

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

XALKORI 200 mg kapsuli ibsin
XALKORI 250 mg kapsuli ibsin

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

XALKORI 200 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula iebsa fiha 200 mg crizotinib.

XALKORI 250 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula iebsa fiha 250 mg ta' crizotinib.

Għal-lista sħiha ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa.

XALKORI 200 mg kapsuli ibsin

Kapsula iebsa, bajda opaka u roża opaka, b'“Pfizer” fuq l-għatu u “CRZ 200” fuq il-biċċa l-oħra.

XALKORI 250 mg kapsuli ibsin

Kapsula iebsa, roża opaka, b'“Pfizer” imnaqqa fuq il-qoxra u “CRZ 200” fuq il-biċċa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

XALKORI bhala monoterapija huwa indikat:

- Fl-adulti għat-trattament primarju ta' kanċer avanzat taċ-ċelloli mhux żgħar tal-pulmun (NSCLC) pożittiv għall-kinase tal-limfoma anaplastika (ALK).
- Fl-adulti għat-trattament ta' kanċer avanzat taċ-ċelloli mhux żgħar tal-pulmun (NSCLC) pożittiv għall-kinase tal-limfoma anaplastika (ALK) li tkun giet ittrattata qabel.
- Fl-adulti għat-trattament ta' kanċer avanzat taċ-ċelloli mhux żgħar tal-pulmun (NSCLC) pożittiv għal ROS1.

4.2 Pozoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'XALKORI għandu jinbeda u jiġi sorveljat minn tabib b'esperjenza fl-użu ta' prodotti mediċinali għal kontra l-kanċer.

Ittestjar tal-ALK u tal-ROS1

Hemm bżonn ta' test preċiż u validat jew għall-ALK jew għal ROS1 għall-għażla ta' pazjenti għat-trattament b'XALKORI (ara sezzjoni 5.1 għal tagħrif dwar it-testijiet użati fil-provi).

Jew l-istatus ta' NSCLC pożittiv għall-ALK jew pożittiv għal ROS1 għandu jiġi stabbilit qabel ma tinbeda t-terapija bi crizotinib. Il-valutazzjoni għandha titwettaq minn laboratorji bi profiċjenza murija fit-teknoloġija speċifika użata (ara sezzjoni 4.4).

Pozoloġija

L-iskeda tad-dożaġġ irrakkomandata ta' XALKORI hija 250 mg darbtejn kuljum (500 mg kuljum) meħuda b'mod kontinwu.

Jekk tinqabeż doża, din għandha tittiehed hekk kif il-pazjent jiftakar sakemm ma jkunx għad baqa' inqas minn 6 sigħat għad-doża li jmiss, f'liema każ il-pazjent ma għandux jieħu d-doża maqbuża. Il-pazjenti ma għandhomx jieħdu 2 doži fl-istess ħin biex ipattu għad-doża maqbuża.

Aġġustamenti tad-doża

Jista' jkun meħtieġ li jkun hemm interruzzjoni tad-dożaġġ u/jew it-tnaqqis tad-doża fuq il-baži tas-sigurtà u t-tollerabilità individwali. F'1722 pazjenti ttrattati bi crizotinib jew b'NSCLC pożittiv għall-ALK jew għal ROS1 fl-istudji kliniċi, l-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti ($\geq 3\%$) assoċjati ma' interruzzjonijiet tad-dożaġġ kienu newtopenija, żieda fit-transaminases, rimettar u dardir. L-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti ($\geq 3\%$) assoċjati ma' tnaqqis tad-doża kienu żieda fit-transaminases u newtopenija. Jekk ikun meħtieġ tnaqqis fid-doża, għal pazjenti ttrattati bi crizotinib 250 mg mill-ħalq darbtejn kuljum, id-doża ta' crizotinib għandha titnaqqas kif imsemmi hawn taħt.

- L-ewwel tnaqqis tad-doża: XALKORI 200 mg meħud mill-ħalq darbtejn kuljum
- It-tieni tnaqqis tad-doża: XALKORI 250 mg meħud mill-ħalq darba kuljum
- Waqqaf b'mod permanenti jekk il-pazjent ma jkunx jista' jittollera XALKORI 250 mg meħud mill-ħalq darba kuljum

Linji gwida dwar it-tnaqqis tad-doża għal tossiċitajiet ematoloġiċi u mhux ematoloġiċi huma pprovduti f'Tabella 1 u 2. Għal pazjenti ttrattati b'doża iktar baxxa ta' crizotinib minn 250 mg darbtejn kuljum, segwi l-linji gwida dwar it-tnaqqis tad-doża pprovduti fit-Tabelli 1 u 2 kif xieraq.

Tabella 1. Modifika fid-doża ta' XALKORI – tossiċitajiet ematoloġiċi^{a,b}

Grad tas-CTCAE^c	Trattament b' XALKORI
Grad 3	Waqqaf sakemm isir irkupru għall-Grad ≤ 2 , imbagħad kompli bl-istess skeda tad-doża
Grad 4	Waqqaf sakemm isir irkupru għall-Grad ≤ 2 , imbagħad kompli bid-doża aktar baxxa li jmiss ^{d,e}

a. Minbarra linfopenija (sakemm ma tkunx assoċjata ma' avvenimenti kliniċi, e.ż. infezzjonijiet opportunistiċi).

b. Għall-pazjenti li jiżviluppaw newtopenija u lewkopenija, ara wkoll sezzjonijiet 4.4 u 4.8.

c. Kriterji tat-Terminoloġija Komuni għall-Avvenimenti Avversi tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer (NCI)

d. F'każ ta' rikorrenza, id-dożaġġ għandu jitwaqqaf sakemm ikun hemm irkupru għall-Grad ≤ 2 , imbagħad id-dożaġġ għandu jitkompla b'250 mg darba kuljum. XALKORI għandu jitwaqqaf b'mod permanenti f'każ ta' rikorrenza ulterjuri fil-Grad 4.

e. Għal pazjenti ttrattati b'250 mg darba kuljum jew li d-doża tagħhom tnaqqset għal 250 mg darba kuljum, waqqaf matul l-evalwazzjoni.

Tabella 2. Modifika fid-doża ta' XALKORI – tossiċitajiet mhux ematoloġiċi

Grad tas-CTCAE^a	Trattament b' XALKORI
Alanine aminotransferase (ALT) ta' Grad 3 jew 4 jew żieda ta' aspartate aminotransferase (AST) b'bilirubin totali ta' Grad ≤1	Waqqaf sakemm isir irkupru għall-Grad ≤1 jew għall-linja bażi, imbagħad kompli b'250 mg darba kuljum u žid għal 200 mg darbtejn kuljum jekk ikun ittollerat klinikament ^{b,c}
ALT ta' Grad 2, 3 jew 4 jew żieda tal-AST b'żieda simultanjata' Grad 2, 3 jew 4 fil-bilirubin totali (fin-nuqqas ta' kolestasi jew emolisi)	Waqqaf b'mod permanenti
Mard interstizjali tal-pulmun (ILD)/pulmonite ta' kwalunkwe Grad	Waqqaf jekk ikunu ssuspettati ILD/pulmonite, u waqqaf b'mod permanenti jekk ikunu ddijanostikati ILD/pulmonite relatati mat-trattament ^d
Titwil fil-QTc ta' Grad 3	Waqqaf sakemm isir irkupru għall-Grad ≤1, iċċekkja u jekk ikun hemm bżonn ikkoreġi l-elettroliti, imbagħad kompli bid-doża l-baxxa li jmiss ^{b,c}
Titwil fil-QTc ta' Grad 4	Waqqaf b'mod permanenti
Bradikardija ta' Grad 2, 3 ^{d,e} Bis-sintomi, tista' tkun severa u medikament sinifikanti, indikat intervent mediku	Waqqaf sakemm isir irkupru għall-Grad ≤1 jew sakemm tintlaħaq rata tal-qalb ta' 60 jew aktar Evalwa l-prodotti mediċinali konkomitanti li huma magħrufa li jikkawżaw bradikardija, kif ukoll il-prodotti mediċinali kontra l-pressjoni għolja Jekk il-prodott mediċinali konkomitanti li jikkontribwixxi xi għal dan jiġi identifikat u mwaqqaf, jew jekk id-doża tiġi aġġustata, kompli bid-doża preċedenti wara li jsir irkupru għall-Grad ≤1 jew wara li tintlaħaq rata tal-qalb ta' 60 jew aktar Jekk ma jiġi identifikat l-ebda prodott mediċinali konkomitanti li jikkontribwixxi għal dan, jew jekk il-prodott mediċinali konkomitanti li jikkontribwixxu għal dan ma jiġux imwaqqfa jew id-doża tagħhom ma tiġix immodifikata, kompli b'doża ^c mnaqqsa wara li jsir irkupru għall-Grad ≤1 jew wara li tintlaħaq rata tal-qalb ta' 60 jew aktar
Bradikardija ta' Grad 4 ^{d,e,f} Konsegwenzi ta' periklu għall-ħajja, indikat intervent urgenti	Waqqaf b'mod permanenti jekk ma jiġi identifikat l-ebda prodott mediċinali konkomitanti li jikkontribwixxi għal dan Jekk il-prodott mediċinali konkomitanti li jikkontribwixxi għal dan jiġi identifikat u mwaqqaf, jew jekk id-doża tiġi aġġustata, kompli b'250 mg darba kuljum ^c wara li jsir irkupru għall-Grad ≤1 jew wara li tintlaħaq rata tal-qalb ta' 60 jew aktar, b'monitoraġġ frekwenti
Disturb tal-Għajnejn ta' Grad 4 (Telf Viżwali)	Waqqaf matul l-evalwazzjoni ta' telf qawwi fil-vista

a. Kriterji tat-Terminologija Komuni għall-Avvenimenti Avversi tal-NCI

b. XALKORI għandu jitwaqqaf b'mod permanenti f'każ ta' rikorrenza ulterjuri ta' Grad ≥3. Ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8.

c. Għal pazjenti ttrattati b'250 mg darba kuljum jew li d-doża tagħhom tnaqqset għal 250 mg darba kuljum, waqqaf matul l-evalwazzjoni.

d. Ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8.

e. Rata tal-qalb ta' anqas minn 60 taħbita fil-minuta (bpm).

f. Waqqaf b' mod permanenti minhabba rikorrenza.

Indeboliment epatiku

Crizotinib jiġi metabolizzat b' mod estensiv fil-fwied. It-trattament bi crizotinib għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment epatiku (ara Tabella 2 u sezzjonijiet 4.4, 4.8 u 5.2).

Ibbażat fuq il-klassifikazzjoni ta l-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer (NCI), mhu rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża tal-bidu ta' crizotinib għal pazjenti b'indeboliment epatiku hafif (jew $AST > L$ -Ogħla Limitu tan-Normal (ULN) u bilirubina totali $\leq ULN$ jew kwalunkwe AST u bilirubina totali $> ULN$ iżda $\leq 1.5 \times ULN$). Id-doża tal-bidu ta' crizotinib għal pazjenti b'indeboliment epatiku moderat (kwalunkwe AST u bilirubina totali $> 1.5 \times ULN$ u $\leq 3 \times ULN$) hija rakkomandata li tkun 200 mg darbtejn kuljum. Id-doża tal-bidu ta' crizotinib għal pazjenti b'indeboliment epatiku sever (kwalunkwe AST u bilirubina totali $> 3 \times ULN$) hija rakkomandata li tkun 250 mg darba kuljum (ara sezzjoni 5.2). L-aġġustament fid-doża ta' crizotinib skond il-klassifikazzjoni Child-Pugh ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment epatiku.

Indeboliment renali

Ma huwa rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża tal-bidu għall-pazjenti b'indeboliment renali hafif ($60 \leq$ tnehhija tal-kreatinina [CL_{cr}] < 90 mL/min) jew indeboliment tal-kliewi moderat ($30 \leq CL_{cr} < 60$ mL/min), minhabba li l-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni indikat li ma kien hemm l-ebda tibdil klinikament sinifikanti fl-esponiment ta' crizotinib fl-istat fiss f'dawn il-pazjenti. Il-konċentrazzjonijiet ta' crizotinib fil-plażma jistgħu jiżiedu f'pazjenti b'indeboliment renali sever ($CL_{cr} < 30$ mL/min). Id-doża tal-bidu ta' crizotinib tista' tkun aġġustata sa 250 mg li tittiehed mill-halq darba kuljum f'pazjenti b'indeboliment renali li m'għandhomx bżonn ta' dijaliżi tal-peritonew jew emodijaliżi. Id-doża tista' tiżied sa 200 mg darbtejn kuljum fuq bażi ta' sigurtà u tollerabilità individwali wara mill-inqas 4 ġimgħat ta' trattament (ara sezzjoni 4.4 u 5.2).

Anzjani

L-ebda aġġustament fid-doża tal-bidu mhu meħtieġ (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' crizotinib f'pazjenti pedjatriċi għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kapsuli għandhom jinbelghu shaħ, perferibbilment mal-ilma, u ma għandhomx jifarrku, jiġu maħlula jew miftuħa. Huma jistgħu jittieħdu mal-ikel jew fuq stonku vojta. Il-grejpfrut jew il-meraq tal-grejpfrut għandu jiġi evitat peress li jista' jżid il-konċentrazzjoni ta' crizotinib fil-plażma; il-fexfiex tar-raba' (St. John's wort) għandu jiġi evitat peress li jista' jnaqqas il-konċentrazzjoni ta' crizotinib fil-plażma (ara sezzjoni 4.5).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għal crizotinib jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Valutazzjoni tal-istatus tal-ALK u ta' ROS1

Fil-valutazzjoni jew tal-istatus tal-ALK jew ta' ROS1 ta' pazjent, huwa importanti li tingħażel metodoloġija validata tajjeb u robusta sabiex ikunu evitati determinazzjonijiet negattivi foloz jew pożittivi foloz.

Epatotossicità

Kien hemm epatotossicità indotta mill-medicina (li jinkludu kazijiet b'eżitu fatali) ġew irrapportati f'pazjenti ttrattati bi crizotinib fil-provi kliniċi (ara sezzjoni 4.8). It-testijiet tal-funzjoni tal-fwied, inklużi l-ALT, AST u l-bilirubin totali għandhom jiġu mmonitorjati kull ġimgħa matul l-ewwel xahrejn tat-trattament, imbagħad darba fix-xahar u kif klinikament indikat, b'ittestjar ripetut aktar frekwenti għal żidiet fil-Gradi 2, 3 jew 4. Għall-pazjenti li jiżviluppaw żidiet fit-transaminase, ara sezzjoni 4.2.

Mard interstizjali tal-pulmun/pulmonite

Jista' jsehh mard interstizjali tal-pulmun (ILD)/pulmonite severa, ta' periklu għall-ħajja jew fatali fil-pazjenti ttrattati bi crizotinib. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sintomi pulmonari li jindikaw ILD/pulmonite. It-trattament bi crizotinib għandu jitwaqqaf jekk ikun hemm suspett ta' ILD/pulmonite. L-ILD/pulmonite kkawżati mill-medicini għandhom jiġu kkunsidrati fid-djanjożi differenzjali tal-pazjenti li jkollhom kundizzjonijiet jixbħu lill-ILD bħal: pulmonite, pulmonite mir-radjazzjoni, pulmonite minn sensitività eċċessiva, pulmonite interstizjali, fibrozi pulmonari, sindromu ta' diffikultà respiratorja akuta (ARDS), alveolite, infiltrazzjoni tal-pulmun, pulmonite, edima pulmonari, mard pulmonari ostruttiv kroniku, effużjoni plewrali, aspirazzjoni pulmonari, bronkite, bronkjolite oblitterattiva, u bronkiektasi. Kawżi potenzjali oħra ta' pulmonite għandhom ikunu esklużi, u crizotinib għandu jitwaqqaf b'mod permanenti f'pazjenti djanjostikati b'ILD/pulmonite relatati mat-trattament (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Titwil tal-intervall QT

Ġie osservat titwil tal-QTc fl-istudji kliniċi fuq pazjenti ttrattati bi crizotinib (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.2), li jista' jwassal għal żieda fir-riskju ta' takiarritmija ventrikulari (e.ż. Torsade de Pointes) jew mewt f'daqqa. Għandhom jiġu kkunsidrati l-benefiċċji u r-riskji potenzjali ta' crizotinib qabel ma tinbeda t-terapija f'pazjenti bi bradikardija diġà eżistenti, li jkollhom storja ta' jew predispożizzjoni għal titwil tal-QTc, li jkunu qed jieħdu medicini kontra l-arritmiji jew prodotti medicinali oħra li huma magħrufa li jtawlu l-intervall QT u f'pazjenti li diġà kellhom mard tal-qalb rilevanti u/jew disturbi fl-elettroliti. Crizotinib għandu jiġi amministrat b'kawtela f'dawn il-pazjenti u huwa meħtieġ li jkun hemm monitoraġġ perjodiku tal-elettrokardjogrammi (ECG), monitoraġġ tal-elettroliti u tal-funzjoni tal-kliwi. Meta jintuża crizotinib, l-ECG u l-elettroliti (eż. kalċju, manjeżju, potassju) għandhom jinkisbu qrib kemm jista' jkun qabel l-ewwel doża u huwa rrakkomandat monitoraġġ perjodiku bl-ECGs u l-elettroliti, speċjalment fil-bidu tat-trattament f'każ ta' rimettar, dijarea, deidrazzjoni jew indeboliment tal-funzjoni tal-kliwi. L-elettroliti għandhom jiġu korretti kif meħtieġ. Jekk il-QTc jiżdied b'60 msec jew aktar mil-linja bażi iżda l-QTc ikun < 500 msec, crizotinib għandu jitwaqqaf u l-pazjent għandu jfittex il-parir ta' kardjologu. Jekk il-QTc jiżdied b'500 msec jew aktar, il-pazjent għandu jfittex immedjatement il-parir ta' kardjologu. Għall-pazjenti li jiżviluppaw titwil tal-QTc, ara sezzjonijiet 4.2, 4.8 u 5.2.

