 1001, înainte de includerea pacienților a fost necesar un diagnostic confirmat de NSCLC avansat, ROS1-pozitiv. Pentru majoritatea pacienților, NSCLC ROS1-pozitiv a fost identificat prin metoda FISH. Durata mediană a tratamentului a fost de 22,4 luni (ÎI 95%: 15,0, 35,9). Au existat 6 răspunsuri complete și 32 de răspunsuri parțiale pentru o RRO de 72% (95% ÎI: 58%, 83%). DR mediană a fost de 24,7 luni (95% ÎI: 15,2, 45,3). Cincizeci la sută dintre răspunsurile tumorale obiective au fost obținute în timpul primelor 8 săptămâni de tratament. SFP mediană la data limită de colectare a datelor a fost de 19,3 luni (ÎI 95%: 15,2, 39,1). SG mediană la data limită de colectare a datelor a fost de 51,4 luni (ÎI 95%: 29,3%, NA).

Datele de eficacitate de la pacienții cu NSCLC avansat, ROS1-pozitiv din Studiul 1001 sunt prezentate în tabelul 7.

Tabelul 7. Rezultatele de eficacitate la pacienți cu NSCLC avansat, ROS1-pozitiv, din Studiul 1001

Parametrul de eficacitate	Studiul 1001 N=53 ^a
Rata răspunsului obiectiv [% (ÎI 95%)]	72 (58, 83)
Timpul până la răspunsul tumoral [mediana (interval)] săptămâni	8 (4, 104)
Durata răspunsului ^b [mediana (ÎI 95%)] luni	24,7 (15,2, 45,3)
Supraviețuirea fără progresia afecțiunii ^b [mediana (ÎI 95%)] luni	19,3 (15,2, 39,1)
SG ^b [mediana (ÎI 95%)] luni	51,4 (29,3, NA)

Abrevieri: ÎI = interval de încredere; N= număr de pacienți; NA = neatins; SG=supraviețuirea globală.

SG se bazează pe o urmărire mediană de aproximativ 63 de luni.

a. La data limită de colectare a datelor 30 iunie 2018.

b. Estimată utilizând metoda Kaplan-Meier.

Absența aspectului histologic de adenocarcinom

Douăzeci și unu de pacienți cu NSCLC în stadiu avansat, ALK-pozitiv, netratat anterior și 12 pacienți cu NSCLC în stadiu avansat, ALK-pozitiv, tratat anterior, fără aspect histologic de adenocarcinom au fost incluși în Studiile 1014, respectiv 1007, randomizate, de fază 3. Subgrupurile din aceste studii au fost prea mici pentru a permite formularea unor concluzii de încredere. Este de notat faptul că niciun pacient cu histologie CCS nu a fost randomizat în brațul de tratament cu crizotinib din Studiul 1007, respectiv niciun pacient cu histologie CCS nu a fost înrolat în Studiul 1014, din cauza faptului că regimul de tratament pe bază de pemetrexed a fost utilizat pe post de comparator.

Informația este disponibilă de la 45 pacienți cu răspuns evaluabil, cu NSCLC tratat anterior, fără aspect histologic de adenocarcinom (inclusiv 22 de pacienți cu CCS), din Studiul 1005. Răspunsuri parțiale au fost observate la 20 din 45 pacienți cu NSCLC non-adenocarcinomatous pentru o RRO de 44% și la 9 din 22 pacienți cu NSCLC CCS pentru o RRO de 41%, ambele fiind mai mici decât RRO raportată în Studiul 1005 (54%) pentru toți pacienții.

Repetarea tratamentului cu crizotinib

Nu sunt disponibile date de siguranță și eficacitate cu privire la repetarea tratamentului cu crizotinib la pacienții cărora li s-a administrat crizotinib în linia de terapie anterioare.

Vârștnici

Din 171 pacienți cu NSCLC ALK-pozitiv tratați cu crizotinib în Studiul 1014, randomizat, de fază 3, 22 (13%) au fost în vârstă de 65 de ani și peste, și din cei 109 pacienți cu NSCLC ALK-pozitiv din brațul de tratament cu chimioterapie care au trecut pe tratament cu crizotinib, 26 (24%) au fost în vârstă de 65 de ani și peste. Din 172 pacienți cu NSCLC ALK-pozitiv tratați cu crizotinib în Studiul 1007, randomizat, de fază 3, 27 (16%) au fost în vârstă de 65 de ani și peste. Din 154 și 1063 pacienți cu NSCLC ALK-pozitiv din Studiile cu un singur braț de tratament 1001 și 1005, 22 (14%) și 173 (16%) au avut vârsta de 65 de ani sau peste. La pacienții cu NSCLC ALK-pozitiv, frecvența reacțiilor adverse a fost în general similară la pacienții cu vârste < 65 de ani și la cei cu vârste ≥ 65 de ani, cu excepția edemului și constipației, care au fost raportate cu o frecvență mai mare în rândul pacienților cu vârste ≥ 65 de ani tratați cu crizotinib (diferență ≥ 15%) din Studiul 1014. Niciun pacient din brațul de tratament cu crizotinib din Studiile 1007 și 1014, randomizate, de fază 3, respectiv din Studiul 1005, cu un singur braț de tratament nu a avut vârsta > 85 ani. A existat un singur pacient cu NSCLC ALK-pozitiv cu vârsta > 85 de ani din cei 154 de pacienți din Studiul 1001, cu un singur braț de tratament (vezi și pct. 4.2 și 5.2). Din 53 pacienți cu NSCLC ROS1-pozitiv din studiul cu un singur braț de tratament 1001, 15 (28%) au fost în vârstă de 65 de ani și peste. Nu a existat niciun pacient cu NSCLC ROS1-pozitiv cu vârsta > 85 de ani în Studiul 1001.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu XALKORI la toate subgrupele de copii și adolescenți în NSCLC (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală a unei doze unice în condiții de repaus alimentar, crizotinib se absoarbe într-un interval median până la atingerea concentrațiilor plasmatice maxime de 4 - 6 ore. În condițiile administrării de două ori pe zi, starea de echilibru a fost obținută în 15 zile. S-a determinat că biodisponibilitatea absolută a crizotinib este de 43% după administrarea orală a unei doze unice de 250 mg.

O masă bogată în grăsimi a redus ASC_{inf} și C_{max} ale crizotinib cu aproximativ 14%, după administrarea unei doze unice de 250 mg la voluntari sănătoși. Crizotinib poate fi administrat împreună cu sau fără alimente (vezi pct. 4.2).

Distribuție

Media geometrică a volumului de distribuție (V_{se}) al crizotinib a fost de 1772 l după administrarea intravenoasă a unei doze de 50 mg, indicând distribuția extensivă la nivel tisular.

La om, legarea crizotinib de proteinele plasmatice *in vitro* este de 91% și este independentă de concentrația plasmatică a medicamentului. Studiile efectuate *in vitro* sugerează că, crizotinib este un substrat pentru glicoproteina P (gp P).

Metabolizare

Studiile efectuate *in vitro* au demonstrat că CYP3A4/5 au fost principalele enzime implicate în metabolizarea crizotinibului. Principalele căi de metabolizare la om au fost oxidarea inelului piperidinic la crizotinib lactam și *O*-dealchilarea, cu conjugarea ulterioară de fază 2 a metaboliților *O*-dealchilați.

Studiile efectuate *in vitro* pe microzomi hepatici umani au demonstrat că, crizotinib este un inhibitor dependent de timp al CYP2B6 și CYP3A (vezi pct. 4.5). Studiile *in vitro* au indicat faptul că este puțin probabil să apară interacțiuni clinice medicamentoase ca rezultat al inhibiției mediate de crizotinib a metabolizării medicamentelor care sunt substraturi pentru CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 sau CYP2D6.

Studiile efectuate *in vitro* au demonstrat că, crizotinib este un inhibitor slab al UGT1A1 și UGT2B7 (vezi pct. 4.5). Cu toate acestea, studiile efectuate *in vitro* au indicat că este puțin probabil ca interacțiunile medicamentoase să apară ca un rezultat al inhibării mediate de crizotinib a metabolizării medicamentelor care sunt substraturi pentru UGT1A4, UGT1A6 sau UGT1A9.

Studiile efectuate *in vitro* pe hepatocite umane au indicat faptul că este puțin probabil să apară interacțiuni clinice medicamentoase ca rezultat al inducției mediate de crizotinib a metabolizării medicamentelor care sunt substraturi pentru CYP1A2.

Eliminare

După administrarea de doze unice de crizotinib, timpul aparent de înjumătățire plasmatică terminală a crizotinib la pacienți a fost de 42 ore.

După administrarea unei doze unice de 250 mg crizotinib radiomarcant la voluntari sănătoși, 63% și 22% din doza administrată a fost detectată în materiile fecale și, respectiv, în urină. Procentele de crizotinib nemodificat au fost de aproximativ 53% și 2,3% din doza administrată în materiile fecale și, respectiv, în urină.

Administrarea concomitentă cu medicamente care sunt substraturi ale transportorilor

Crizotinib este un inhibitor al glicoproteinei P (gP P) *in vitro*. De aceea, crizotinib poate avea potențialul de a crește concentrațiile plasmatice ale medicamentelor administrate concomitent care sunt substraturi ale gP P (vezi pct. 4.5).

Crizotinib este un inhibitor al OCT1 și OCT2 *in vitro*. De aceea, crizotinib poate avea potențial de creștere a concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor administrate concomitent care sunt substraturi ale OCT1 sau OCT2 (vezi pct. 4.5).

In vitro, crizotinib în concentrații relevante din punct de vedere clinic nu a inhibat proteinele transportoare hepatice umane polipeptidul transportor al anionilor organici (PTAO)1B1 sau PTAO 1B3 sau proteinele transportoare renale transportorul anionilor organici (TAO)1 sau TAO3. De aceea, este puțin probabil să apară interacțiuni clinice medicamentoase ca rezultat al inhibiției mediate de crizotinib a preluării hepatice sau renale a medicamentelor care sunt substraturi pentru acești transportori.

Efect asupra altor proteine transportoare

In vitro, crizotinib nu este un inhibitor al BSEP în concentrații relevante din punct de vedere clinic.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Insuficiența hepatică

Crizotinib este metabolizat extensiv în ficat. Pacienții cu insuficiență hepatică ușoară conform clasificării INC (fie valoare serică a AST > LSVN și bilirubinemie totală \leq LSVN sau orice valoare serică a AST și bilirubinemie totală > LSVN, dar $\leq 1,5 \times$ LSVN), moderată (orice valoare serică a AST și bilirubinemie totală > $1,5 \times$ LSVN și $\leq 3 \times$ LSVN) sau severă (orice valoare serică a AST și bilirubinemie totală > $3 \times$ LSVN) sau cu funcție hepatică normală (valoare serică a AST și bilirubinemie totală \leq LSVN), care au fost perechi de control pentru insuficiența hepatică ușoară sau moderată, au fost înrolați într-un studiu clinic deschis nerandomizat (Studiul 1012).