Bradikardija

Bradikardija mill-kawżalitajiet kollha kienet irrappurtata fl-istudji kliniċi fi 13% tal-pazjenti ttrattati bi crizotinib. Bradikardija bis-sintomi tista' ssehh (e.ż., sinkope, sturdament, pressjoni baxxa) fil-pazjenti li jkunu qegħdin jirċievu crizotinib. L-effett sħiħ ta' crizotinib fuq it-tnaqqis fir-rata tal-qalb jista' jkun li ma jiżviluppax qabel diversi ġimgħat wara l-bidu tal-trattament. L-użu ta' crizotinib flimkien ma' sustanzi bradikardijaċi oħra (eż. imblokkaturi beta, imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju mhux dihydropyridine bħal verapamil u diltiazem, clonidine, digoxin) għandu jiġi evitat, minħabba ż-żieda fir-riskju ta' bradikardija bis-sintomi. Ir-rata tal-qalb u l-pressjoni tad-demem għandhom jiġu mmonitorjati b'mod regolari. M'hemmx bżonn modifika tad-doża f'każijiet ta' bradikardija mingħajr sintomi. Għall-ġestjoni tal-pazjenti li jiżviluppaw bradikardija bis-sintomi, ara s-sezzjonijiet 'Modifika tad-Doża' u 'Effetti Mhux Mixtieqa' (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Insuffiċjenza tal-qalb

Fi studji kliniċi bi crizotinib u waqt is-sorveljanza wara t-tqeghid fis-suq, kienu rrapportati reazzjonijiet avversi severi, ta' theddida għall-ħajja jew fatali ta' insuffiċjenza tal-qalb (ara sezzjoni 4.8).

Pazjenti bi jew mingħajr disturbi fil-qalb minn qabel, li qed jirċievu crizotinib, għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' insuffiċjenza tal-qalb (dispneja, edima, zieda mgħagġla fil-piż minn żamma ta' fluwidu). Jekk jiġu osservati dawn is-sintomi għandhom jiġu kkunsidrati bħala xierqa l-interruzzjoni tal-għoti tad-doża, it-tnaqqis fid-doża, jew it-twaqqif.

Newtropenija u lewkopenija

Fl-istudji kliniċi bi crizotinib f'pazjenti b'NSCLC pożittiv jew għall-ALK jew għal ROS1, in-newtropenija ta' Grad 3 jew 4 kienet irrappurtata b'mod komuni ħafna (12%). Il-lewkopenija ta' Grad 3 jew 4 kienet irrappurtata b'mod komuni (3%) (ara sezzjoni 4.8). Anqas minn 0.5% tal-pazjenti esperjenzaw newtropenija bid-deni fi studji kliniċi bi crizotinib. L-għadd sħiħ tad-demm, inkluż l-għadd differenzjali taċ-ċelloli bojod tad-demm, għandu jiġi mmonitorjat kif klinikament indikat, b'ittestjar ripetut aktar frekwenti jekk ikunu osservati anormalitajiet ta' Grad 3 jew 4, jew jekk ikun hemm deni jew infezzjoni (ara sezzjoni 4.2).

Perforazzjoni gastrointestinali

Fi studji kliniċi bi crizotinib, ġew irrapportati episodji ta' perforazzjonijiet gastrointestinali. Kien hemm rapporti ta' każijiet fatali ta' perforazzjoni gastrointestinali wara t-tqeghid fis-suq ta' crizotinib (ara sezzjoni 4.8).

Crizotinib għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'riskju ta' perforazzjoni gastrointestinali (eż. storja ta' divertikulite, metastasi għall-passaġġ gastrointestinali, użu fl-istess hin ta' prodotti mediċinali b'riskju rikonoxxut ta' perforazzjoni gastrointestinali).

Crizotinib għandu jitwaqqaf f'pazjenti li jiżviluppaw perforazzjoni gastrointestinali. Il-pazjenti għandhom ikunu nfurmati dwar l-ewwel sinjali ta' perforazzjoni gastrointestinali u jingħataw parir biex jikkonsultaw minnufih jekk dawn isehhu.

Effetti renali

Żieda fil-kreatinina tad-demm u tnaqqis fl-eliminazzjoni tal-kreatinina ġew osservati f'pazjenti fi studji kliniċi bi crizotinib. Indeboliment renali u indeboliment renali akut ġew irrapportati f'pazjenti ttrattati bi crizotinib fi provi kliniċi u matul wara t-tqeghid fis-suq. Każijiet b'riżultat fatali, każijiet li kienu jehtieġu emodjalizi u każijiet ta' iperkalemija ta' grad 4 ġew osservati wkoll. Huwa rrakkomandat il-monitoraġġ tal-pazjenti għal funzjoni renali fil-linja bażi u matul it-terapija bi crizotinib, b'attenzjoni partikolari għal dawk li għandhom fatturi ta' riskju jew li għandhom storja preċedenti ta' indeboliment renali (ara sezzjoni 4.8).

Indeboliment renali

Jekk pazjenti għandhom indeboliment renali sever li ma jehtieġx dijaliżi fil-peritonew jew emodjalizi, id-doża ta' crizotinib għandha tkun aġġustata (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Effetti viżivi

Fi studji kliniċi b'crizotinib f'pazjenti b'NSCLC pożittivi jew għal ALK jew għal ROS1 (N=1,722), ġie rrapportat difett fil-kamp viżwali ta' Grad 4 b'telf viżwali f'4 pazjenti (0.2%). Atrofija ottika u disturb tan-nerv ottiku ġew irrapportati bħala kawżi potenzjali ta' telf tal-vista.

F'pazjenti b'bidu ġdid ta' telf qawwi fil-vista (akutezza viżiva kkorreġuta bl-aħjar mod ta' inqas minn 6/60 f'wahda mill-ghajnejn jew it-tnejn li huma), it-trattament bi crizotinib għandu jitwaqqaf (ara sezzjoni 4.2). Għandha ssir evalwazzjoni oftalmoloġika li tikkonsisti mill-akutezza tal-vista kkorreġuta bl-aħjar mod, ritratti tar-retina, kampi viżwali, tomografija tal-koerenza tal-ghajnejn (OCT) u evalwazzjonijiet oħra kif xieraq għal bidu ġdid ta' telf viżwali sever. M'hemmx biżżejjed informazzjoni biex jiġi kkaratterizzat ir-riskju ta' tkomplija ta' crizotinib f'pazjenti b'telf qawwi fil-vista. Id-deċiżjoni jekk jitkompliex crizotinib għandha tikkunsidra l-benefiċċju potenzjali għall-pazjent.

Hija rrakkomandata evalwazzjoni oftalmoloġika jekk id-distub fil-vista jippersisti jew imur għall-aghhar fis-severità (ara sezzjoni 4.8).

Interazzjonijiet bejn mediċini

Għandu jiġi evitat l-użu konkomitanti ta' crizotinib ma' inibituri qawwjin ta' CYP3A4, jew ma' indutturi qawwjin u moderati ta' CYP3A4 (ara sezzjoni 4.5).

Għandu jiġi evitat l-użu konkomitanti ta' crizotinib ma' sustratti ta' CYP3A4 b'indici terapewtiċi stretti (ara sezzjoni 4.5). Għandu jiġi evitat l-użu ta' crizotinib flimkien ma' sustanzi bradikardjaċi oħra, prodotti mediċinali li huma magħrufa li jtaflu l-intervall QT u/jew sustanzi kontra l-arritmiji (ara sezzjoni 4.4 Titwil tal-intervall QT, Bradikardija, u sezzjoni 4.5).

Interazzjoni bejn mediċini u ikel

Il-meraġ tal-grejpfrut jew tal-grejpfrut għandu jiġi evitat waqt it-trattament b'crizotinib (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).

Istoloġija mhux tat-tip ta' adenokarċinoma

Informazzjoni disponibbli fuq pazjenti b'NSCLC pozittiv għal ALK u għal ROS1 b'istoloġija mhux tat-tip ta' adenokarċinoma hija limitata, li jinkludu karċinoma taċ-ċello li skwamużi (SCC) (ara sezzjoni 5.1).

Sodium fid-dieta

Dan il-prodott mediċinali fih inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) għal kull kapsula iebsa ta' 200 mg jew 250 mg, jiġifieri huwa essenzjalment "mingħajr sodium".

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Interazzjonijiet farmakokinetiċi

Sustanzi li jistgħu jżidu l-konċentrazzjonijiet ta' crizotinib fil-plażma

L-ghoti ta' crizotinib fl-istess ħin ma' inibituri qawwjin ta' CYP3A huwa mistenni li jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' crizotinib fil-plażma. L-ghoti fl-istess ħin ta' doża orali wahda ta' 150 mg crizotinib fil-preżenza ta' ketokonazole (200 mg darbtejn kuljum), inibitur qawwi ta' CYP3A, irrizulta f'żidiet fl-espożizzjoni sistemika ta' crizotinib, bl-erja taħt il-konċentrazzjoni fil-plażma kontra l-kurva tal-ħin mill-ħin żero sal-infinità (AUC_{inf}) ta' crizotinib u l-valuri tal-ogħla konċentrazzjoni ta' plazma osservata (C_{max}) li kienu bejn wieħed u ieħor 3.2 darbiet u 1.4 darbiet akbar, rispettivament, minn dawk li deheru meta crizotinib ġie amministrat waħdu.

L-ghoti flimkien ta' doži ripetuti ta' crizotinib (250 mg darba kuljum) ma' doži ripetuti ta' itraconazole (200 mg darba kuljum), inibitur qawwi ta' CYP3A, irrizulta f'żidiet fl- AUC_{tau} u fis- C_{max} fi stat fiss ta' crizotinib, li kienu madwar 1.6 darbiet u 1.3 darbiet, rispettivament, dawk li deheru meta crizotinib ingħata waħdu.

Għalhekk, għandu jiġi evitat l-użu konkometanti ta' inibituri qawwjin ta' CYP3A ((inkluż iżda mhux limitat għal atazanavir, ritonavir, cobicistat, itraconazole, ketoconazole, posaconazole, voriconazole, clarithromycin, telithromycin, u erythromycin). Hlief jekk il-benefiċċju potenzjali għall-pazjent ma jkunx ikbar mir-riskju, f'liema każ il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal avvenimenti avversi għal crizotinib (ara sezzjoni 4.4).

Simulazzjon farmakokinetiċi bbażati fiżjoloġikament bassru zieda ta' 17% f'AUC ta' crizotinib wara trattament ma' inibituri moderati ta' CYP3A, diltiazem jew verapamil. Kawtela hija rrakomandata f'każ ta' koamministrazzjoni ta' crizotinib ma' inibituri moderati ta' CYP3A.

Anki l-grejpfrut jew il-meraq tal-grejpfrut jista' jżid il-koncentrazzjonijiet ta' crizotinib fil-plażma u għandu jiġi evitat (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4)

Sustanzi li jistgħu jnaqqsu l-koncentrazzjonijiet ta' crizotinib fil-plażma

L-għoti fl-istess hin ta' doži ripetuti ta' crizotinib (250 mg darbtejn kuljum) ma' doži ripetuti ta' rifampicin (600 mg darba kuljum), induttur qawwi ta' CYP3A4, irriżulta fi tnaqqis ta' 84% u 79% fl-AUC_{inf} u C_{max} ta' crizotinib f'qagħda stabbli, rispettivament, meta mqabbel ma' meta crizotinib ingħata waħdu. Għandu jiġi evitat l-użu konkometanti ta' indutturi qawwjin ta' CYP3A, fosthom, iżda mhux limitati għal carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifampicin, u l-fexfiex tar-raba' (St. John's wort) (ara sezzjoni 4.4).

L-effett ta' induttur moderat inkluż iżda mhux limitat għal efavirenz jew rifabutin, mhuwiex stabilizzat b'mod ċar għalhekk, il-kombinazzjoni tagħhom ma' crizotinib għandu wkoll jiġi evitat (ara sezzjoni 4.4).

L-għoti flimkien ma' prodotti mediċinali li jżidu l-pH gastriku

Is-solubilità ta' crizotinib fl-ilma tiddependi fuq il-pH, b'pH baxx (aċiduż) li jirriżulta f'solubilità ogħla. L-għoti ta' doża waħda ta' 250 mg ta' crizotinib wara trattament b'esomeprazole 40 mg darba kuljum għal 5 ijiem, irriżulta fi tnaqqis ta' madwar 10% fl-esponiment totali għal crizotinib (AUC_{inf}) u fl-ebda bidla fl-esponiment massimu (C_{max}); il-medda tal-bidla fl-esponiment totali ma kienx klinikament sinifikanti. Għalhekk, aġġustament fid-doża tal-bidu mhuwiex meħtieġ meta crizotinib jingħata flimkien ma' mediċini li jżidu l-pH gastriku (bħal inibituri tal-pompa tal-protons, imblokkaturi tal-H₂, jew antaċidi).

Sustanzi li l-koncentrazzjonijiet fil-plażma tagħhom jistgħu jiġu alterati minn crizotinib

Wara 28 jum ta' crizotinib b'dożagġ ta' 250 mg meħud darbtejn kuljum minn pazjenti bil-kanċer, l-AUC ta' midazolam orali kienet 3.7 darbiet akbar minn dawk li dehru meta midazolam ġie amministrat waħdu, u dan jissuġġerixxi li crizotinib huwa inibitur moderat ta' CYP3A. Għalhekk, għandha tiġi evitata l-amministrazzjoni konkometanti ta' crizotinib ma' sustrati ta' CYP3A li għandhom indiċi terapewtiku stretti, fosthom, iżda mhux limitati għal alfentanil, cisapride, cyclosporine, derivati mill-ergot, fentanyl, pimozide, quinidine, sirolimus, u tacrolimus (ara sezzjoni 4.4). Monitoraġġ kliniku mill-qrib għandu jsir jekk din il-kombinazzjoni hija meħtieġa.

Studji *in vitro* indikaw li crizotinib huwa inibitur ta' CYP2B6. Għalhekk, crizotinib jista' jkollu l-potenzjal li jżid il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' mediċini mogħtija fl-istess hin li jiġu metabolizzati minn CYP2B6 (eż, bupropion, efavirenz).

Studji *in vitro* f'epatociti umani indikaw li crizotinib jista' jinduċi enzimi regolati mir-riċettur pregnane X (PXR) u mir-riċettur androstane kostitutiv (CAR) (eż. CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, UGT1A1). Madankollu, ma kienet osservata l-ebda induzzjoni *in vivo* meta crizotinib ingħata fl-istess hin mas-substrat sonda ta' CYP3A4, midazolam. L-amministrazzjoni ta' crizotinib għandha ssir b'kawtela meta jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali li huma metabolizzati prinċipalment minn dawn l-enzimi. Għandu jiġi osservat li tista' tiġi mnaqqsa l-effettività tal-amministrazzjoni konkometanti ta' kontraċettivi orali.

Studji *in vitro* indikaw li crizotinib huwa inibitur dgħajjed ta' uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT)1A1 u UGT2B7. Għalhekk, crizotinib jista' jkollu l-potenzjal li jżid il-

konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' mediċini mogħtija fl-istess żmien u li huma ġeneralment metabolizzati minn UGT1A1 (e.ż. raltegravir, irinotecan) jew UGT2B7 (morphine, naloxone).

Fuq il-bażi ta' studju *in vitro*, crizotinib jista' jkun inibitur ta' P-gp. Għalhekk, l-amministrazzjoni ta' crizotinib ma' prodotti mediċinali li huma sustratti ta' P-gp (e.ż., digoxin, dabigatran, colchicines, pravastatin) tista' żżid l-effett terapewtiku u r-reazzjonijiet avversi tagħhom. Sorveljanza klinika mill-qrib hija rrakkomandata meta crizotinib jiġi amministrat ma' dawn il-prodotti mediċinali.

Crizotinib hu inibitur ta' OCT1 and OCT2 *in vitro*. Għalhekk, crizotinib jista' jkollu l-potenzjal li jżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' mediċini mogħtija fl-istess żmien u li huma sustratti ta' OCT1 jew OCT2 (e.ż., metformin, procainamide).