După administrarea dozei de 250 mg crizotinib de două ori pe zi, pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (N=10) au demonstrat expunere sistemică la crizotinib la starea de echilibru similară cu cea observată la pacienții cu funcție hepatică normală (N=8), cu raporturi ale mediei geometrice pentru aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp ca parametru pentru expunerea zilnică la starea de echilibru (ASC_{zilnic}) și C_{max} de 91,1% și, respectiv, 91,2%. Nu se recomandă ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară.

După administrarea dozei de 200 mg crizotinib de două ori pe zi, pacienții cu insuficiență hepatică moderată (N=8) au demonstrat expunere sistemică mai mare la crizotinib, în comparație cu pacienți cu funcție hepatică normală (N=9), la aceeași valoare dozei, cu raporturi ale mediei geometrice pentru ASC_{zilnic} și C_{max} de 150% și, respectiv, 144%. Totuși, expunerea sistemică la crizotinib la pacienții cu insuficiență hepatică moderată în cazul administrării dozei de 200 mg de două ori pe zi a fost comparabilă cu cea observată la pacienții cu funcție hepatică normală în cazul administrării dozei de 250 mg de două ori pe zi, cu raporturi ale mediei geometrice pentru ASC_{zilnic} și C_{max} de 114% și, respectiv, 109%.

Parametrii expunerii sistemice la crizotinib ASC_{zilnic} și C_{max} la pacienții cu insuficiență hepatică severă (N=6) la care s-a administrat o doză de crizotinib de 250 mg o dată pe zi au fost de aproximativ 64,7% și respectiv 72,6% din cei observați la pacienții cu funcție hepatică normală la care s-a administrat o doză de crizotinib de 250 mg de două ori pe zi.

Se recomandă o ajustare a dozei de crizotinib atunci când se administrează crizotinib la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Insuficiența renală

Pacienți cu insuficiență renală ușoară ($60 \leq Cl_{cr} < 90$ ml/min) și moderată ($30 \leq Cl_{cr} < 60$ ml/min) au fost incluși în studiile clinice 1001 și 1005, cu un singur braț de tratament. A fost evaluat efectul funcției renale măsurate pe baza Cl_{cr} de referință asupra concentrațiilor minime de crizotinib ($C_{min, se}$) observate la starea de echilibru. În Studiul 1001, media geometrică ajustată a $C_{min, se}$ la pacienții cu insuficiență renală ușoară (N=35) și moderată (N=8) a fost cu 5,1%, respectiv 11% mai mare decât la pacienții cu funcție renală normală. În Studiul 1005, media geometrică ajustată a $C_{min, se}$ de crizotinib în grupurile de pacienți cu insuficiență renală ușoară (N=191) și moderată (N=65) a fost cu 9,1%, respectiv 15% mai mare decât la pacienții cu funcție renală normală. În plus, analiza farmacocinetică populațională utilizând date din Studiile 1001, 1005 și 1007 a indicat faptul că Cl_{cr} nu are un efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii crizotinibului. Datorită creșterilor mici ale expunerii la crizotinib (5%-15%), nu se recomandă ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

După administrarea unei doze unice de 250 mg la subiecți cu insuficiență renală severă ($Cl_{cr} < 30$ ml/min) care nu necesitau dializă peritoneală sau hemodializă, ASC_{inf} și C_{max} de crizotinib au crescut cu 79% și, respectiv, 34%, comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. Se recomandă o ajustare a dozei de crizotinib când se administrează la pacienți cu insuficiență renală severă care nu necesită dializă peritoneală sau hemodializă (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Vârsta

Pe baza analizei farmacocinetice populaționale din datele Studiilor 1001, 1005 și 1007, vârsta nu are niciun efect asupra farmacocineticii crizotinibului (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Greutate corporală și sex

Pe baza analizei farmacocinetice din datele Studiilor 1001, 1005 și 1007, nu a existat niciun efect semnificativ din punct de vedere clinic al greutateii corporale sau al sexului asupra farmacocineticii crizotinibului.

Rasă

Pe baza analizei farmacocinetice a populației din datele Studiilor 1001, 1005 și 1007, aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC_{se}) (Î 95%) la starea de echilibru estimată a fost cu 23%-37% mai mare la pacienții asiatici (N=523), decât la pacienții aparținând altor rase (N=691).

În cadrul studiilor cu pacienți cu NSCLC în stadiu avansat, ALK-pozitiv (N=1669), următoarele reacții adverse au fost raportate cu o diferență absolută de $\geq 10\%$ la pacienții asiatici (N=753), față de pacienții aparținând altor rase (N=916): creștere a valorilor serice ale transaminazelor, scădere a apetitului alimentar, neutropenie și leucopenie. Nu s-a raportat nicio reacție adversă la medicament cu o diferență absolută de $\geq 15\%$.

Vârstnici

Sunt disponibile date limitate în acest subgrup de pacienți (vezi pct. 4.2, și 5.1). Pe baza analizei farmacocinetice a populației din datele Studiilor 1001, 1005 și 1007, vârsta nu are niciun efect asupra farmacocineticii crizotinibului.

Electrofiziologie cardiacă

Potențialul crizotinib de a determina prelungirea intervalului QT a fost evaluat la pacienții cu NSCLC fie ALK-pozitiv, fie ROS1-pozitiv cărora li s-a administrat 250 mg crizotinib de două ori pe zi. Serii triple de ECG au fost colectate după o doză unică și la starea de echilibru, pentru a evalua efectul crizotinib asupra intervalelor QT. S-a constatat că treizecișipatru din 1619 pacienți (2,1%) cu cel puțin o evaluare ECG ulterioară evaluării inițiale au prezentat QTcF ≥ 500 msec și 79 din 1585 pacienți (5,0%) cu o evaluare ECG inițială și cel puțin o evaluare ECG ulterioară celei inițiale au avut o creștere față de inițial a QTcF ≥ 60 msec conform interpretării automate a dispozitivului de înregistrare a ECG (vezi pct. 4.4).

Un substudiu ECG care a utilizat măsurători ECG manuale, realizate în regim orb, a fost desfășurat pe 52 pacienți cu NSCLC ALK-pozitiv cărora li s-a administrat crizotinib 250 mg de două ori pe zi. Unsprezece (21%) pacienți au înregistrat o creștere față de momentul inițial a valorii QTcF ≥ 30 și < 60 msec și 1 pacient (2%) a înregistrat o creștere față de momentul inițial a valorii QTcF ≥ 60 msec. Niciun pacient nu a prezentat un maxim al QTcF ≥ 480 msec. Analiza tendinței centrale a indicat faptul că toate limitele superioare ale ÎÎ 90% pentru modificarea medie față de momentul inițial, conform metodei CMMP, a QTcF la toate momentele de timp din Ziua 1 a Ciclului 2 au fost < 20 msec. O analiză farmacocinetică/farmacodinamică a sugerat o relație între concentrațiile plasmatice de crizotinib și QTc. În plus, s-a descoperit o asocieră între creșterea concentrației plasmatice de crizotinib și scăderea frecvenței cardiace (vezi pct. 4.4), cu o reducere medie maximă de 17,8 bătăi pe minut (bpm) după 8 ore în Ziua 1 a Ciclului 2.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studii privind toxicitatea după doze repetate, efectuate la șobolan și câine, cu durata de până la 3 luni, principalele efecte la nivelul organelor țintă au fost corelate cu sistemul gastro-intestinal (emeză, modificări ale materiilor fecale, congestie), hematopoietic (hipocelularitate medulară), cardiovascular (blocare mixtă a canalelor ionice, scăderea frecvenței cardiace și a tensiunii arteriale, creșterea intervalelor LVEDP, QRS și PR și scăderea contractilității miocardice) sau reproducător (degenerescență testiculară a spermatoцитelor în faza pachitenă, necroză uniceulară a foliculilor ovarieni). Valorile concentrațiilor plasmatice la care nu se observă reacții adverse (NOAEL) pentru aceste constatări au fost fie sub-terapeutice, fie de până la de 2,6 ori mai mari decât expunerea clinică la om pe baza ASC. Alte rezultate au inclus un efect la nivel hepatic (creșterea nivelului transaminazelor hepatice) și al funcției retiniene și potențial de fosfolipidoză la nivelul mai multor organe, fără toxicități asociate.

Crizotinib nu a fost mutagen *in vitro* la testul de depistare a mutațiilor bacteriene (Ames). Crizotinib a determinat aneuploidie într-un test *in vitro* pe micronucleu care a utilizat celule de hamster chinezesc și într-un test *in vitro* pe limfocite umane de identificare a aberațiilor cromozomiale. Mici creșteri ale aberațiilor cromozomiale structurale la concentrații citotoxice au fost observate în limfocitele umane. NOAEL pentru aneuploidie au fost de aproximativ 1,8 ori mai mari decât expunerea clinică la om pe baza ASC.

Nu s-au efectuat studii privind carcinogenicitatea cu crizotinib.

Nu s-au efectuat studii specifice cu crizotinib la animale pentru a evalua efectul asupra fertilității; cu toate acestea, se consideră că, crizotinib are potențialul de a afecta funcția reproducătoare și fertilitatea la om, pe baza rezultatelor din studiile privind toxicitatea după doze repetate efectuate la șobolan. Rezultatele observate în sistemul reproducător al masculilor au inclus degenerescență testiculară a spermatozoidelor în faza pahitenă la șobolani care au primit ≥ 50 mg/kg și zi timp de 28 de zile (aproximativ de 1,1 ori expunerea clinică la om, pe baza ASC). Rezultatele observate în sistemul reproducător al femelelor au inclus necroză unicelulară a foliculilor ovarieni la o femelă de șobolan care a primit 500 mg/kg și zi, timp de 3 zile.

Crizotinib nu a avut efecte teratogene la femelele gestante de șobolan sau iepure. Pierderea post-implantare a fost crescută la doze ≥ 50 mg/kg și zi (aproximativ de 0,4 ori ASC la doza recomandată la om) la șobolani și greutatea fetală redusă a fost considerată reacție adversă la șobolan și iepure la doze de 200 mg/kg și zi și, respectiv, 60 mg/kg și zi (aproximativ de 1,2 ori expunerea clinică la om, pe baza ASC).

Osificarea întârziată a oaselor lungi în formare a fost observată la șobolani imaturi, la doza de 150 mg/kg și zi, după administrarea o dată pe zi timp de 28 zile (aproximativ de 3,3 ori expunerea clinică la om, pe baza ASC). Alte toxicități de interes potențial pentru pacienții copii și adolescenți nu au fost evaluate la animalele tinere.