Interazzjonijiet farmakodinamiċi

Fi studji kliniċi, ġie osservat intervall QT imtawwal bi crizotinib. Għaldaqstant, l-użu konkomitanti ta' crizotinib ma' prodotti mediċinali magħrufa li jtaqlu l-intervall QT jew prodotti mediċinali li kapaċi jinduċu Torsades de pointes (e.ż., klassi IA [quinidine, disopyramide] jew klassi III [e.ż., amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide], methadone, cisapride, moxifloxacin, antipsikotiċi, etc.) għandu jiġi kkunsidrat bir-reqqa. Għandu jsir monitoraġġ tal-intervall QT f'każ ta' kombinazzjonijiet ta' prodotti mediċinali bħal dawn (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Ġiet irrappurtata bradikardija matul l-istudji kliniċi; għalhekk, uża crizotinib b'attenzjoni minhabba r-riskju ta' bradikardija eċċessiva meta użat flimkien ma' aġenti bradikardijaċi oħrajn (e.ż., imblokkaturi mhux dihydropyridine tal-kanali tal-kalċju bħal verapamil u diltiazem, imblokkaturi beta, clonidine, guanfacine, digoxin, mefloquine, anticholinesterases, pilocarpine) (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jingħataw il-parir li jevitaw milli jinqabdu tqal meta jkunu qed jirċievu XALKORI.

Għandhom jintużaw metodi ta' kontraċezzjoni adegwati matul it-terapija, għal mill-anqas 90 jum wara li titlesta t-terapija (ara sezzjoni 4.5).

Tqala

XALKORI jista' jikkawża ħsara lill-fetu meta jiġi amministrat lil mara tqila. Studji f'animali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' crizotinib f'nisa tqal. Dan il-prodott mediċinali m'għandux jintuża waqt it-tqala hlief meta jkun hemm bżonn speċifiku tat-trattament minhabba l-kundizzjoni klinika tal-mara. Nisa tqal, jew pazjenti li jinqabdu tqal waqt li jirċievu crizotinib, jew pazjenti rġiel trattati li huma imsieħba ta' nisa tqal, għandhom jiġu mgħarrfa dwar il-periklu potenzjali għall-fetu.

Treddiġh

Mhux magħruf jekk crizotinib u l-metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Minhabba l-ħsara potenzjali għat-trabi, l-ommijiet għandhom jingħataw il-parir li jevitaw it-treddiġh meta jkunu qegħdin jirċievu XALKORI (ara sezzjoni 5.3).

Fertilità

Fuq il-bażi ta' sejbiet mhux kliniċi dwar is-sigurtà, il-fertilità tar-raġel u tal-mara tista' titqiegħed f'riskju mit-trattament b'XALKORI (ara sezzjoni 5.3). Kemm l-irġiel kif ukoll in-nisa għandhom jiksbu parir dwar il-preservazzjoni tal-fertilità qabel it-trattament.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Għandha ssir attenzjoni meta persuna ssuq jew thaddem magni peress li l-pazjenti jistgħu jesperjenzaw bradikardija bis-sintomi (eż. sinkope, sturdament, pressjoni baxxa), disturbi fil-vista, jew gheja meta jkunu qegħdin jiehdu XALKORI (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Id-dejta deskritta hawn taht tirrifletti l-espożizzjoni għal XALKORI f' 1669 pazjent b'NSCLC avvanzat pożittiv għall-ALK li ħadu sehem f'żewġ studji ta' Fażi 3 (Studji 1007 u 1014) magħmula b'għażla każwali u f'żewġ studji single-arm (Studji 1001 u 1005), u fi 53 pazjent b'NSCLC avvanzat pożittiv għal ROS1 li pparteċipaw fi Studju 1001 ta' fergħa waħda, għal total ta' 1,722 pazjent (ara sezzjoni 5.1). Dawn il-pazjenti rċievew doża orali tal-bidu ta' 250 mg meħuda darbtejn kuljum b'mod kontinwu. Fi Studju 1014, it-tul medjan tat-trattament tal-istudju kien ta' 47 ġimgħa għall-pazjenti fil-fergħa ta' crizotinib (N=171); it-tul medjan tat-trattament kien ta' 23 ġimgħa għall-pazjenti li qalbu mill-fergħa tal-kimoterapija biex jirċievu trattament bi crizotinib (N=109). Fi Studju 1007, it-tul medjan tat-trattament tal-istudju kien ta' 48 ġimgħa għall-pazjenti fil-fergħa ta' crizotinib (N=172). Għal pazjenti b'NSCLC pożittiv għal ALK fi Studji 1001 (N=154) u 1005 (N=1063), it-tul medjan tat-trattament kien ta' 57 u 45 ġimgħa, rispettivament. Għal pazjenti b'NSCLC pożittivi għal ROS1 fi Studju 1001 (N=53), it-tul medjan tat-trattament kien ta' 101 ġimgħa.

L-aktar reazzjonijiet avversi serji f'1,722 pazjenti b'NSCLC avvanzat jew pożittiv għall-ALK jew għal ROS1, kienu epatotossicità,ILD/pulmonite, newtopenija, u titwil tal-intervall QT (ara sezzjoni 4.4). L-aktar reazzjonijiet avversi komuni ($\geq 25\%$) f'pazjenti b'NSCLC pożittiv jew għall-ALK jew għal ROS1 kienu disturb fil-vista, dardir, dijarea, rimettar, edima, stitikezza, żieda fit-transaminases, gheja, nuqqas ta' aptit, sturdament u newropatija.

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Tabella 3 tippreżenta r-reazzjonijiet avversi rrapportati f'1,722 pazjenti b'NSCLC avvanzat jew pożittiv għall-ALK jew pożittiv għal ROS1 li rċievew crizotinib f'żewġ studji (1007 u 1014) ta' Fażi 3 u 2 studji kliniċi b'fergħa waħda (1001 u 1005) (ara sezzjoni 5.1).

L-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti ($\geq 3\%$, frekwenza mill-kawżalitajiet kollha) assoċjati ma' interruzzjonijiet tad-dożaġġ kienu newtopenija (11%), żieda fit-transaminases (7%), rimettar (5%), u dardir (4%). L-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti ($\geq 3\%$, frekwenza mill-kawżalitajiet kollha) assoċjati ma' tnaqqis tad-doża kienu żieda fit-transaminases (4%) u newtopenija (3%). Avvenimenti avversi mill-kawżalitajiet kollha relatati mal-waqfien permanenti tat-trattament seħhew fi 302 pazjenti (18%) li minnhom, l-iktar frekwenti ($\geq 1\%$) kienu l-mard interstizjali tal-pulmun (1%) u ż-żieda fit-transaminases (1%).

Ir-reazzjonijiet avversi elenkati f'Tabella 3 huma ppreżentati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u l-kategoriji tal-frekwenza huma definiti bil-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). Fi ħdan kull grupp ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom, b'dawk l-iżjed serji jitniżżlu l-ewwel.

Tabella 3. Reazzjonijiet avversi rrapportati fi studji kliniċi (N=1722) fejn pazjenti ngħataw crizotinib

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Newtrogenija ^a (22%) Anemija ^b (15%) Lewkopenija ^c (15%)		
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Tnaqqis fl-apetit (30%)	Ipofosfatemija (6%)	
Disturbi fis-sistema nervuża	Newropatija ^d (25%) Disgewżja (21%)		
Disturbi fl-ghajnejn	Disturb fil-vista ^e (63%)		
Disturbi fil-qalb	Sturdament ^f (26%) Bradikardija ^g (13%)	Insuffiċjenza tal-qalb ^h (1%) Titwil tal-QT fuq l-elettrokardjogramma (4%) Sinkope (3%)	
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali		Mard interstizjali tal-pulmun ⁱ (3%)	
Disturbi gastro-intestinali	Rimettar (51%) Dijarea (54%) Dardir (57%) Stitikezza (43%) Ugħigh addominali ^j (21%)	Esofaġite ^k (2%) Dispepsja (8%)	Perforazzjoni gastrointestinali ^l (<1%)
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Żieda fit-transaminases ^m (32%)	Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demem (7%)	Insuffiċjenza tal-fwied (<1%)
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Raxx (13%)		
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja		Ċesta fil-kliewi ⁿ (3%) Żieda fil-kreatinina fid-demem ^o (8%)	Indeboliment renali akut (<1%) Indeboliment renali (<1%)
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Edima ^p (47%) Għeja (30%)		
Investigazzjonijiet		Tnaqqis fit-testosterone fid-demem ^q (2%)	

Termini tal-avvenimenti li jirrapprezentaw l-istess kunċett mediku jew kundizzjoni ġew raggruppati flimkien u rrapportati bħala reazzjoni avversa għal medicina waħdanija fit-Tabella 3. It-termini attwalment irrapportati fl-istudju l sad-data ta' għeluq tad-dejta u li jikkontribwixxu għar-reazzjoni avversa għal medicina rilevanti huma indikati fil-parenteżi, kif elenkati taht.

- Newtrogenija (Newtrogenija bid-deni, Newtrogenija, Tnaqqis fl-ghadd tan-newtrofilu).
- Anemija (Anemija, Tnaqqis fl-emoglobina, Anemija ipokromika).
- Lewkopenija (Lewkopenija, Tnaqqis fl-ghadd ta' ċelloli bojod tad-demem).
- Newropatija (Sensazzjoni ta' hruq, Disestesija, Formikazzjoni, Disturb fil-mixja, Iperestesija, Ipoestesija, Ipotonija, Disfunzjoni tal-moviment, Atofija tal-muskoli, Dghufija fil-muskoli, Nevralġija, Nevrite, Newropatija periferali, Newrotossicità, Parasteżija, Newropatija periferali tal-moviment, Newropatija periferali sensorja u tal-moviment, Newropatija periferali sensorja, Paralisi tan-nervaturi peroneali, Polinewropatija, Disturb sensorju, Sensazzjoni ta' hruq fil-ġilda).
- Disturb fil-vista (Diplopja, Tara qishom dijadiemi madwar l-oġġetti, Fotofobija, Fotopsija, Vista mċajpra, Tnaqqis fl-akutezza viżwali, Dija viżwali, Indeboliment tal-vista, Preservazzjoni viżwali, Floaters vitrużi).
- Sturdament (Disturb fil-bilanċ, Sturdament li jiddependi mill-qagħda, Presinkope).

- g. Bradikardija (Bradikardija, Nuqqas fir-rata ta' taħbit tal-qalb, Bradikardija tas-sinus).
- h. Insuffiċjenza tal-qalb (Insuffiċjenza tal-qalb, Insuffiċjenza tal-qalb kongestiva, Tnaqqis fil-frazzjoni ta' tneħħija, Insuffiċjenza ventrikulari tax-xellug, Edima pulmonari). Fl-istudji kliniċi kollha (n=1,722), 19-il pazjent (1.1%) ittrattati b'crizotinib kellhom insuffiċjenza tal-qalb ta' kwalunkwe grad, 8 pazjenti (0.5%) kellhom Grad 3 jew 4, u 3 pazjenti (0.2%) kellhom eżitu fatali.
- i. Mard interstizjali tal-pulmun (Sindromu ta' diffikultà respiratorja akuta, Alveolite, Mard interstizjali tal-pulmun, Pulmonite).
- j. Uġigh addominali (Skonfort addominali, Uġigh addominali, Uġigh addominali fil-parti t' isfel, Uġigh addominali fil-parti ta' fuq, Sensittività addominali).
- k. Esofaġite (Esofaġite, Ulċera esofagali).
- l. Perforazzjoni gastrointestinali (Perforazzjoni gastrointestinali, Perforazzjoni intestinali, Perforazzjoni tal-musrana l-kbira).
- m. Żieda fit-transaminases (Żieda fl-alanine aminotransferase, Żieda fl-Aspartate aminotransferase, Żieda fl-gamma-glutamyltransferase, Żieda fl-enzimi epatiċi, Funzjoni tal-fwied anormali, Test tal-funzjoni tal-fwied b'riżultat anormali, Żieda fit-transaminases).
- n. Ċesta renali (Axxess renali, Ċesta fil-kliwi, Emorraġija taċ-ċesti renali, Infezzjoni taċ-ċesti renali).
- o. Żieda fil-kreatinina fid-demmi (żieda fil-kreatinina fid-demmi, tnaqqis fl-eliminazzjoni renali tal-kreatinina).
- p. Edima (Edima fil-wiċċ, Edima ġeneralizzata, Nefha lokali, Edima lokalizzata, Edima, Edima periferali, Edima periorbitali).
- q. Tnaqqis fit-testosterone fid-demmi (Tnaqqis fit-testosterone fid-demmi, Ipogonadiżmu, Ipogonadiżmu Sekondarju).

Deskrizzjoni tar-reazzjonijiet avversi magħżula

Epatotossicità

Kien hemm epatotossicità indotta mill-medicina b'eżitu fatali f'0.1% minn 1,722 pazjent ittrattati bi crizotinib fil-provi kliniċi. Żidiet fl-ALT u/jew AST ta' $>3 \times \text{ULN}$ u flimkien ma' żidiet fil-bilirubin totali $>2 \times \text{ULN}$ mingħajr żidiet sinifikanti ta' alkaline phosphatase għolja ($\leq 2 \times \text{ULN}$) ġew osservati f'inqas minn 1% tal-pazjenti trattati bi crizotinib.

Żidiet fl-livelli aktar għoljin tal-ALT jew AST ta' Grad 3 jew 4 ġew osservati f'187 (11%) u 95 (6%) tal-pazjenti rispettivament li kienu qegħdin jirċievu crizotinib. Sbatax-il (1%) pazjent kienu jeħtieġu waqfien permanenti mit-ttrattament assoċjata ma' livell għoli ta' transaminases, li jissuġġerixxi li dawn l-avvenimenti setghu ġeneralment jiġu mmannigġjati minn modifiki fid-dożaġġ kif definit f'Tabella 2 (ara sezzjoni 4.2). Fi Studju 1014, ta' Fażi 3 b'għażla każwali, żidiet ta' Grad 3 jew 4 fl-ALT jew AST, ġew osservati fi 15% u 8% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu crizotinib, kontra 2% u 1% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu kimoterapija. Fi Studju 1007, ta' Fażi 3 b'għażla każwali, kienu osservati żidiet għal elevazzjonijiet tal-ALT jew AST ta' Grad 3 jew 4 f'18% u 9% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu crizotinib, u 5% u $<1\%$ tal-pazjenti li kienu qed jirċievu kimoterapija.

Ġeneralment, iż-żidiet fit-transaminase seħħew fi żmien l-ewwel xahrejn tat-ttrattament. Fi studji bi crizotinib f'pazjenti b'NSCLC jew pożittiv għall-ALK jew pożittiv għal ROS1 iż-żmien medjan sal-bidu taż-żieda fit-transaminases ta' Grad 1 jew 2, kien ta' 23 ġurnata. Iż-żmien medjan sal-bidu taż-żieda fit-transaminases ta' Grad 3 jew 4 kien ta' 43 ġurnata.

Iż-żidiet fit-transaminase ta' Grad 3 u 4 kienu ġeneralment reversibbli wara li waqfet tingħata d-doża. Fi studji bi crizotinib f'pazjenti b'NSCLC jew pożittiv għall-ALK jew għal ROS1 (N=1,722), tnaqqis fid-doża assoċjat maż-żidiet fit-transaminases seħħ f'76 (4%) pazjent. Sbatax-il (1%) pazjent kellhom bżonn waqfien permanenti mit-ttrattament.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għall-epatotossicità u ġestiti kif rakkomandat f'sezzjonijiet 4.2 u 4.4.

Effetti gastrointestinali

Dardir (57%), dijarea (54%), rimettar (51%), u stitikezza (43%) kienu l-aktar avvenimenti gastrointestinali mill-kawżalitajiet kollha rrapportati b'mod komuni. Il-biċċa l-kbira ta' dawn l-avvenimenti kienu ħfief sa moderati fis-severità. Iż-żmien medjan sa meta jibda d-dardir u r-rimettar kien ta' jumejn sa 3 ijiem u dawn l-avvenimenti naqsu fil-frekwenza tagħhom wara 3 ġimgħat ta' trattament. It-ttrattament ta' appoġġ għandu jinkludi l-użu ta' prodotti mediċinali antiemetiċi. Iż-

żminijiet medji għall-bidu tad-dijarea u l-istitikezza kienu 13 u 17-il jum, rispettivament. It-trattament ta' appoġġ għad-dijarea u l-istitikezza għandha tinkludi l-użu ta' prodotti mediċinali standard kontra dijarea u lassattivi, rispettivament.

Fi studji kliniċi bi crizotinib, ġew irrapportati episodji ta' perforazzjonijiet gastrointestinali. Kien hemm rapporti ta' każijiet fatali ta' perforazzjonijiet gastrointestinali wara t-tqegħid fis-suq ta' crizotinib (ara sezzjoni 4.4).

Titwil tal-intervall QT

Fi studji bi crizotinib f'pazjenti b'NSCLC avanzat jew pożittiv għall-ALK jew pożittiv għal ROS1, QTcF (QT korrett bil-metodu Fridericia) ta' ≥ 500 msec ġie osservat f'34 (2.1%) minn 1,619-il pazjent b'mill-anqas valutazzjoni tal-ECG waħda ta' wara l-linja bażi u kienet osservata zieda massima fil-QTcF ta' ≥ 60 msec mil-linja bażi f'79 (5.0%) minn 1,585 pazjent b'linja bażi u mill-anqas valutazzjoni tal-ECG waħda ta' wara l-linja bażi. Ġie rrapportat titwil tal-QT fuq l-Elettrokardjogramma ta' Grad 3 jew 4 minn kull kawżalità f'27 (1.6%) minn 1,722 pazjent (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4, 4.5 u 5.2).