Rezultatele unui studiu de fototoxicitate efectuat *in vitro* au demonstrat că, crizotinib poate avea potențial fototoxic.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Celuloză microcristalină
Hidrogenofosfat de calciu anhidru
Amidonglicolat de sodiu (Tip A)
Stearat de magneziu

Capsula

Gelatină
Dioxid de titan (E171)
Oxid roșu de fer (E172)

Cerneală pentru inscripționare

Șelac
Propilenglicol
Hidroxid de potasiu
Oxid negru de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din PEÎD cu capac din polipropilenă ce conțin 60 capsule.
Blistere din folie-PVC ce conțin 10 capsule.

Fiecare cutie conține 60 capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

XALKORI 200 mg capsule
EU/1/12/793/001
EU/1/12/793/002

XALKORI 250 mg capsule
EU/1/12/793/003
EU/1/12/793/004

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 23 Octombrie 2012
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 16 Iulie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Germania

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

DAPP va agreea conținutul și formatul materialului educațional cu autoritatea națională competentă. Textul final utilizat în materialul educațional trebuie să fie în acord cu informațiile aprobate ale produsului.

DAPP trebuie să asigure ca, la lansare și după aceea, tuturor profesioniștilor din domeniul sănătății care este de așteptat să utilizeze și/sau să prescrie XALKORI să li se furnizeze un pachet educațional.

Pachetul educațional trebuie să conțină următoarele:

1. Rezumatul caracteristicilor produsului și Prospectul cu informații pentru pacient.
2. Broșura pacientului incluzând un Card de avertizare a pacientului (textul agreeat de CHMP).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA DE FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

XALKORI 200 mg capsule
crizotinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține crizotinib 200 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

60 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/793/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

XALKORI 200 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIA PENTRU BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

XALKORI 200 mg capsule
crizotinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține crizotinib 200 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

60 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/793/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

XALKORI 200 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

XALKORI 200 mg capsule
crizotinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Europe MA EEIG (sub formă de logo al DAPP)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA DE FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

XALKORI 250 mg capsule
crizotinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține crizotinib 250 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

60 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/793/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

XALKORI 250 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIA PENTRU BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

XALKORI 250 mg capsule
crizotinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține crizotinib 250 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

60 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/793/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

XALKORI 250 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

XALKORI 250 mg capsule
crizotinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Europe MA EEIG (sub formă de logo al DAPP)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

XALKORI 200 mg capsule
XALKORI 250 mg capsule
crizotinib

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este XALKORI și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați XALKORI
3. Cum să luați XALKORI
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează XALKORI
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este XALKORI și pentru ce se utilizează

XALKORI este un medicament împotriva cancerului, care conține substanța activă crizotinib, utilizată pentru tratamentul adulților cu un tip de cancer pulmonar numit cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, care prezintă o rearanjare specifică sau un defect fie al unei gene denumite kinaza limfomului anaplastic (ALK), fie al unei gene denumite ROS1.

XALKORI vă poate fi prescris pentru tratamentul inițial al bolii dumneavoastră, dacă sunteți într-un stadiu avansat al cancerului pulmonar.

XALKORI vă poate fi prescris dacă boala dumneavoastră este într-un stadiu avansat și dacă tratamentul anterior nu a ajutat la oprirea bolii dumneavoastră.

XALKORI poate reduce sau opri evoluția cancerului pulmonar. El poate ajuta la reducerea dimensiunilor tumorii.

Dacă aveți orice întrebări cu privire la mecanismul de acțiune al XALKORI sau de ce v-a fost prescris acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați XALKORI

Nu luați XALKORI:

- Dacă sunteți alergic la crizotinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6, „Ce conține XALKORI”), nu luați acest medicament.

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră înainte să luați XALKORI:

- Dacă aveți o boală moderată sau severă a ficatului.
- Dacă ați avut vreodată orice alte probleme cu plămâni. Unele probleme cu plămâni se pot agrava în timpul tratamentului cu XALKORI, deoarece XALKORI poate cauza inflamația plămânilor în timpul tratamentului. Simptomele pot fi similare celor din cancerul pulmonar. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți orice simptome noi sau dacă simptomele se agravează, inclusiv dificultăți la respirație, scurtare a respirației sau tuse însoțită sau nu de expectorație sau febră.
- Dacă vi s-a spus că aveți o anomalie a traseului electric al inimii după efectuarea unei electrocardiogramme (ECG), cunoscută sub numele de prelungire a intervalului QT.
- Dacă aveți un ritm lent al bătailor inimii.
- Dacă ați avut vreodată probleme cu stomacul sau intestinele, cum sunt găuri (perforații), dacă vă cunoașteți cu afecțiuni care cauzează inflamație în interiorul abdomenului (diverticulită) sau dacă aveți cancer răspândit în interiorul abdomenului (metastaze).
- Dacă aveți tulburări de vedere (vedeți scântei de lumină, aveți vedere încețoșată și vedere dublă).
- Dacă aveți o boală severă a rinichilor.
- Dacă sunteți tratat în prezent cu oricare dintre medicamentele enumerate la pct. „XALKORI împreună cu alte medicamente”.

Adresați-vă de îndată medicului dumneavoastră după ce ați luat XALKORI:

- Dacă prezentați dureri severe de stomac sau abdomen, febră, frisoane, scurtare a respirației, un ritm accelerat al bătailor inimii, pierdere parțială sau completă a vederii (la unul sau ambii ochi) sau modificări ale tranzitului intestinal.

Majoritatea informațiilor disponibile sunt valabile pentru pacienții cu un anumit tip specific de histologie a NSCLC (adenocarcinom) ALK-pozitiv, iar pentru alte histologii informațiile sunt limitate.

Copii și adolescenți

Tratamentul copiilor și adolescenților cu acest medicament nu este recomandat. Indicația nu este pentru copii și adolescenți.

XALKORI împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv medicamente din plante și medicamente obținute fără prescripție medicală.

În special, următoarele medicamente pot crește riscul reacțiilor adverse la XALKORI:

- Claritromicină, telitromicină, eritromicină, antibiotice utilizate pentru tratamentul infecțiilor bacteriene.
- Ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, utilizate pentru tratamentul infecțiilor fungice.
- Atazanavir, ritonavir, cobicistat, utilizate pentru tratamentul infecției HIV/SIDA.

Următoarele medicamente pot reduce eficacitatea XALKORI:

- Fenitoină, carbamazepină sau fenobarbital, antiepileptice utilizate pentru tratarea crizelor convulsive sau convulsiilor.
- Rifabutină, rifampicină, utilizate pentru tratamentul tuberculozei.
- Sunătoare (*Hypericum perforatum*), un preparat din plante utilizat pentru tratarea depresiei.

XALKORI poate crește reacțiile adverse la următoarele medicamente:

- Alfentanil și alte opioide cu durată scurtă de acțiune, cum este fentanil (calmante ale durerii utilizate pentru intervențiile chirurgicale).
- Chinidină, digoxină, disopiramidă, amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă, verapamil, diltiazem, utilizate pentru tratarea problemelor inimii.

- Medicamente utilizate în tratamentul tensiunii arteriale mari, denumite beta-blocante, cum sunt atenolol, propranolol, labetalol.
- Pimozidă, utilizată pentru tratarea bolilor mintale.
- Metformină, utilizată pentru tratarea diabetului.
- Procainamidă, utilizată pentru tratarea aritmiilor cardiace.
- Cisapridă, utilizată pentru tratarea problemelor stomacului.
- Ciclosporină, sirolimus și tacrolimus, utilizate la pacienții cu transplant.
- Alcaloizi din ergot (de exemplu ergotamină, dihidroergotamină), utilizați pentru tratarea migrenei.
- Dabigatran, anticoagulant utilizat pentru a împiedica coagularea sângelui.
- Colchicină, utilizată pentru tratarea gutei.
- Pravastatină, utilizată pentru a reduce concentrațiile de colesterol din sânge.
- Clonidină, guanfacină, utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari.
- Meflochină, utilizată pentru prevenirea malariei.
- Pilocarpină, utilizată pentru tratarea glaucomului (o boală de ochi severă).
- Anticolinesterazice, utilizate pentru restabilirea funcționării mușchilor.
- Antipsihotice, utilizate pentru tratarea bolilor mintale.
- Moxifloxacină, utilizată pentru tratarea infecțiilor bacteriene.
- Metadonă, utilizată pentru tratarea durerii și pentru tratamentul dependenței de opioide.
- Bupropionă, utilizată pentru tratarea depresiei și pentru oprirea fumatului.
- Efavirenz, raltegravir, utilizate pentru tratarea infecției cu HIV.
- Irinotecan, un medicament chimioterapic utilizat pentru tratarea cancerului de colon și rect.
- Morfină, utilizată pentru tratarea durerii acute și a durerii din cancer.
- Naloxonă, utilizată pentru tratarea dependenței de medicamente opiacee și a sindromului de întrerupere.

Aceste medicamente *trebuie evitate* în timpul tratamentului cu XALKORI.

Contraceptive orale

Dacă luați XALKORI în timpul utilizării contraceptivelor orale, contraceptivele orale pot fi ineficiente.

XALKORI împreună cu alimente și băuturi

Puteți lua XALKORI împreună cu sau fără alimente; cu toate acestea, trebuie să evitați să beți suc de grepfrut sau să mâncați grepfrut în timpul tratamentului cu XALKORI, deoarece ele pot modifica cantitatea de XALKORI în corpul dumneavoastră.

Protecție solară

Evitați să petreceți mult timp la lumina soarelui. XALKORI vă poate sensibiliza pielea la soare (fotosensibilitate) și vă puteți arde mai ușor. Trebuie să purtați îmbrăcăminte de protecție și/sau să folosiți cremă pentru protecție solară, care să vă acopere pielea pentru a vă proteja de arsuri solare dacă trebuie să vă expuneți la lumina soarelui în timpul tratamentului cu XALKORI.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă, intenționați să rămâneți gravidă sau alăptați, adresați-vă medicului sau farmacistului înainte de a lua acest medicament.

Se recomandă ca femeile să evite să rămână gravide, iar bărbații să nu conceapă un copil în timpul tratamentului cu XALKORI, deoarece acest medicament poate avea efecte dăunătoare asupra copilului. Dacă există orice posibilitate ca persoana care utilizează acest medicament să rămână gravidă sau să conceapă un copil, trebuie să utilizeze metode adecvate de contracepție în timpul

tratamentului și timp de cel puțin 90 de zile după terminarea tratamentului, deoarece contraceptivele orale pot fi ineficace în timp ce luați XALKORI.