F'sottostudju single-arm dwar ECG (ara sezzjoni 5.2) bl-użu ta' kejl manwali blinded tal-ECG 11 (21%) il-pazjent kellhom zieda mil-Linja Bażi fil-valur tal-QTcF ta' ≥ 30 sa < 60 msec u pazjent wiehed (2%) kellu zieda mil-Linja Bażi fil-valur tal-QTcF ta' ≥ 60 msec. L-ebda pazjent ma kellu massimu fil-QTcF ta' ≥ 480 msec. L-analizi tat-tendenza ċentrali indikat li l-akbar bidla medja mil-linja bażi fil-QTcF kienet ta' 12.3 msec (95% CI 5.1-19.5 msec, medja tal-least squares [LS] minn Analizi ta' Varjanza [ANOVA]) u sehħet 6 sigħat wara d-doża fl-Ewwel Jum tat-Tieni Ċiklu. Il-limiti kollha ta' fuq tad-90% CL għall-bidla medja tal-LS mil-Linja Bażi tal-QTcF fil-punti kollha ta' żmien ta' Jum 1 ta' Ċiklu 2 kienu ta' < 20 msec.

Titwil tal-QT jista' jirrizulta f'arritmiji u huwa fattur ta' riskju ta' mewt f'daqqa. Titwil tal-QT jista' jkun muri klinikament bħala bradikardija, sturdament, u sinkope. Disturbi fl-eletrolitti, deidratazzjoni u bradikardija jista' jżid aktar ir-riskju tat-titwil ta' QTc u għalhekk, monitoraġġ perjodiku tal-ECG u tal-livelli ta' tal-eletrolitti huwa rrakomandat f'pazjenti li għandhom tossiċità tal-GI (ara sezzjoni 4.4).

Bradikardija

Fi studji bi crizotinib f'pazjenti b'NSCLC avanzat jew pożittiv għall-ALK jew għal ROS1, bradikardija li ġejja mit-trattament, f'kull kawżalità, kienet esperjenzata f'219 (13%) minn 1,772 pazjent ttrattati bi crizotinib. Il-biċċa l-kbira tal-avvenimenti kienu hfief fis-severità. Total ta' 259 (16%) minn 1,666 pazjent b'mill-anqas valutazzjoni tas-sinjali vitali waħda ta' wara l-linja bażi kellhom rata ta' polz ta' < 50 bpm.

L-użu ta' prodotti mediċinali konkomitanti assoċjati ma' bradikardija għandu jiġi evalwat b'attenzjoni. Il-pazjenti li jżviluppaw bradikardija bis-sintomi għandhom jiġu ġestiti kif irrakkomandat fis-sezzjonijiet 'Modifika tad-Doża' u "Twissijiet u Prekawzjonijiet" (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 4.5).

Mard interstizjali tal-pulmun/pulmonite

Jista' jsehħ mard interstizjali tal-pulmun (ILD)/pulmonite severa, ta' periklu għall-ħajja, u/jew fatali fil-pazjenti ttratti bi crizotinib. Fi studji f'pazjenti b'NSCLC jew pożittiv għall-ALK jew pożittiv għal ROS1 (N=1,722), 50 (3%) pazjent ittratti bi crizotinib kellhom ILD ta' kwalunkwe grad tal-kawżi kollha, inkluż 18-il pazjent (1%) bi Grad 3 jew 4, u 8 ($< 1\%$) pazjenti b'każijiet fatali. Skond stima tal-kumitat indipendenti tal-evalwazzjoni (IRC) ta' pazjenti b'NSCLC pożittiv għall-ALK (N=1,699), 20 (1.2%) pazjent kellhom ILD/pulmonite, inklużi 10 ($< 1\%$) pazjenti b'każijiet fatali. Dawn il-każijiet ġeneralment sehħew fi żmien 3 xhur wara l-bidu tat-trattament. Il-pazjenti li jkollhom sintomi pulmonari li jindikaw ILD/pulmonite għandhom jiġu mmonitorjati. Għandhom jiġu esklużi kawżi potenzjali oħra ta' ILD/pulmonite (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Effetti viżivi

Fi studji kliniċi b'crizotinib f'pazjenti b'NSCLC avanzat jew pożittiv għall-ALK jew għal ROS1 (N=1,722), ġie rrapportat difett fil-kamp viżiv ta' Grad 4 b'telf tal-vista f'4 pazjenti (0.2%). Ġew

irrapportati atrofiġa ottika u disturb tan-nerv ottiku bħala kawżi potenzjali ta' telf tal-vista (ara sezzjoni 4.4).

Ġie esperjenzat disturb fil-vista, f'kull kawżalità, f'kull grad, l-aktar komuni indeboliment tal-vista, fotopsija, vista m'ajpra, u floaters vitrużi minn 1,084 (63%) minn 1,722 pazjent ittrattati b'crizotinib. Mill-1,084 pazjent li esperjenzaw disturb viżiv, 95% kellhom avvenimenti li kienu ħfief fis-severità. Seba' (0.4%) pazjenti kellhom waqfien temporanju tat-trattament u 2 (0.1%) tal-pazjenti kellhom tnaqqis fid-doġa assoċjata ma' disturb fil-vista. Ma kien hemm l-ebda waqfien permanenti assoċjat ma' disturb fil-vista għal kwalunkwe mill-1,722 pazjent ittrattati bi crizotinib.

Fuq il-bażi tal-Kwestjonarju ta' Valutazzjoni tas-Sintomi Viżwali (VSAQ-ALK), il-pazjenti ttrattati bi crizotinib fl-Istudju 1007 u Studju 1014 rrappurtaw inċidenza akbar ta' disturbi fil-vista meta mqabbla mal-pazjenti ttrattati bil-kimoterapija. Id-disturbi fil-vista ġeneralment bdew fi żmien l-ewwel ġimgħa tal-ġhotti tal-mediċina. Il-maġġoranza tal-pazjenti li ħadu crizotinib fl-Istudji 1007 u 1014 ta' Fażi 3 magħmulin b'għażla kawżali (> 50%) irrapportaw disturbi fil-vista; li seħħew bi frekwenza ta' 4 sa 7 ijiem kull ġimgħa, damu sa minuta, u ma kellhom l-ebda impatt jew kellhom impatt ħafif biss (punteġġi ta' 0 sa 3 minn punteġġ massimu ta' 10) fuq l-attivitàjiet ta' kuljum kif miġbura mill-kwestjonarju VSAQ-ALK.

Sottostudju oftalmoloġiku bl-użu ta' evalwazzjonijiet oftalmiċi speċifiċi f'punti ta' żmien speċifiċi twettaq fuq 54 pazjent b'NSCLC li rċievew crizotinib 250 mg darbtejn kuljum. Tmienja u tletin (70.4%) mill-54 pazjent kellhom avveniment avvers ikkawżat mit-trattament, mill-kawżalitajiet kollha, ta' Disturbi fl-Għajnejn tas-Sistema tal-Klassifika tal-Organi, li minnhom, 30 pazjent kellhom eżamijiet oftalmoloġiċi. Mit-30 pazjent, anormalità oftalmika ta' kwalunkwe tip ġiet irrapportata f'14-il pazjent (36.8%) u l-ebda sejba oftalmoloġika ma ġiet osservata f'16-il pazjent (42.1%). L-iktar sejbiet komuni kienu jikkonċernaw bijomikroskopija slit lamp (21.1%), fundoskopija (15.8%) u akutezza viżwali (13.2%). Anormalitajiet oftalmiċi li kienu jeżistu minn qabel u kundizzjonijiet mediċi fl-istess hin li setgħu kienu kontributorji għas-sejbiet okulari, ġew osservati f'ħafna pazjenti, u l-ebda relazzjoni kawżali konklussiva għal crizotinib ma setgħet tiġi stabbilita. Ma kien hemm l-ebda sejbiet relatati mal-għadd ta' ċelluli milwiema u evalwazzjoni ta' aggravament milwiem tal-kompartiment anterjuri. L-ebda disturb viżwali assoċjati ma' crizotinib ma deheru li kienu relatati ma' tibdil fl-aħjar akutezza viżwali kkoreġuta, il-vitriju, ir-retina, jew in-nerv ottiku.

F'pazjenti b'bidu ġdid ta' telf viżwali ta' Grad 4, it-trattament bi crizotinib għandu jitwaqqaf u għandha titwettaq evalwazzjoni oftalmoloġika. Hija rrakkomandata evalwazzjoni oftalmoloġika jekk id-disturb fil-vista jippersisti jew imur għall-aġħar (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Effetti fuq is-sistema nervuża

Newropatija ta' kull kawżalità, kif definita f'Tabella 3, kienet esperjenzata minn 435 (25%) minn 1,722 pazjent ittrattati bi crizotinib. Disġewżja kienet irrapportata wkoll b'mod komuni ħafna f'dawn l-istudji, u primarjament kienet ta' Grad 1 bħala severità.

Ċesta renali

Ċesti renali kumplessi f'kull kawżalità, kienu esperjenzati minn 52 (3%) minn 1,722 pazjent ittrattati bi crizotinib. F'xi pazjenti kienet osservata invażjoni lokali biċ-ċesti lil hinn mill-kliewi. Għandu jiġi kkunsidrat monitoraġġ perjodiku permezz ta' immagni u analiżi tal-awrina f'pazjenti li jiżviluppaw ċesti renali.

Newtropsenja u lewkopenija

Fi studji f'pazjenti b'NSCLC avvanzat jew pożittiv għall-ALK jew pożittiv għal ROS1 (N=1,722), newtropsenja ta' Grad 3 jew 4 kienet osservata f'212-il pazjent (12%) tal-pazjenti ttrattati bi crizotinib. Iż-żmien medjan sal-bidu ta' newtropsenja ta' kwalunkwe grad kien ta' 89 jum. In-newtropsenja kienet assoċjata ma' tnaqqis fid-doġa jew waqfien permanenti tat-trattament għal 3% u <1% tal-pazjenti, rispettivament. Anqas minn 0.5% tal-pazjenti esperjenzaw newtropsenja bid-deni fi studji kliniċi bi crizotinib.

Fi studji f'pazjenti b'NSCLC avvanzat jew pożittiv għall-ALK jew pożittiv għal ROS1 (N=1,722), lewkopenija ta' Grad 3 jew Grad 4 kienet osservata fi 48 (3%) tal-pazjenti ttrattati bi crizotinib. Iż-żmien medjan sal-bidu ta' lewkopenija ta' kwalunkwe grad kien ta' 85 jum.

Il-lewkopenija kienet assoċjata ma' tnaqqis fid-doża għal <0.5% tal-pazjenti, u l-ebda pazjenti ma waqqfu b'mod permanenti t-trattament bi crizotinib assoċjat ma' lewkopenija.

Fi studji kliniċi ta' crizotinib f'pazjenti b'NSCLC avvanzat jew pożittiv għall-ALK jew pożittiv għal ROS1, kienu osservati bidliet għal tnaqqis ta' Grad 3 jew 4 fil-lewkociti u n-newtrofili bi frekwenzi ta' 4% u 13%, rispettivament.

L-għadd sħiħ taċ-ċelloli tad-demem inkluz l-għadd ta' ċelloli bojod differenzjali għandhom jiġu mmonitorjati kif inhu klinikament indikat, b'ittestjar ripetut aktar ta' spiss jekk jiġu osservati anormalitajiet ta' Grad 3 jew 4, jew jekk ikun hemm deni jew infezzjoni. Għall-pazjenti li jiżviluppaw anormalitajiet ematoloġiċi fil-laboratorju, ara sezzjoni 4.2.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V**.

4.9 Doża eċċessiva

It-trattament għal doża eċċessiva b'XALKORI jikkonsisti f'miżuri ta' appoġġ ġenerali. Ma hemmx antidotu għal XALKORI.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, inibitur tal-protein-tyrosine kinase; Kodiċi ATC: L01XE16.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Crizotinib huwa inibitur selettiv b'molekoli żgħar tar-riċettur tyrosine kinase (RTK) tal-ALK u l-varjanti onkoġeniċi tiegħu (jiġifieri, avvenimenti ta' fużjoni tal-ALK u mutazzjonijiet magħżula tal-ALK). Crizotinib huwa wkoll inibitur tal-RTK Riċettur tal-Fattur ta' Tkabbir tal-Epatociti (HGFR, c-Met), ROS1 (c-ros) u Recepteur d'Origine Nantais (RON) RTK. Crizotinib wera inibizzjoni dipendenti fuq il-konċentrazzjoni tal-attività kinase tal-ALK, ROS1, u c-Met f'testijiet bijokimiċi u fosforilazzjoni inibita u fenotipi modulati dipendenti fuq il-kinase f'testijiet ibbażati fuq iċ-ċelloli. Crizotinib wera attività inibitorja qawwija u selettiva tat-tkabbir u induċa apoptosi f'linji ta' ċelloli tat-tumuri li wrew avvenimenti ta' fużjoni ta' ALK (inkluzi ekinodermi mikrotubuli-assoċjat mal-proteini simili 4 [EML4]-ALK u *nucleophosmin* [NPM]-ALK) u avvenimenti ta' fużjoni ta' ROS1, jew li wrew amplifikazzjoni tal-lokus tal-ġeni ta' *ALK* jew *MET*. Crizotinib wera effikaċja kontra t-tumuri, inkluzi attività ċitoriduttiva markata kontra t-tumuri, fi ġrieden li ġarrbu xenografs ta' tumuri li esprimew proteini ta' fużjoni ta' ALK. L-effikaċja ta' crizotinib kontra t-tumuri kienet dipendenti fuq id-doża u korrelata mal-inibizzjoni farmakodinamika tal-fosforilazzjoni ta' proteini ta' fużjoni ta' ALK (inkluzi EML4-ALK u NPM-ALK) f'tumuri *in vivo*. Crizotinib wera wkoll attività konsiderevoli kontra t-tumuri fi studji ta' *xenograft* fil-ġrieden, fejn it-tumuri kienu ġġenerati bl-użu ta' bordta' linji ta' ċelluli NIH-3T3 maħduma sabiex jesprimu fużjonijiet ewlenin ta' ROS1 identifikati f'tumuri tal-bniedem. L-effikaċja kontra t-tumuri ta' crizotinib kienet dipendenti fuq id-doża u wriet korrelazzjoni mal-inibizzjoni ta' fosforilazzjoni ta' ROS1 *in vivo*.

Studji kliniċi

Pazjenti b'NSCLC avvanzat pożittiv għall-ALK li ma kinux ittrattati qabel – Studju 1014, ta' Fażi 3 magħmul b'għażla każwali

L-effikaċja u s-sigurtà ta' crizotinib għat-trattament ta' pazjenti b'NSCLC metastatiku pożittiv għall-ALK, li ma kinux irċewew trattament sistemiku qabel għal mard avvanzat, intwerew fi Studju 1014, b'tikketta mikxufa magħmul b'għażla każwali.

Il-popolazzjoni sħiħa tal-analiżi kienet tinkludi 343 pazjent b'NSCLC avvanzat pożittiv għall-ALK, kif identifikati minn Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) qabel l-għażla każwali: 172 pazjent intgħażlu b'mod każwali għal crizotinib u 171 pazjent intgħażlu b'mod każwali għal kimoterapija (pemetrexed + carboplatin jew cisplatin; sa 6 ċikli ta' trattament). Il-karatteristiċi demografiċi u tal-marda tal-popolazzjoni globali tal-istudju kienu 62% nisa, età medjana ta' 53 sena, stat ta' prestazzjoni ta' Grupp tal-Onkoloġija Kooperattiva tal-Lvant (ECOG) fil-linja bażi ta' 0 jew 1 (95%), 51% Bojod u 46% Asjatiċi, 4% persuni li bhalissa jpejpu, 32% persuni li kienu jpejpu qabel u 64% li qatt ma pejpu. Il-karatteristiċi tal-marda tal-popolazzjoni globali tal-istudju kienu mard metastatiku fi 98% tal-pazjenti, 92% tat-tumuri tal-pazjenti ġew ikklassifikati bhala istoloġija adenokarcinoma, u 27% tal-pazjenti kellhom metastasijiet fil-moħħ.

Il-pazjenti setgħu jkomplu t-trattament bi crizotinib wara ż-żmien tal-progressjoni tal-marda definit minn Kriterji ta' Evalwazzjoni tar-Reazzjoni f'Tumuri Solidi (RECIST) fid-diskrezzjoni tal-investigatur jekk il-pazjent kien għadu jkollu benefiċċju kliniku. Hamsa u sittin minn 89 (73%) pazjent ittrattati bi crizotinib u 11 minn 132 (8.3%) tal-pazjenti ttrattati bil-kimoterapija, komplew it-trattament għal mill-inqas 3 ġimgħat wara progressjoni oġġettiva tal-marda. Pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali għal kimoterapija, setgħu jaqilbu biex jirċievu crizotinib hekk kif kien hemm progressjoni tal-marda kif definit minn RECIST, ikkonfermat minn reviżjoni radjoloġika indipendenti (independent radiology review (IRR)). Mija u erbgħa u erbgħin (84%) pazjent fil-parti tal-istudju dwar il-kimoterapija rċewew trattament sussegwenti bi crizotinib.

Crizotinib tawwal b'mod sinifikanti s-sopravivenza bla progressjoni (PFS), l-għan primarju tal-istudju, meta mqabbel ma' kimoterapija kif evalwat minn IRR. Il-benefiċċju ta' PFS ta' crizotinib kien konsistenti fis-sottogruppi kollha tal-karatteristiċi tal-pazjenti fil-linja bażi, bhall-età, is-sess tal-persuna, ir-razza, klassi ta' tipjip, żmien minn meta tkun saret id-dijanjosji, l-istat ta' prestazzjoni ECOG, u l-preżenza ta' metastasijiet fil-moħħ. Kien hemm titjib numeriku fis-sopravivenza globali (overall survival (OS)) fil-pazjenti ttrattati bi crizotinib, għalkemm dan it-titjib ma kienx statistikament sinifikanti. Dejta dwar l-effikaċja minn Studju 1014, ta' Fażi 3 magħmul b'għażla każwali, qed jintwerew f'Tabella 4, u l-kurvi ta' Kaplan-Meier għal PFS u OS qed jintwerew f'Figura 1 u 2, rispettivament.

Tabella 4. Riżultati dwar l-effikaċja minn Studju 1014, ta' Fazi 3 magħmul b'għażla każwali (popolazzjoni shiha tal-analiżi) f'pazjenti b'NSCLC avanzat pożittiv għall-ALK, li ma rċevewx trattament qabel*

Parametru ta' Rispons	Crizotinib N=172	Kimoterapija N=171
Sopravivenza bla Progressjoni (Ibbażata fuq IRR)		
Numru bl-avveniment, n (%)	100 (58%)	137 (80%)
PFS medjan f'xhur (95% CI)	10.9 (8.3, 13.9)	7.0 ^a (6.8, 8.2)
HR (95% CI) ^b	0.45 (0.35, 0.60)	
valur p ^c	<0.0001	
Sopravivenza Globali^d		
Numru ta' mwiet, n (%)	71 (41%)	81 (47%)
OS medjan f'xhur (95% CI)	NR (45.8, NR)	47.5 (32.2, NR)
HR (95% CI) ^b	0.76 (0.55, 1.05)	
valur p ^c	0.0489	
Probabbiltà ta' Sopravivenza wara 12-il Xahar, ^d % (95% CI)	83.5 (77.0, 88.3)	78.4 (71.3, 83.9)
Probabbiltà ta' Sopravivenza wara 18-il Xahar, ^d % (95% CI)	71.5 (64.0, 77.7)	66.6 (58.8, 73.2)
Probabbiltà ta' Sopravivenza wara 48 Xahar, ^d % (95% CI)	56.6 (48.3, 64.1)	49.1 (40.5, 57.1)
Rata ta' Rispons Ogġettiv (Ibbażat fuq IRR)		
Rata ta' Rispons Ogġettiv % (95% CI)	74% (67, 81)	45% ^e (37, 53)
valur p ^f	<0.0001	
Tul tar-Rispons		
Xhur ^g (95% CI)	11.3 (8.1, 13.8)	5.3 (4.1, 5.8)

Taqsiriet: CI=intervall ta' kunfidenza; HR=proporzjon ta' periklu; IRR=reviżjoni radjoloġika indipendenti;

N/n=numru ta' pazjenti; NR=mhux milhug; PFS=sopravivenza bla progressjoni; OS=sopravivenza globali.

* PFS, ir-Rata ta' Rispons Ogġettiv u d-Dewmien tar-Rispons huma bbażati fuq id-data tal-gheluq għad-dejta tat-30 ta' Novembru 2013; L-OS hija bbażata fuq id-data tal-aħħar vista tal-aħħar pazjent tat-30 ta' Novembru 2016, u hija bbażata fuq segwitu medjan ta' madwar 46 xahar.

a. Żminijiet medjani ta' PFS kienu ta' 6.9 xhur (95% CI: 6.6, 8.3) għal pemetrexed/cisplatin (HR=0.49; valur p <0.0001 għal crizotinib meta mqabbel ma' pemetrexed/cisplatin) u 7.0 xhur (95% CI: 5.9, 8.3) għal pemetrexed/carboplatin (HR=0.45; valur p <0.0001 għal crizotinib meta mqabbel ma' pemetrexed/carboplatin).

b. Ibbażat fuq l-analiżi stratifikata tal-perikli proporzjonali ta' Cox.

c. Ibbażat fuq il-log-rank test stratifikat (1-sided).

d. Agġornat abbażi ta' analiżi OS finali. Analizi OS ma gietx agġustata għall-effetti potenzjalment li jfixlu lil dak li jkun tal-crossover (144 [84%] pazjent fil-fergħa tal-kimoterapija rċevew trattament sussegwenti bi crizotinib).

e. ORRs kienu 47% (95% CI: 37, 58) għal pemetrexed/cisplatin (valur p <0.0001 meta mqabbel ma' crizotinib) u 44% (95% CI: 32, 55) għal pemetrexed/carboplatin (valur p <0.0001 meta mqabbel ma' crizotinib)

c. Ibbażat fuq it-test stratifikat ta' Cochran-Mantel-Haenszel (2-sided).

g. Stima bl-użu tal-metodu Kaplan-Meier.

Figura 1. Kurvi ta' Kaplan-Meier ghal sopravivenza bla progressjoni (ibbażata fuq IRR) skont il-fergħa tat-ttrattament, fi Studju 1014, ta' Fazi 3 magħmul b'għażla każwali (popolazzjoni shiha tal-analiżi), f'pazjenti b'NSCLC avvanzat pożittiv għall-ALK, li ma rċevewx trattament qabel

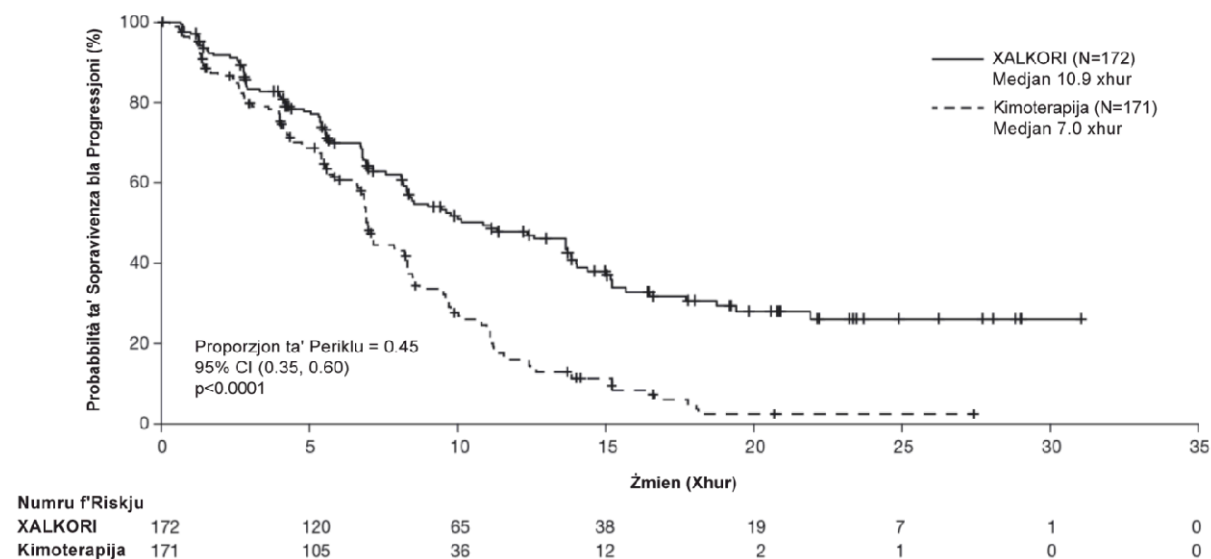
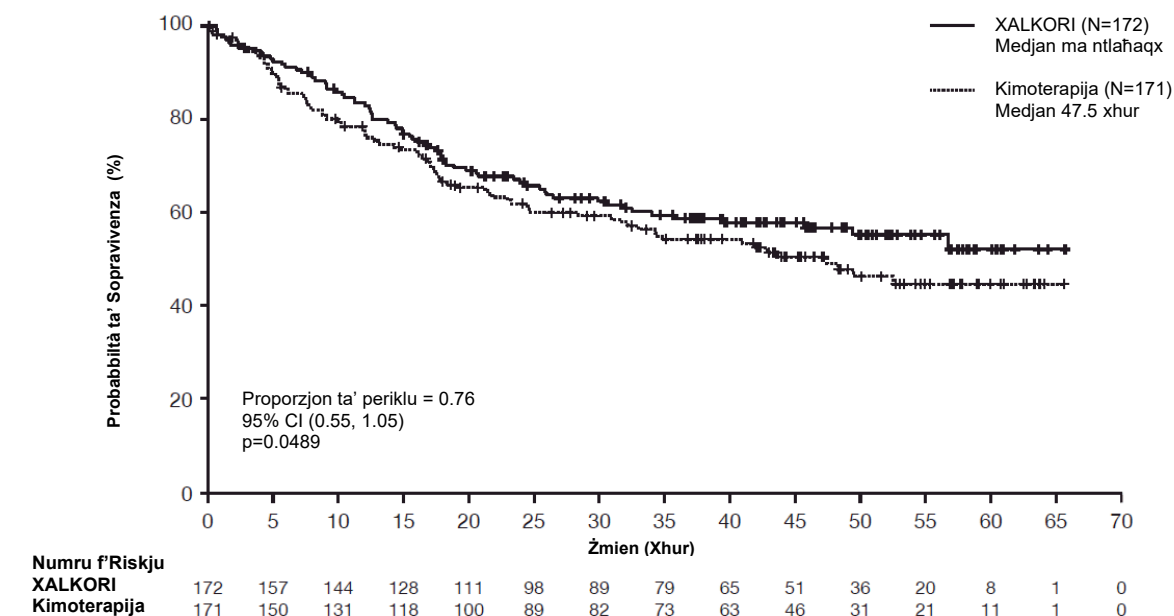


Figura 2. Kurvi ta' Kaplan-Meier għal sopravivenza globali skont il-fergħa ta' trattament, fi Studju 1014, ta' Fazi 3 magħmul b'għażla każwali (popolazzjoni shiha tal-analiżi), f'pazjenti b'NSCLC avvanzat pożittiv għall-ALK, li ma rċevewx trattament qabel



Għal pazjenti mingħajr metastasijiet tal-moħħ fil-linja bażi li ma rċevewx trattament qabel, il-medjan ta' żmien għal progressjoni (IC-TTP) intrakranjali kien ta' 15.7 xhur fil-fergħa ta' crizotinib (N=39) u 12.5 xhur fil-fergħa tal-kimoterapija (N=40) (HR=0.45 [95% CI: 0.19, 1.07]; 1-sided valur p=0.0315). Għal pazjenti mingħajr metastasijiet tal-moħħ fil-linja bażi, il-medjan ta' IC-TTP ma ntlahaqx la fil-fergħa ta' crizotinib (N=132) u lanqas fil-fergħa tal-kimoterapija (N=131) (HR=0.69 [95% CI: 0.33, 1.45]; 1-sided valur p=0.1617).

Sintomi rrapportati mill-pazjenti u QOL globali ngabru bl-użu tal-EORTC QLQ-C30 u l-modulu tal-kanċer tal-pulmun (EORTC QLQ-LC13). Total ta' 166 pazjent fil-fergħa ta' crizotinib u 163 pazjenti fil-fergħa tal-kimoterapija, kienu lestew il-kwestjonarji EORTC QLQ-C30 u LC13 fil-linja bażi u mill-inqas viżta waħda wara l-linja bażi. Titjib akbar b'mod sinifikanti fil-QOL globali ġie osservat fil-fergħa ta' crizotinib, meta mqabbel mal-fergħa tal-kimoterapija (differenza globali fil-bidla mill-puntegġi fil-linja bażi ta' 13.8; valur $p < 0.0001$).

Żmien għal Aggravament (Time to Deterioration (TTD)) ġie speċifikat minn qabel bħala l-ewwel okkorrenza ta' żieda ta' ≥ 10 punti fil-puntegġi mill-linja bażi fis-sintomi ta' wġiġħ fis-sider, sogħla, jew qtugħ ta' nifs kif evalwat minn EORTC QLQ-LC13.

Crizotinib irriżulta f'benefiċċji tas-sintomi billi tawwal b'mod sinifikanti t-TTD meta mqabbel mal-kimoterapija (medjan ta' 2.1 xhur kontra 0.5 xhur; HR=0.59; 95% CI: 0.45, 0.77; Hochberg-log-rank 2-sided valur p aġġustat=0.0005).

Pazjenti b'NSCLC avanzzat pożittiv għall-ALK li rċevew trattament qabel – Studju 1007, ta' Fażi 3 magħmul b'għażla każwali

L-effikaċja u s-sigurtà ta' crizotinib għat-trattament ta' pazjenti b'NSCLC metastatiku pożittiv għall-ALK, li kienu rċevew trattament sistemika qabel għal mard avanzzat, intwerew fi Studju 1007, b'tikketta mikxufa magħmul b'għażla każwali.

Il-popolazzjoni sħiħa tal-analiżi kienet tinkludi 347 pazjent b'NSCLC avanzzat pożittiv għall-ALK, kif identifikati minn FISH qabel l-għażla każwali: Mija u tlieta u sebghin (173) pazjent intgħażlu b'mod każwali għal crizotinib, u 174 pazjent intgħażlu b'mod każwali għal kimoterapija (jew pemetrexed jew docetaxel). Il-karatteristiċi demografiċi u tal-marda tal-popolazzjoni globali tal-istudju kienu 56% nisa, età medjana ta' 50 sena, stat ta' prestazzjoni ECOG fil-linja bażi ta' 0 (39%) jew 1 (52%), 52% Bojod u 45% Asjatiċi, 4% persuni li bħalissa jpejpu, 33% persuni li kienu jpejpu qabel u 63% li qatt ma pejpu, 93% metastatiċi, u 93% tat-tumuri tal-pazjenti ġew ikklassifikati bħala istoloġija adenokarċinoma.

Il-pazjenti setgħu jkomplu t-trattament kif assenjat wara ż-żmien tal-progressjoni tal-marda definita minn RECIST fid-diskrezzjoni tal-investigatur jekk il-pazjent kien ipperċepit li kien qed ikollu benefiċċju kliniku. Tmienja u hamsin minn 84 (69%) pazjent ittrattati bi crizotinib u 17 minn 119-il pazjent (14%) ittrattati bil-kimoterapija komplew it-trattament għal mill-anqas 3 ġimgħat wara progressjoni oġġettiva tal-marda. Il-pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali għal kimoterapija setgħu jaqilbu biex jirċievu crizotinib hekk kif kien hemm progressjoni tal-marda kif definit minn RECIST, ikkonfermat minn IRR.

Crizotinib tawwal b'mod sinifikanti l-PFS, l-għan primarju tal-istudju, meta mqabbel mal-kimoterapija kif valutat permezz tal-IRR. Il-benefiċċju ta' crizotinib f'termini ta' PFS kien konsistenti fis-sottogrupperi tal-karatteristiċi tal-pazjent fil-linja bażi bħalma huma l-età, is-sess, ir-razza, il-kategorija tat-tipjip, iż-żmien mid-dijanjożi, l-istatus tal-prestazzjoni tal-ECOG, il-preżenza ta' metastesi fil-moħħ u terapija preċedenti b'TKI tal-EGFR.

Id-dejta dwar l-effikaċja mill-Istudju 1007 hija miġbura fil-qosor f'Tabella 5, u l-kurvi ta' Kaplan-Meier għall-PFS u OS huma murija f'Figuri 3 u 4 rispettivament.