Nu alăptați în timpul tratamentului cu XALKORI. XALKORI poate avea efecte dăunătoare asupra sugarului alăptat.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Trebuie să acordați grijă specială când conduceți vehicule și folosiți utilaje, deoarece pacienții care iau XALKORI pot avea tulburări de vedere, amețeli și oboseală.

XALKORI conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă a 200 mg sau capsulă a 250 mg, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați XALKORI

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

- Doza recomandată este de o capsulă a 250 mg administrată oral, de două ori pe zi (cantitate totală 500 mg).
- Luați capsula o dată dimineața și o dată seara.
- Luați capsulele aproximativ la aceleași ore în fiecare zi.
- Puteți să luați capsulele cu sau fără alimente, evitând întotdeauna grepfrutul.
- Înghițiți capsulele întregi și nu le zdrobiți, nu le dizolvați sau nu le deschideți.

Dacă este necesar, medicul dumneavoastră poate decide să reducă doza la 200 mg, administrată oral, de două ori pe zi (cantitate totală 400 mg) și, dacă este necesară reducerea în continuare a dozei, să vă reducă doza la 250 mg, administrată oral, o dată pe zi. Medicul dumneavoastră poate decide să vă oprească definitiv tratamentul, dacă nu puteți tolera doza de XALKORI 250 mg administrată oral, o dată pe zi.

Dacă luați mai mult XALKORI decât trebuie

Dacă luați din greșeală prea multe capsule, spuneți imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului. Este posibil să aveți nevoie de îngrijire medicală.

Dacă uitați să luați XALKORI

Ce trebuie să faceți dacă uitați să luați o capsulă depinde de intervalul de timp rămas până la următoarea doză.

- Dacă trebuie să luați următoarea doză peste **6 ore sau mai mult**, luați capsula uitată imediat ce vă amintiți. Apoi luați capsula următoare, la ora obișnuită.
- Dacă următoarea dumneavoastră doză trebuie luată în **mai puțin de 6 ore**, nu luați capsula uitată. Apoi luați capsula următoare, la ora obișnuită.

Spuneți medicului dumneavoastră despre doza uitată cu ocazia consultației următoare.

Nu luați o doză dublă (două capsule o dată) pentru a compensa capsula uitată.

Dacă vărsați după ce ați luat o doză de XALKORI, nu luați încă o doză; luați numai doza următoare, la ora obișnuită.

Dacă încetați să luați XALKORI

Este important să luați XALKORI în fiecare zi, atât timp cât v-a prescris medicul dumneavoastră. Dacă nu puteți să luați medicamentul conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră sau dacă simțiți că nu mai aveți nevoie de acesta, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect.

Unele reacții adverse pot fi grave. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse grave (vezi, de asemenea și pct. 2 „Ce trebuie să știți înainte să luați XALKORI”):

- **Insuficiență hepatică**
Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă vă simțiți mai obosit ca de obicei, dacă pielea dumneavoastră și albul ochilor devin galbene, urina devine închisă la culoare sau de culoare maro (de culoarea ceaiului), aveți greață, vărsături sau poftă de mâncare scăzută, aveți dureri în partea dreaptă a stomacului, aveți mâncărimi sau dacă vă apar vânătăi mai ușor decât de obicei. Medicul dumneavoastră vă poate face teste de sânge, pentru a vă verifica funcția ficatului și, dacă rezultatele sunt anormale, medicul dumneavoastră poate decide să reducă doza de XALKORI sau să vă oprească tratamentul.
- **Inflamație a plămânilor**
Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă aveți dificultate la respirație, mai ales dacă este însoțită de tuse și febră.
- **Reducere a numărului de celule albe ale sângelui (inclusiv neutrofile)**
Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă aveți febră sau infecție. Medicul dumneavoastră vă poate efectua teste ale sângelui și, dacă rezultatele sunt anormale, medicul dumneavoastră poate decide să vă reducă doza de XALKORI.
- **Senzație de leșin, leșin sau disconfort în piept**
Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă aveți aceste simptome, care pot fi semne de schimbări în activitatea electrică (observate pe electrocardiogramă) sau ritm anormal al bătailor inimii. Medicul dumneavoastră vă poate efectua electrocardiografe pentru a verifica că nu aveți probleme cu inima în timpul tratamentului cu XALKORI.
- **Pierdere parțială sau completă a vederii, la unul sau ambii ochi**
Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați orice pierdere a vederii sau orice modificare de vedere, cum este dificultatea de a vedea cu unul sau ambii ochi. Medicul dumneavoastră vă poate întrerupe tratamentul cu XALKORI, trimițându-vă la un oftalmolog.

Alte reacții adverse la XALKORI pot include:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Tulburări de vedere (vedeți scântei de lumină, vedere încețoșată sau vedere dublă, adesea apărând la scurt timp după începerea tratamentului cu XALKORI).
- Dureri de stomac incluzând vărsături, diaree, greață.
- Edeme (exces de lichid în țesuturile organismului, producând umflare a mâinilor și picioarelor).
- Constipație.
- Tulburări ale testelor funcției ficatului.
- Scădere a poftei de mâncare.
- Oboseală.
- Amețeli.
- Neuropatie (senzație de amorțeală sau furnicăături și înțepături la nivelul articulațiilor, extremităților sau mușchilor).
- Modificări ale gustului.
- Durere în abdomen.
- Reducere a numărului de celule roșii din sânge (anemie).
- Erupții trecătoare pe piele.
- Bătăi lente ale inimii.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Indigestie.
- Concentrații crescute ale creatininei în sânge (pot indica faptul că rinichii nu funcționează corespunzător).
- Concentrații crescute ale enzimei fosfatază alcalină în sânge (un indicator al funcției modificate a unor organe, în special a ficatului, pancreasului, oaselor, glandei tiroide sau vezicii biliare).
- Hipofosfatemie (concentrații scăzute de fosfat în sânge, care pot produce confuzie sau slăbiciune musculară).
- Pungi de lichid în rinichi (chisturi ale rinichiului).
- Leșin
- Inflamare a esofagului
- Concentrații scăzute de testosteron, un hormon masculin
- Insuficiență cardiacă