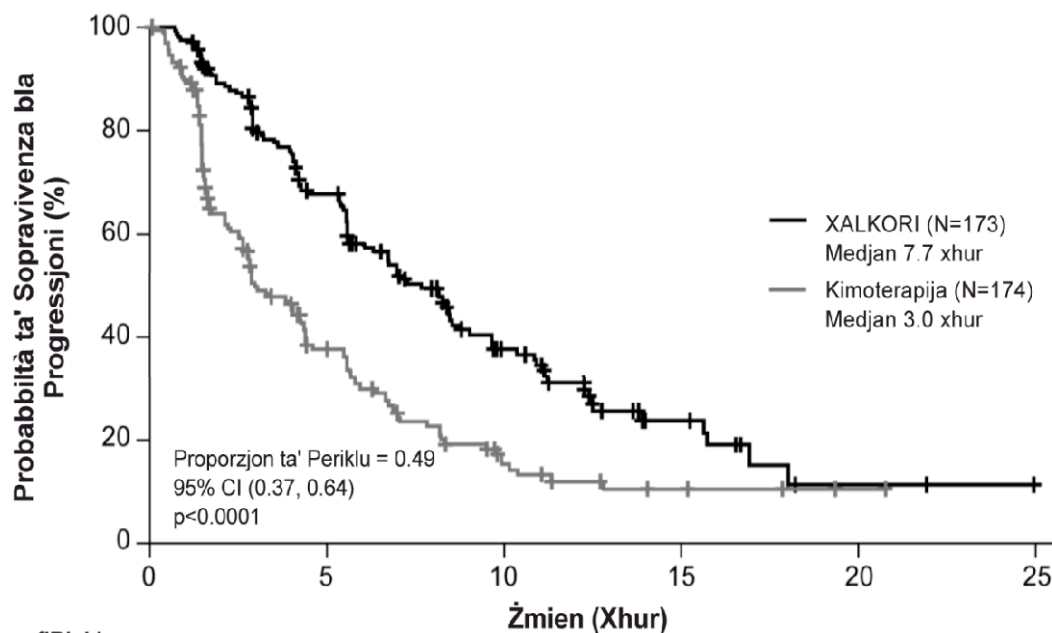
Tabella 5. Riżultati tal-effikaċja mill-Istudju 1007 ta' Fazi 3 magħmul b'għażla każwali (popolazzjoni shiha tal-analiżi) f'pazjenti b'NSCLC avvanzat pożittiv għall-ALK li rċevew trattament qabel*

Parametru tar-Rispons	Crizotinib N=173	Kimoterapija N=174
Sopravivenza Bla Progressjoni tal-Marda (Ibbażata fuq l-IRR)		
Numru bl-avveniment, n (%)	100 (58%)	127 (73%)
Tip ta' avveniment, n (%)		
Mard Progressiv	84 (49%)	119 (68%)
Mewt mingħajr progressjoni oġġettiva	16 (9%)	8 (5%)
PFS medjana f'xhur (95% CI)	7.7 (6.0, 8.8)	3.0 ^a (2.6, 4.3)
HR (95% CI) ^b	0.49 (0.37, 0.64)	
valur-p ^c	<0.0001	
Sopravivenza Globali^d		
Numru ta' mwiet, n (%)	116 (67%)	126 (72%)
OS medjana f'xhur (95% CI)	21.7 (18.9, 30.5)	21.9 (16.8, 26.0)
HR (95% CI) ^b	0.85 (0.66, 1.10)	
valur-p ^e	0.1145	
Probabbiltà ta' Sopravivenza għal 6 xhur, ^e % (95% CI)	86.6 (80.5, 90.9)	83.8 (77.4, 88.5)
Probabbiltà ta' Sopravivenza għal sena, ^e % (95% CI)	70.4 (62.9, 76.7)	66.7 (59.1, 73.2)
Rata ta' Rispons Oġġettiv (Ibbażat fuq l-IRR)		
Rata ta' Rispons Oġġettiv % (95% CI)	65% (58, 72)	20% ^f (14, 26)
valur-p ^g	<0.0001	
Dewmien tar-Rispons		
Medjan ^e , Xhur (95% CI)	7.4 (6.1, 9.7)	5.6 (3.4, 8.3)

Taqsiriet: CI = intervall ta' kunfidenza; HR = proporzjon ta' periklu, IRR=reviżjoni radjoloġika indipendenti; N/n=numru ta' pazjenti; PFS=sopravivenza bla progressjoni; OS=sopravivenza globali.

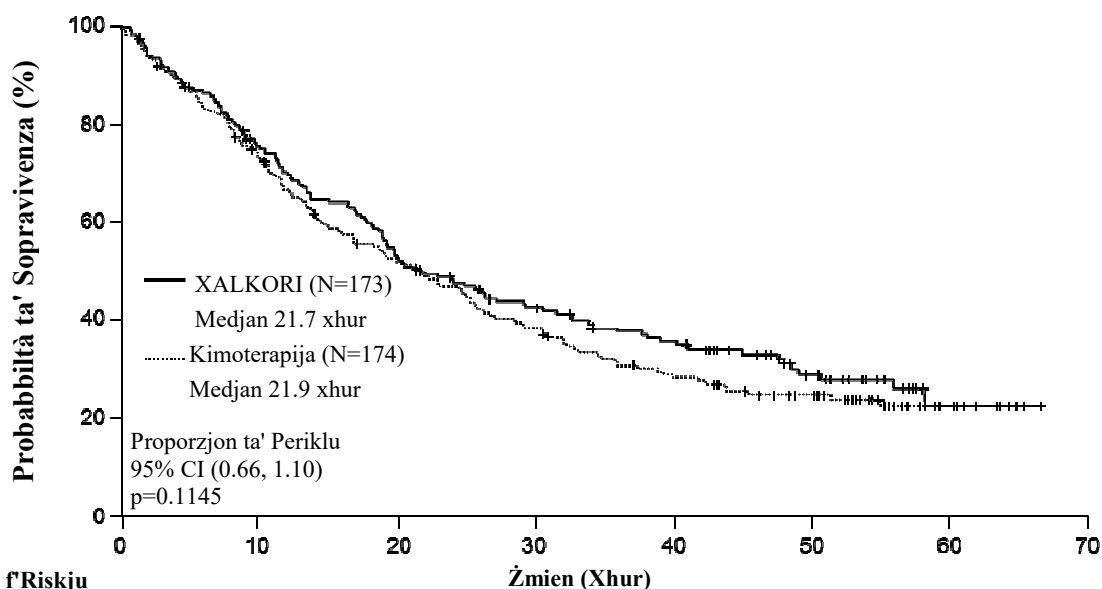
- * PFS, ir-Rata ta' Rispons Oġġettiv u d-Dewmien tar-Rispons huma bbażati fuq id-data tal-għeluq għad-dejta tat-30 ta' Marzu 2012; L-OS hija bbażata fuq id-data tal-għeluq għad-dejta tal-31 ta' Awwissu 2015.
- Iż-żminijet tal-PFS medjana kienu 4.2 xhur (95% CI: 2.8, 5.7) għal pemetrexed (HR=0.59; valur p=0.0004 għal crizotinib meta mqabbel ma' pemetrexed) u 2.6 xhur (95% CI: 1.6, 4.0) għal docetaxel (HR=0.30; valur p <0.0001 għal crizotinib meta mqabbel ma' docetaxel).
 - Ibbażat fuq l-analiżi stratifikata tal-perikli proporzjonali Cox.
 - Ibbażat fuq it-test stratifikat tal-log-rank (1-sided).
 - Aġġornata abbażi ta' analiżi tal-OS finali. Analizi tal-OS finali ma gietx aġġustata għall-effetti potenzjalment li jfixxlu lil dak li jkun tal-crossover (154 [89%] pazjent rċevew trattament sussegwenti bi crizotinib).
 - Stmat bil-metodu ta' Kaplan-Meier.
 - L-ORRs kienu ta' 29% (95% CI: 21, 39) għal pemetrexed (valur p <0.0001 meta mqabbel ma' crizotinib) u 7% (95% CI: 2 16) għal docetaxel (valur p <0.0001 meta mqabbel ma' crizotinib).
 - Ibbażat fuq it-test stratifikat ta' Cochran-Mantel-Haenszel (2-sided).

Figura 3. Kurvi ta' Kaplan-Meier ghas-sopravivenza bla progressjoni tal-marda (ibbażata fuq l-IRR) skont it-trattament li nghata fl-Istudju 1007 ta' Fazi 3 magħmul b'għażla każwali (popolazzjoni shiha tal-analiżi) f'pazjenti b'NSCLC avanzat pożittiv għall-ALK li rċewew trattament qabel



Numru f'Riskju						
XALKORI	173	93	38	11	2	0
Kimoterapija	174	49	15	4	1	0

Figura 4. Kurvi ta' Kaplan-Meier ghas-sopravivenza globali skont it-trattament li nghata fl-Istudju 1007 ta' Fazi 3 magħmul b'għażla każwali (popolazzjoni shiha tal-analiżi) f'pazjenti b'NSCLC avanzat pożittiv għall-ALK li rċewew trattament qabel



Numru f'Riskju							
XALKORI	173	125	88	66	53	27	6
Kimoterapija	174	124	85	63	45	29	4

Tnejn u hamsin (52) pazjent ittrattati bi crizotinib u 57 pazjent ittrattati bil-kimoterapija b'metastasijiet fil-moħħ mingħajr sintomi, li rċewew jew ma rċewewx trattament qabel, ġew irregistrati fi Studju 1007, ta' Fazi 3, li fih l-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali. Ir-Rata ta' Kontroll ta' Mard Intrakranjali

(Intracranial Disease Control Rate (IC-DCR)) wara 12-il ġimgħa kienet ta' 65% u 46% għall-pazjenti ttrattati bi crizotinib u bil-kimoterapija, rispettivament.

Sintomi rrapportati mill-pazjenti u QOL globali ngabru bl-użu tal-EORTC QLQ-C30 u l-modulu tal-kanċer tal-pulmun (EORTC QLQ-LC13) fil-linja bażi (Jum 1 Ċiklu 1) u Jum 1 ta' kull ċiklu sussegwenti ta' trattament. Total ta' 162 pazjent mill-pazjenti li rċew crizotinib u 151 pazjent mill-pazjent li rċew il-kimoterapija kienu lestew il-kwestjonarji QLQ-C30 u LC-13 tal-EORTC fil-linja bażi u mill-anqas viżta waħda wara l-linja bażi.

Crizotinib wassal għal benefiċċju fis-sintomi billi tawwal b'mod sinifikanti ż-żmien sad-deterjorament (żmien medjan ta' 4.5 xhur kontra 1.4 xhur) f'pazjenti li rrapportaw sintomi ta' wġiġ fis-sider, dispneja, jew sogħla, meta mqabbel mal-kimoterapija (HR 0.50; 95% CI: 0.37, 0.66; Log-rank 2-sided aġġustat ta' Hochberg valur $p < 0.0001$).

Crizotinib wera titjib sinifikament akbar mil-linja bażi meta mqabbel mal-kimoterapija fl-alopeċja (Ċikli 2 sa 15; valur $p < 0.05$), is-sogħla (Ċikli 2 sa 20; valur $p < 0.0001$), dispneja (Ċikli 2 sa 20; valur $p < 0.0001$), emoptisi (Ċikli 2 sa 20; valur $p < 0.05$), l-uġiġ fid-dirġajn jew l-ispallejn (Ċikli 2 sa 20; valur $p < 0.0001$), l-uġiġ fis-sider (Ċikli 2 sa 20; valur $p < 0.0001$), u l-uġiġ f'partijiet oħra (Ċikli 2 sa 20; valur $p < 0.05$). Crizotinib wassal għal deterjorament sinifikament aktar baxx mil-linja bażi fin-newropatija periferali (Ċikli 6 sa 20; valur $p < 0.05$), id-disfaġja (Ċikli 5 sa 11; valur $p < 0.05$) u l-uġiġ fil-ħalq (Ċiklu 2 sa 20; valur $p < 0.05$) meta mqabbel mal-kimoterapija.

Crizotinib wassal għal benefiċċji globali fil-kwalità ġenerali tal-ħajja b'titjib sinifikament akbar mil-linja bażi li kien osservat fil-pazjenti li rċew crizotinib meta mqabbel mal-pazjenti li rċew il-kimoterapija (Ċikli 2 sa 20; valur $p < 0.05$).

Studji bi trattament wieħed f'NSCLC avvanzat pożittiv għall-ALK

L-użu tas-sustanza unika crizotinib ft-trattament ta' NSCLC avvanzat pożittiv għall-ALK ġie investigat f'2 studji multinazzjonali, bi trattament wieħed (Studji 1001 u 1005). Mill-pazjenti rreġistrati f'dawn l-istudji, il-pazjenti deskritti hawn taħt kienu rċewew terapija sistemika preċedenti għal mard avvanzat lokalment jew metastatiku. Il-punt tat-tmiem primarju tal-effikaċja fiż-żewġ studji kienet ir-rata ta' rispons oġġettiv (ORR) skont RECIST.

Total ta' 149 pazjent b'NSCLC avvanzat pożittiv għall-ALK, li jinkludu 125 pazjent b'NSCLC avvanzat pożittiv għall-ALK ittrattati minn qabel ġew irreġistrati fl-Istudju 1001 fiż-żmien ta' meta ttieħdet l-aħħar dejta għall-analiżi ta' PFS u ORR. Il-karatteristiċi demografici u tal-marda kienu 50% nisa, età medjana ta' 51 sena, status tal-prestazzjoni tal-ECOG fil-linja bażi ta' 0 (32%) jew 1 (55%), 61% Bojod u 30% Asjatiċi, anqas minn 1% kienu persuni jpejpu f'dak il-mument, 27% persuni li kienu jpejpu fl-imġhoddi, 72% persuni li qatt ma pejpu, 94% metastatika u 98% kienu kklassifikati bħala istoloġija ta' adenokarċinoma. Id-dewmien medju tat-trattament kien ta' 42 ġimgħa.

Total ta' 934 pazjent b'NSCLC avvanzat pożittiv għall-ALK ingħataw trattament bi crizotinib fl-Istudju 1005 fiż-żmien ta' meta ttieħdet l-aħħar dejta għall-analiżi ta' PFS u ORR. Il-karatteristiċi demografici u tal-marda kienu 57% nisa, età medjana ta' 53 sena, status tal-prestazzjoni tal-ECOG fil-linja bażi ta' 0/1 (82%) jew 2/3 (18%), 52% Bojod u 44% Asjatiċi, 4% kienu persuni jpejpu f'dak il-mument, 30% persuni li kienu jpejpu fl-imġhoddi, 66% persuni li qatt ma pejpu, 92% metastatika u 94% tal-kanċers kienu kklassifikati bħala istoloġija ta' adenokarċinoma. It-tul medjan tat-trattament għal dawn il-pazjenti kien ta' 23 ġimgħa. Il-pazjenti setgħu jkomplu t-trattament lil hinn miż-żmien tal-progressjoni tal-marda kif definita mir-RECIST fid-diskrezzjoni tal-investigatur. Sebgha u sebghin mill-106 pazjenti (73%) komplew it-trattament bi crizotinib għal mill-anqas 3 ġimgħat wara l-progressjoni oġġettiva tal-marda.

Id-dejta dwar l-effikaċja mill-Istudji 1001 u 1005 huma pprovduti fit-Tabella 6.

Tabella 6. Riżultati tal-effikaċja tal-NSCLC avanzat pożittiv għall-ALK mill-Istudji 1001 u 1005

Parametru tal-Effikaċja	Studju 1001 N=125 ^a	Studju 1005 N=765 ^a
Rata ta' Rispons Ogġettiv ^b [% (95% CI)]	60 (51, 69)	48 (44, 51)
Żmien sar-Rispons tat-Tumur [medja (medda)] ġimgħat	7.9 (2.1, 39.6)	6.1 (3, 49)
Dewmien tar-Rispons ^c [medja (95% CI)] ġimgħat	48.1 (35.7, 64.1)	47.3 (36, 54)
Sopravivenza Bla Progressjoni ^c [medja (95% CI)] xhur	9.2 (7.3, 12.7)	7.8 (6.9, 9.5) ^d
	N=154^e	N=905^e
Numru ta' mwiet, n (%)	83 (54%)	504 (56%)
Sopravivenza Globali ^c [medjan (95% CI)] xhur	28.9 (21.1, 40.1)	21.5 (19.3, 23.6)

Taqsiriet: CI=intervall ta' kunfidenza; N/n=numru ta' pazjenti;

a. Skont id-dati tal-għeluq għad-dejta: 1 ta' Ġunju 2011 (Studju 1001) u 15 ta' Frar 2012 (Studju 1005).

b. Tliet pazjenti ma setgħux jiġu evalwati għal rispons fi Studju 1001, u 42 pazjenti ma setgħux jiġu evalwati għal rispons fi Studju 1005

c. Inħarġet stima billi ntuża l-metodu Kaplan-Meier.

d. Id-dejta dwar il-PFS u l-OS mill-Istudju 1005 kienet tinkludi 807 pazjenti fil-popolazzjoni tal-analizi dwar is-sigurtà li kienu identifikati bit-test ta' FISH (data tal-għeluq għad-dejta: 15 ta' Frar 2012).

e. Skont id-data tal-għeluq għad-dejta: 30 ta' Novembru 2013.

NSCLC Avvanzat Pożittiv għal ROS1

L-użu tas-sustanza unika crizotinib fit-trattament ta' NSCLC avanzat pożittiv għal ROS1 ġie investigat fi Studju 1001 multiċentriku, multinazzjonali, ta' fergħa wahda. Total ta' 53 pazjent b'NSCLC avanzat pożittiv għal ROS1 ġew irreġistrati f'dawn l-istudji fiż-żmien tal-għeluq tad-dejta, inkluż 46 pazjent b'NSCLC avanzat pożittiv għal ROS1 ittrattati minn qabel u numru limitat ta' pazjenti (N=7) li ma kellhomx trattament sistemiku minn qabel. Il-punt tat-tmiem primarju tal-effikaċja fiż-żewġ studji kien ir-rata ta' rispons ogġettiv (ORR) skont RECIST. Punti tat-tmiem sekondarji inkludew żmien sar-rispons tat-tumur (TTR), kemm idum r-rispons (DR), PFS, u OS. Il-pazjenti rċevew crizotinib 250 mg mill-ħalq darbtejn kuljum.

Il-karatteristiċi demografiċi kienu 57% nisa, età medjana ta' 55 sena, l-stat tal-prestazzjoni tal-ECOG fil-linja bazi ta' 0 jew 1 (98%) jew 2 (2%), 57% Bojod u 40% Asjatiċi, 25% persuni li kienu jpejpu fl-imghoddi, u 75% persuni li qatt ma pejpu. Il-karatteristiċi tal-marda kienu 94% metastatika, 96% kienu kklassifikati bhala istologija ta' adenokarċinoma, u 13% mingħajr terapija sistemika minn qabel għal mard metastatiku.

Fi Studju 1001, il-pazjenti kienu jehtieġu li jkollhom NSCLC avanzat pożittiv għal ROS1 qabel ma dahlu fil-prova klinika. Għall-biċċa l-kbira tal-pazjenti, NSCLC avanzat pożittiv għal ROS1 kien identifikat minn FISH. It-tul taż-żmien medjan tat-trattament kien ta' 22.4 xhur (95% CI: 15.0, 35.9). Kien hemm 6 risponsi kompleti u 32 risponsi parzjali għal ORR ta' 72% (95% CI: 58%, 883%). Id-DR medjan kien ta' 24.7 xhur (95% CI: 15.2, 45.3). Hamsin fil-mija ta' risponsi tat-tumur ogġettivi ntlahqu waqt l-ewwel 8 ġimgħat ta' trattament. Il-PFS medjan fiż-żmien tal-għeluq tad-dejta kien ta' 19.3 xhur (95% CI: 15.2, 39.1). L-OS medjana fiż-żmien tal-għeluq tad-dejta kienet ta' 51.4 xhur (95% CI: 29.3, NR).

Id-dejta dwar l-effikaċja minn pazjenti b'NSCLC avanzat pożittiv għal ROS1 mill-Istudju 1001 hija pprovduta f'Tabella 7.

Tabella 7. Riżultati tal-effikaċja tal-NSCLC avanzat pożittiv għal ROS1 minn Studju 1001

Parametru tal-Effikaċja	Studju 1001 N=53 ^a
Rata ta' Rispons Ogġettiv [% (95% CI)]	72 (58, 83)
Żmien sar-Rispons tat-Tumur [medja (medda)] ġimgħat	8 (4, 104)
Dewmien tar-Rispons ^b [medja (95% CI)] xhur	24.7 (15.2, 45.3)
Sopravivenza Bla Progressjoni ^b [medja (95% CI)] xhur	19.3 (15.2, 39.1)
OS ^b [medjan (95% CI)] xhur	51.4 (29.3, NR)

Taqsiriet: CI=intervall ta' fiduċja; N/n=numru ta' pazjenti; NR=ma ntlahaqx, OS=sopravivenza globali. L-OS hija bbażata fuq segwitu medjan ta' madwar 63 xahar.

a. Skont id-data tal-għeluq għad-dejta: 30 ta' Ġunju 2018.

b. Inħarġet stima billi ntuża l-metodu Kaplan-Meier.

Istoloġija mhux tat-tip ta' adenokarcinoma

Wieħed u għoxrin pazjent li ma rċevewx trattament qabel u 12-il pazjent b'NSCLC avanzat ta' istoloġija mhux tat-tip ta' adenokarcinoma pożittiv għall-ALK ittrattati qabel ġew irreġistrati fl-Istudji 1014 u 1007, rispettivament ta' Fażi 3 magħmul b'għażla każwali. Is-sottogruppi f'dawn l-istudji kienu żgħar wisq biex jinkisbu konklużjonijiet affidabbli. Ta' min jinnota, li l-ebda pazjenti b'istoloġija SCC ma ntgħażlu b'mod każwali fil-fergħa ta' crizotinib fi Studju 1007, u l-ebda pazjenti b'SCC ma ġew irreġistrati fi Studju 1014 minhabba li kors ta' trattament bbażat fuq pemetrexed kien qed jintuża bħala komparatur.

Informazzjoni hija disponibbli biss minn 45 pazjent b'NSCLC (li jinkludu 22 pazjent b'SCC) mhux tat-tip ta' adenokarcinoma ttrattati qabel b'rispons evalwabbli fi Studju 1005. Rispons parzjali kien osservat f'20 minn 45 pazjent b'NSCLC mhux adenokarcinoma għal ORR ta' 44% u 9 minn 22 pazjent b'SCC b'NSCLC għal ORR ta' 41%, li t-tnejn kienu anqas mill-ORRs irrapurtati fi Studju 1005 (54%) għall-pazjenti kollha.

Trattament mill-ġdid bi crizotinib

L-ebda dejta dwar is-sigurtà u l-effikaċja mhi disponibbli dwar il-trattament mill-ġdid bi crizotinib ta' pazjenti li jkunu rċevew crizotinib f'korsijiet ta' terapija qabel.

Anzjani

Mill-171 pazjent b'NSCLC pożittiv għall-ALK ittrattati bi crizotinib, fi Studju 1014, ta' Fażi 3 magħmul b'għażla każwali, 22 (13%) kellhom 65 sena jew aktar, u mill-109 pazjenti pożittivi għall-ALK ittrattati bi crizotinib, li qalbu mill-fergħa tal-kimoterapija, 26 (24%) kellhom 65 sena jew aktar. Mill-172 pazjent pożittiv għall-ALK ittrattati bi crizotinib fl-Istudju 1007 ta' Fażi 3 magħmul b'għażla każwali, 27 (16%) kellhom 65 sena jew aktar. Mill-154 u 1,063 pazjent b'NSCLC pożittiv għall-ALK fi studji ta' fergħa waħda 1001 u 1005, 22 (14%) u 173 (16%) kellhom 65 sena jew aktar, rispettivament. F'pazjenti b'NSCLC pożittiv għall-ALK, il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi kienet ġeneralment simili għal pazjenti li kellhom ≥65 sena u pazjenti li kellhom 65 sena bl-eċċezzjoni ta' edima u stitikezza, li ġew irrapportati bi frekwenza akbar (differenza ta' ≥15%) fi Studju 1014, fost pazjenti ttrattati bi crizotinib li kellhom ≥65 sena. L-ebda pazjent minn daww li rċievew crizotinib fl-Istudji 1007 u 1014 u Studju 1005 b'fergħa waħda ta' Fażi 3 magħmul b'għażla każwali ma kellu ≥85 sena. Kien hemm pazjent pożittiv għall-ALK wieħed li kellu >85 sena minn 154 pazjent, fi Studju 1001 li kellu parti waħda (ara wkoll sezzjoni 4.2 u 5.2). Mit-53 pazjent pożittiv għal NSCLC fi Studju 1001 ta' fergħa waħda, 15 (28%) kellhom 65 sena jew aktar. Ma kienx hemm pazjenti pożittivi għal ROS1 li kellhom >85 sena fi Studju 1001.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-rizultati tal-istudji b'XALKORI f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika f'NSCLC. Il-karċinoma tal-pulmun hija inkluża fil-lista ta' kundizzjonijiet irrinunzjati għall-iżvilupp pedjatriku peress li din il-kundizzjoni normalment ma sseħx fil-popolazzjoni pedjatrika (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara l-amministrazzjoni ta' doża waħda b'mod orali fi stat ta' sawm, crizotinib jiġi assorbit f'hin medju ta' 4 sa 6 sigħat sabiex jikseb il-konċentrazzjonijiet massimi. B'dożaġġ ta' darbtejn kuljum, inkisbet qagħda stabbli fi żmien 15-il jum. Il-bijodisponibilità assoluta ta' crizotinib giet determinata għal 43% wara l-amministrazzjoni ta' doża orali waħda ta' 250 mg.

Ikla b'ħafna xaħam naqqset l-AUC_{inf} u s-C_{max} ta' crizotinib bi kważi 14% meta ngħatat doża waħda ta' 250 mg lil voluntiera b'saħħithom. Crizotinib jista' jiġi amministrat mal-ikel jew fuq stonku vojta (ara sezzjoni 4.2).

Distribuzzjoni

Il-volum ġeometriku medju tad-distribuzzjoni (V_{ss}) ta' crizotinib kien ta' 1772 L wara l-ghoti fil-vini ta' doża ta' 50 mg, li jindika distribuzzjoni estensiva fit-tessuti mill-plażma.

It-twaħħil *in vitro* ta' crizotinib mal-proteini tal-plażma tal-bniedem huwa ta' 91% u huwa indipendenti mill-konċentrazzjoni tal-prodott mediċinali. L-istudji *in vitro* jissuggerixxu li crizotinib huwa sustratt għal P-glycoprotein (P-gp).

Bijotrasformazzjoni

L-istudji *in vitro* wrew li CYP3A4/5 kienu l-enzimi prinċipali involuti fit-tneħħija metabolika ta' crizotinib. Il-mogħdijiet metabolici primarji fil-bnedmin kienu l-ossidazzjoni tal-piperidine ring għal crizotinib lactam u *O*-dealkilazzjoni, bil-konjugazzjoni sussegwenti tal-Fażi 2 ta' metaboliti *O*-dealkilati.

Studji *in vitro* fil-mikrożomi tal-fwied tal-bniedem wrew li crizotinib huwa inibitur ta' CYP2B6 u CYP3A li jiddependi fuq iż-żmien (ara sezzjoni 4.5). L-istudji *in vitro* indikaw li mhux probabbli li jseħhu interazzjonijiet klinici bejn il-mediċini minħabba l-inibizzjoni medjata minn crizotinib tal-metaboliżmu ta' prodotti mediċinali li huma sustratti għal CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 jew CYP2D6.

Studji *in vitro* wrew li crizotinib huwa inibitur dgħajfef ta' UGT1A1 u UGT2B7 (ara sezzjoni 4.5). Għaldaqstant, studji *in vitro* indikaw li interazzjonijiet klinici bejn mediċina u oħra x'aktarx li mhumiex se jseħhu b'rizultat ta' inibizzjoni medjata minn crizotinib tal-metaboliżmu ta' mediċini li huma sustratti għal UGT1A4, UGT1A6 jew UGT1A9.

Studji *in vitro* f'epatoċiti tal-bniedem indikaw li mhux probabbli li jseħhu interazzjonijiet klinici bejn il-mediċini minħabba l-induzzjoni, medjata minn crizotinib, tal-metaboliżmu ta' prodotti mediċinali li huma sustratti għal CYP1A2.

Eliminazzjoni

Wara dozi waħdanin ta' crizotinib, il-half life terminali apparenti ta' crizotinib fil-plażma kienet ta' 42 siegħa fil-pazjenti.

Wara l-amministrazzjoni ta' doża waħda ta' 250 mg crizotinib *radiolabeled* lil suġġetti b'saħħithom, 63% u 22% tad-doża amministrata ġiet irkuprata fl-ippurġar u l-awrina, rispettivament. Crizotinib mhux mibdul irrappreżenta bejn wieħed u ieħor 53% u 2.3% tad-doża amministrata fl-ippurġar u l-awrina, rispettivament.

Għoti fl-istess ħin ma' prodotti mediċinali li huma sustratti ta' trasportaturi

Crizotinib huwa inibitur tal-P-glycoprotein (P-gp) *in vitro*. Għalhekk, crizotinib jista' jkollu l-potenzjal li jżid il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' prodotti mediċinali mogħtija fl-istess ħin, li huma sustratti tal-P-gp (ara sezzjoni 4.5).

Crizotinib hu inibitur ta' OCT1 u OCT2 *in vitro*. Għalhekk, crizotinib jista' jkollu l-potenzjal li jżid il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' mediċini mogħtija fl-istess żmien u li huma substrati ta' OCT1 jew OCT2 (ara sezzjoni 4.5).

In vitro, crizotinib ma inibixxiex il-proteini ta' trasport tat-teħid epatiku tal-bniedem tal-anjoni organiċi tat-trasport tal-polyptide (OATP)1B1 jew OATP1B3 jew il-proteini tat-trasport tat-teħid tal-kliwi tat-trasportatur anjoniku organiku (OAT)1 jew OAT3 f'koncentrazzjonijiet klinikament rilevanti. Għalhekk, mhuwiex probabbli li jseħħu interazzjonijiet kliniċi bejn il-mediċini minħabba l-inibizzjoni medjata minn crizotinib tat-teħid epatiku jew renali ta' prodotti mediċinali li huma sustratti għal dawn it-trasportaturi.

Effett fuq proteini oħrajn tat-trasport

In vitro, crizotinib mhuwiex inibitur ta' BSEP f'koncentrazzjonijiet klinikament rilevanti.

Farmakokinetiċi fi gruppi ta' pazjenti speċjali

Indeboliment Epatiku

Crizotinib jiġi metabolizzat b'mod estensiv fil-fwied. Pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif (jew AST >ULN u bilirubina totali ≤ULN jew kwalunkwe AST u bilirubina totali >ULN iżda ≤1.5×ULN), moderat (kwalunkwe AST u bilirubina totali >1.5×ULN u ≤3×ULN), jew sever (kwalunkwe AST u bilirubina totali >3×ULN) indeboliment epatiku jew b'funzjoni epatika normali (AST u bilirubina totali ≤ULN), li kienu mqabbla ma' kontrolli għal indeboliment epatiku ħafif jew moderat, ġew irreġistrati fi studju kliniku *open-label*, mhux randomizzat (Studju 1012), abbażi ta' klassifikazzjoni tal- NCI.

Wara dożaġġ ta' crizotinib 250 mg darbtejn kuljum, pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif (N=10) urew esponiment sistemiku għal crizotinib simili fi stat fiss meta mqabbel ma' pazjenti b'funzjoni epatika normali (N=8), bi proporzjonijiet medji ġeometriċi għal erja taħt il-kurva konċentrazzjoni-żmien tal-plażma bħala esponiment kuljum fi stat fiss (AUC_{kuljum}) u C_{max} ta' 91.1% u 91.2%, rispettivament. Mhi rakkomandata l-ebda doża tal-bidu għal pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif.

Wara dożaġġ ta' crizotinib 200 mg darbtejn kuljum, pazjenti b'indeboliment epatiku moderat (N=8) urew esponiment sistemiku għal crizotinib oġhla meta mqabbel ma' pazjenti b'funzjoni epatika normali (N=9) fl-istess livell ta' doża, bi proporzjonijiet medji ġeometriċi għal AUC_{kuljum} u C_{max} ta' 150% u 144%, rispettivament. Madankollu, l-esponiment sistemiku għal crizotinib f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat bid-doża ta' 200 mg darbtejn kuljum kien komparabbli ma' dak osservat minn pazjenti b'funzjoni epatika normali b'doża ta' 250 mg darbtejn kuljum, bi proporzjonijiet medji ġeometriċi għal AUC_{kuljum} u C_{max} ta' 114% u 109%, rispettivament.

Il-parametri ta' esponiment sistemiku għal crizotinib AUC_{kuljum} u C_{max} f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (N=6) li kienu qed jirċievu doża ta' 250 mg darba kuljum kienu madwar 64.7% u 72.6%, rispettivament, li minnhom pazjenti b'funzjoni epatika normali li kienu qed jirċievu doża ta' 250 mg darbtejn kuljum.

Huwa rakkomandat agġustament fid-doża ta' crizotinib meta crizotinib jinghata lil pazjenti b'indeboliment epatiku moderat jew sever (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Indeboliment Renali

Pazjenti b'indeboliment hafif ($60 \leq \text{CL}_{\text{cr}} < 90$ mL/min) u moderat ($30 \leq \text{CL}_{\text{cr}} < 60$ mL/min) tal-kliwi ġew irregistrati fi Studji 1001 u 1005 li kien fihom parti waħda biss. L-effett tal-funzjoni tal-kliwi kif imkejjel mis- CL_{cr} fil-linja bażi fuq il-koncentrazzjonijiet minimi osservati ta' crizotinib fl-istat fiss ($C_{\text{trough, ss}}$) ġie evalwat. Fi Studju 1001, il-medja ġeometrika agġustata tas- $C_{\text{trough, ss}}$ fil-plażma f'pazjenti b'indeboliment hafif (N=35) u moderat (N=8) tal-kliwi kienet ta' 5.1% u 11% oghla, rispettivament, minn dik f'pazjenti b'funzjoni normali tal-kliwi. Fi Studju 1005, il-medja ġeometrika agġustata tas- $C_{\text{trough, ss}}$ ta' crizotinib fi gruppi b'indeboliment hafif (N=191) u moderat (N=65) tal-kliwi kienet ta' 9.1% u 15% oghla, rispettivament, minn dik f'pazjenti b'funzjoni normali tal-kliwi. Flimkien ma' dan, l-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni bl-użu ta' dejta minn Studji 1001, 1005 u 1007 indikat li CL_{cr} ma kellux effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' crizotinib. Minhabba d-daqs żgħir taż-żidiet fl-esponiment ta' crizotinib (5%-15%), l-ebda agġustament fid-doża tal-bidu mhu rakkomandat għal pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-kliwi.