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Găuri (perforații) la nivelul stomacului sau intestinelor.
- Sensibilitate la lumina soarelui (fotosensibilitate).
- Rezultate anormale la analizele de sânge prin care se verifică afectarea mușchilor (concentrații crescute de creatinfosfokinază).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează XALKORI

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacon sau folia de blister și pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.
- Nu utilizați nicio cutie care este deteriorată sau dacă observați semne de deteriorare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține XALKORI

- Substanța activă în XALKORI este crizotinib. XALKORI capsule sunt disponibile în concentrații diferite.
XALKORI 200 mg: fiecare capsulă conține crizotinib 200 mg
XALKORI 250 mg: fiecare capsulă conține crizotinib 250 mg
- Celelalte componente sunt (vezi și pct. 2 „XALKORI conține sodiu”):
Conținutul capsulei: dioxid de siliciu coloidal anhidru, celuloză microcristalină, hidrogenofosfat de calciu anhidru, amidonglicolat de sodiu (Tip A), stearat de magneziu.
Capsula: gelatină, dioxid de titan (E171) și oxid roșu de fer (E172).
Cerneală pentru inscripționare: șelac, propilenglicol, hidroxid de potasiu și oxid negru de fer (E172).

Cum arată XALKORI și conținutul ambalajului

XALKORI 200 mg se prezintă sub formă de capsule cu capac de culoare roz și corp de culoare albă, inscripționate cu cerneală neagră cu „Pfizer” pe capac și cu „CRZ 200” pe corp.

XALKORI 250 mg se prezintă sub formă de capsule cu capac și corp de culoare roz, inscripționate cu cerneală neagră cu „Pfizer” pe capac și cu „CRZ 250” pe corp.

Este disponibil în cutii cu blistere care conțin 60 capsule și în flacoane din plastic ce conțin 60 capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

Fabricantul

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/ /Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: + 359 2 970 4333

Magyarország

Pfizer Kft.
Тел.: + 36-1-488-37-00

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.
Тел.: + 420 283 004 111

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Тел.: + 356 21344610

Danmark

Pfizer ApS
Тlf: + 45 44 20 11 00

Nederland

Pfizer bv
Тел.: + 31 (0) 800 63 34 636

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH
Тел.: + 49 (0)30 550055-51000

Norge

Pfizer AS
Тlf: + 47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Тел.: + 372 666 7500

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Тел.: + 43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Тηλ.: + 30 210 6785 800

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Тел.: + 48 22 335 61 00

España

Pfizer, S.L.
Тел.: + 34 91 490 99 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Тел.: + 351 21 423 5500

France

Pfizer
Тél: + 33 (0)1 58 07 34 40

România

Pfizer Romania S.R.L.
Тел.: + 40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Тел.: + 385 1 3908 777

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Тел.: + 386 (0)1 52 11 400

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Тел.: + 1800 633 363 (toll free)
Тел.: + 44 (0)1304 616161

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Тел.: + 421 2 3355 5500

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh./Tel: + 358 (0)9 43 00 40

Italia

Pfizer S.r.l.
Тел.: + 39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer AB
Тел.: + 46 (0)8 550 520 00

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)

Τηλ: + 357 22 817690

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited

Tel: + 44 (0) 1304 616161

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: + 371 670 35 775

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA IV

**CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR
AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC cu privire la RPAS(-uri) pentru crizotinib, concluziile științifice ale CHMP sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile despre fotosensibilitate de la un studiu de fototoxicitate *in vitro* (care a demonstrat că crizotinib poate avea potențial de fototoxicitate), studiile clinice, literatura de specialitate, raportările spontane, inclusiv trei cazuri cu o legătură temporală apropiată, dispariția efectului la oprirea tratamentului și reapariția la reluarea acestuia, două cazuri cu dispariția efectului la oprirea tratamentului fie la doza întreagă, fie la doză redusă, și două cazuri care au subliniat că, folosind măsurile de protecție solară corespunzătoare, administrarea crizotinib poate să fie continuată fără modificarea dozei la unii pacienți, PRAC consideră că o legătură de cauzalitate între crizotinib și fotosensibilitate este cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicament pentru medicamentele care conțin crizotinib trebuie să fie modificate în consecință.

Având în vedere datele disponibile despre creșterea concentrației de creatinfosfokinază în sânge din raportările spontane, inclusiv cinci cazuri cu o legătură temporală apropiată și un efect pozitiv la reluarea tratamentului, și având în vedere un posibil efect de clasă, PRAC consideră că o legătură de cauzalitate între crizotinib și creșterea concentrației de creatinfosfokinază în sânge este cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicament pentru medicamentele care conțin crizotinib trebuie să fie modificate în consecință.

CHMP este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru crizotinib, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conțin crizotinib este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.