Wara doża waħda ta' 250 mg f'suġġetti b'indeboliment renali sever ($\text{CL}_{\text{cr}} < 30$ mL/min) li m'għandhomx bżonn ta' dijaliżi fil-peritonew jew emodijaliżi, l-AUC u C_{max} ta' crizotinib żdiedu b'79% u 24%, rispettivament, meta mqabbla ma' dawk b'funzjoni normali tal-kliwi. Agġustament tad-doża ta' crizotinib huwa rakkomandat meta crizotinib jiġi amminstrat lill-pazjenti b'indeboliment renali sever li m'għandhomx bżonn ta' dijaliżi fil-peritonew jew emodijaliżi (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Età

Ibbażat fuq l-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' dejta minn Studji 1001, 1005, u 1007, l-età m'għandha l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' crizotinib (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1).

Piż tal-Ġisem u Sess

Ibbażat fuq l-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' dejta minn studji 1001, 1005 u 1007, ma kien hemm l-ebda effett klinikament sinifikanti tal-piż tal-ġisem jew tas-sess tal-persuna fuq il-farmakokinetika ta' crizotinib.

Etniċità

Fuq il-baži tal-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni tad-dejta mill-Istudji 1001, 1005 u 1007, l-erja mbassra taht il-kurva tal-koncentrazzjoni-żmien tal-plażma fi stat fiss (AUC_{ss}) (95% CI) kienet 23%-37% oghla f'pazjenti Asjatiċi (N=523) milli f'pazjenti mhux Asjatiċi (N=691).

Fi studji f'pazjenti b'NSCLC avanzat pożittiv għall-ALK (N=1669), ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġew irrappurtati b'differenza assoluta ta' $\geq 10\%$ f'pazjenti Asjatiċi (N=753) milli f'pazjenti mhux Asjatiċi (N=916): livelli għoljin ta' transaminases, tnaqqis fl-aptit, newtopenija, u lewkopenija. L-ebda reazzjonijiet avversi tal-medicina ma ġew irrappurtati b'differenza assoluta ta' $\geq 15\%$.

Anzjani

Dejta limitata hija disponibbli f'dan is-sottogrupp ta' pazjenti (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1). Ibbażat fuq l-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' dejta fi studji 1001, 1005 u 1007, l-età m'għandha l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' crizotinib.

Elettrofizjoloġija tal-qalb

Il-potenzjal li jitwal l-intervall QT b'crizotinib ġie vvalutat fil-pazjenti b'NSCLC jew pożittiv għall-ALK jew pożittiv għal ROS1 li rċievew crizotinib 250 mg darbtejn kuljum. Ingabru ECGs serjali triplikati wara li nġhatat doża waħda u fi stat stabbli sabiex jiġi evalwat l-effett ta' crizotinib fuq l-intervalli QT. Erba' u tletin minn 1,619-il pazjent (2.1%) b'mill-anqas valutazzjoni tal-ECG wara l-linja baži kellhom $\text{QTcF} \geq 500$ msec, u 79 minn 1,585 pazjent (5.0%) b'linja baži jew mill-anqas valutazzjoni tal-ECG wara l-linja baži kellhom żieda mill- $\text{QTcF} \geq 60$ msec fil-linja baži b'evalwazzjoni moqrija minn apparat awtomatizzat tal-ECG (ara sezzjoni 4.4).

Twettaq sottostudju dwar l-ECG bl-użu ta' kejl manwali blinded tal-ECG fi 52 pazjent b'NSCLC pożittiv għall-ALK li rċevew crizotinib 250 mg darbtejn kuljum. Hdx (21%)-il pazjent kellhom żieda mil-Linja Bażi fil-valur tal-QTcF ta' ≥ 30 sa < 60 msec u pazjent wieħed (2%) kellu żieda mil-Linja Bażi fil-valur tal-QTcF ta' ≥ 60 msec. L-ebda pazjent ma kellu massimu fil-QTcF ta' ≥ 480 msec. L-analiżi tat-tendenza ċentrali indikat li l-limiti kollha ta' fuq tad-90% CL għall-bidla medja tal-LS mil-Linja Bażi tal-QTcF fil-punti kollha ta' żmien ta' Jum 1 ta' Ċiklu 2 kienu ta' < 20 msec. Analizi farmakokinetika/farmakodinamika ssuġġeriet relazzjoni bejn il-konċentrazzjoni ta' crizotinib fil-plażma u l-QTc. Flimkien ma' dan, tnaqqis fir-rata tal-qalb instab li kien assoċjat ma' żieda fil-konċentrazzjoni ta' crizotinib fil-plażma (ara sezzjoni 4.4), bi tnaqqis medju massimu ta' 17.8 taħbitiet kull minuta wara 8 sigħat f'Ċiklu 2 Jum 1.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Fi studji tal-effett tossiku minn doża ripetuta fil-firien u l-klieb li damu sa 3 xhur, l-effetti primarji fuq l-organi fil-mira kienu relatati mas-sistema gastro-intestinali (rimettar, bidliet fl-ippurġar, kongestjoni), ematopojetika (ipoċellularità tal-mudullun), kardjovaskulari (imblokkatur imħallat tal-kanali tal-joni, rata tat-taħbit tal-qalb u pressjoni tad-dem baxxi, żieda fl-intervalli ta' LVEDP, QRS u PR, u tnaqqis fil-kontrattilità mijokardijaka), jew riproduttiva (testicular pachytene spermatocyte degeneration, nekrozi ta' ċellola waħda tal-follikoli tal-ovarji). Il-Livelli tal-Ebda Effett Avvers Osservat (NOAEL) għal dawn is-sejbiet kienu jew inqas mill-livell terapewtiku jew sa 2.6 darbiet aktar mill-espożizzjoni klinika tal-bniedem fuq il-baži tal-AUC. Sejbiet oħrajn kienu jinkludu effett fuq il-fwied (żieda fit-transaminases tal-fwied) u l-funzjoni tar-retina, u potenzjal għal fosfolipidozi f'bosta organi mingħajr tossiċitajiet korrelativi.

Crizotinib ma kienx mutageniku *in vitro* fit-test tal-mutazzjoni batterika b'lura (Ames). Crizotinib kien aneġeniku f'test tal-mikronukleju *in vitro* f'ċelloli tal-Ovarji ta' Hamster Ċiniż u f'test *in vitro* tal-aberrazzjoni tal-kromożomi ta' limfoċiti tal-bniedem. Dehru židiet żgħar ta' aberrazzjonijiet kromożomali strutturali f'konċentrazzjonijiet ċitotossiċi f'limfoċiti tal-bniedem. In-NOAEL għall-aneġenicità kien bejn wieħed u ieħor 1.8 darbiet akbar mill-espożizzjoni klinika tal-bniedem fuq il-baži tal-AUC.

Ma sarux studji dwar ir-riskju ta' kanċer b'crizotinib.

Ma sarux studji speċifiċi bi crizotinib fl-annimali sabiex jiġi evalwat l-effett fuq il-fertilità; madankollu, crizotinib huwa kkunsidrat li għandu l-potenzjal li jdgħajjed il-funzjoni riproduttiva u l-fertilità fil-bnedmin fuq il-baži ta' sejbiet fi studji tal-effett tossiku minn doži ripetuti fil-firien. Is-sejbiet osservati fl-apparat riproduttiv tar-raġel kienu jinkludu testicular pachytene spermatocyte degeneration f'firien mogħtija ≥ 50 mg/kg/jum għal 28 jum (bejn wieħed u ieħor 1.1 darbiet akbar mill-espożizzjoni klinika tal-bniedem fuq il-baži tal-AUC). Is-sejbiet osservati fl-apparat riproduttiv tan-nisa kienu jinkludu nekrozi ta' ċellola waħda tal-follikoli tal-ovarji ta' far mogħti 500 mg/kg/jum għal 3 ijiem.

Crizotinib ma ntweriex li huwa teratoġeniku f'firien jew fniek tqal. Kien hemm żieda fit-telf ta' wara l-impjantazzjoni b'doži ta' ≥ 50 mg/kg/jum (bejn wieħed u ieħor 0.4 darbiet tal-AUC tad-doża rrakomandata fil-bniedem) f'firien, u t-tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-fetu tqies bħala effett avvers fil-far u l-fenek b'200 u 60 mg/kg/jum, rispettivament (bejn wieħed u ieħor 1.2 darbiet akbar mill-espożizzjoni klinika tal-bniedem fuq il-baži tal-AUC).

Ġie osservat tnaqqis fil-formazzjoni tal-għadam fl-għadam twil li qed jikber f'firien immaturi b'150 mg/kg/jum wara dożaġġ darba kuljum għal 28 jum (bejn wieħed u ieħor 3.3 darbiet akbar mill-espożizzjoni klinika tal-bniedem fuq il-baži tal-AUC). Tossiċitajiet oħrajn ta' thassib potenzjali għall-pazjenti pedjatriċi ma għewx evalwati f'annimali li għadhom ma mmaturawx.

Ir-riżultati ta' studju *in vitro* tal-fototossiċità wera li crizotinib jista' jkollu potenzjal fototossiku.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Kontenut tal-kapsula

Colloidal anhydrous silica
Microcrystalline cellulose
Anhydrous calcium hydrogen phosphate
Sodium starch glycolate (Type A)
Magnesium stearate

Qoxra tal-kapsula

Gelatin
Titanium dioxide (E171)
Red iron oxide (E172)

Linka tal-istampar

Shellac
Propylene glycol
Potassium hydroxide
Black iron oxide (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

4 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

XALKORI 200 mg kapsuli ibsin

Fliexken tal-HDPE b'għatu tal-polipropelin li fihom 60 kapsula iebsa.
Folji tal-PVC/fojl li kull waħda fiha 10 kapsuli ibsin.

Kull kartuna fiha 60 kapsula iebsa.

XALKORI 250 mg kapsuli ibsin

Fliexken b'għatu tal-polypropylene li fihom 60 kapsula iebsa.
Folji tal-PVC/fojl li fihom 10 kapsuli ibsin.

Kull kartuna fiha 60 kapsula iebsa.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

XALKORI 200 mg kapsuli ibsin
EU/1/12/793/001
EU/1/12/793/002

XALKORI 250 mg kapsuli ibsin
EU/1/12/793/003
EU/1/12/793/004

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 23 ta' Ottubru 2012
Data tal-aħħar tiġdid: 29 ta' Lulju 2016

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott.

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Il-Ġermanja

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunke aġġornament sussegwenti ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).
- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

L-MAH għandu jaqbel mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali dwar il-kontenut u l-format tal-materjal edukattiv. Il-kliem finali użat fuq il-materjal edukattiv għandu jkun f'konformità mal-informazzjoni approvata tal-prodott.

Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq (MAH) għandu jiżgura li, fit-tneidja u wara, il-Professjonisti kollha fil-Qasam tas-Saħħa, li huma mistennija li jużaw u/jew jagħmlu riċetta għal XALKORI huma pprovduti bil-pakkett Edukattiv.

Il-pakkett edukattiv għandu jkun fih dawn li ġejjin:

1. Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott u l-Fuljett ta' Tagħrif
2. Fuljett għal pazjent li jinkludi Kartuna ta' Twissija għal pazjent (test kif maqbul mis-CHMP)

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

XALKORI 200 mg kapsuli iebsin
crizotinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha 200 mg crizotinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN
MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI
MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK
HEMM BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/793/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

XALKORI 200 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA TAL-FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

XALKORI 200 mg kapsuli iebsin
crizotinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha 200 mg crizotinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN
MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI
MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK
HEMM BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/793/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

XALKORI 200 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

XALKORI 200 mg kapsuli iebsin
crizotinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG (bħala lowgo tal-MAH)

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

XALKORI 250 mg kapsuli iebsin
crizotinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha 250 mg crizotinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN
MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI
MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK
HEMM BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/793/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

XALKORI 250 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA TAL-FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

XALKORI 250 mg kapsuli iebsin
crizotinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha 250 mg crizotinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 kapsula iebsin

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN
MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI
MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK
HEMM BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/793/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

XALKORI 250 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

XALKORI 250 mg kapsuli iebsin
crizotinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG (bħala lowgo tal-MAH)

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

XALKORI 200 mg kapsuli iebsin

XALKORI 250 mg kapsuli iebsin

crizotinib

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar, jew l-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu XALKORI u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu XALKORI
3. Kif għandek tiehu XALKORI
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen XALKORI
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu XALKORI u għalxiex jintuża

XALKORI huwa medicina għal kontra l-kancer li fih s-sustanza attiva crizotinib li tittratta adulti li għandhom tip ta' kancer tal-pulmun li jissejjaħ kancer tal-pulmun b'ċelloli mhux żgħar, li jippreżenta ruħu b'arranġament mill-ġdid jew difett speċifiku jew f'gene msejjaħ kinase tal-limfoma anaplastika (ALK) jew gene msejjaħ ROS1.

XALKORI jista' jingħatalek b'ricetta għat-trattament tal-bidu jekk il-marda tiegħek tkun fi stadju avanzat ta' kancer tal-pulmun.

XALKORI jista' jiġi preskritt lilek jekk il-marda tiegħek qegħda fi stadju avanzat u t-trattament ta' qabel ma għenekx twaqqaf il-marda tiegħek.

XALKORI jista' jittardja jew iwaqqaf it-tkabbir tal-kancer tal-pulmun. Jista' jgħin biex iċekken it-tumuri.

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif jaħdem XALKORI jew għalfejn din il-medicina għet mogħtija lilek, staqsi lit-tabib tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu XALKORI

Tihux XALKORI

- Jekk inti allergiku għal crizotinib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżzla fis-sezzjoni 6, "X'fih XALKORI").

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu XALKORI:

- Jekk għandek mard moderat jew sever tal-fwied.

- Jekk xi darba kellek xi problemi oħrajn fil-pulmun. Uħud mill-problemi tal-pulmun jistgħu jmorru għall-aġar matul it-trattament b'XALKORI, peress li XALKORI jista' jikkawża infjammazzjoni tal-pulmuni matul it-trattament. Is-sintomi jistgħu jkunu simili għal dawk minn kanċer tal-pulmun. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk għandek sintomi godda jew oħrajn li sejrjn għall-aġar inklużi diffikultà fit-teħid tan-nifs, qtugħ tan-nifs, jew sogħla mukuża jew mhux mukuża, jew deni.
- Jekk qalulek li għandek anormalità tat-traċċar tal-qalb tiegħek wara elettrokardjogramma (ECG) magħrufa bħala titwil tal-intervall QT.
- Jekk għandek rata tal-qalb imnaqsa.
- Jekk qatt kellek problemi fl-istonku jew fl-intestini bħal toqob (perforazzjoni), jew jekk kellek kundizzjonijiet li jikkawżaw infjammazzjoni fl-addome (divertikulite), jew jekk kellek tifrix ta' kanċer ġewwa l-addome (metastasi).
- Jekk għandek disturbji fil-vista (tara raġġi qawwijn ta' dawl, vista mċajpra, u tara doppju).
- Jekk għandek mard tal-kliewi sever.
- Jekk bħalissa qed tiġi ttrattat b'xi waħda mill-medicini elenkati fis-sezzjoni **Medicini oħra u XALKORI**.

Kellem lit-tabib tiegħek minnufih jekk wara li tiegħu XALKORI:

- Ikollok uġiġh qawwi fl-istonku jew fl-addome, deni, tertir bil-bard, qtugħ ta' nifs, taħbit tal-qalb mgħaġġel, telf parzjali jew shiħ tal-vista (f'waħda mill-ġhajnejn jew it-tnejn li huma) jew tidbil fil-mod kif jaħdmu l-imsaren.

Hafna mill-informazzjoni disponibbli hija disponibbli f'pazjenti b'xi tip istoloġiku speċifiku tal-NSCLC pożittiv għal ALK (adenokarċinoma) u informazzjoni limitata hija disponibbli f'istoloġiji oħra.

Tfal u adolexxenti

Trattament fit-tfal u adolexxenti b'din il-medicina mhux irrakkomandat. L-indikazzjoni ma tkoprix tfal u adolexxenti.

Medicini oħra u XALKORI

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiegħu, haċt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi medicina oħra, inklużi medicini tal-ħxejjex u medicina li tingħata mingħajr riċetta.

B'mod partikolari, il-medicini li ġejjin jistgħu jżidu r-riskju ta' effetti sekondarji b'XALKORI:

- Clarithromycin, telithromycin, erythromycin, antibijotiċi użati għat-trattament ta' infezzjonijiet batteriċi.
- Ketoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole, użati għat-trattament ta' infezzjonijiet fungali.
- Atazanavir, ritonavir, cobicistat, użati għat-trattament ta' infezzjonijiet tal-HIV/AIDS.

Il-medicini li ġejjin jistgħu jnaqqsu l-effettività ta' XALKORI:

- Phenytoin, carbamazepine jew phenobarbital, antiepilettiċi użati biex jittrattaw attacchi ta' puplesija u aċċessjonijiet.
- Rifabutin, rifampicin, użati għat-trattament tat-tuberkulożi.
- St. John's wort (*Hypericum perforatum*), prodott tal-ħxejjex użat sabiex jittratta d-depressjoni.

XALKORI jista' jżid l-effetti sekondarji assoċjati mal-medicini li ġejjin:

- Alfentanil u opjati oħrajn li jaġixxu f'qasir żmien bħal fentanyl (prodotti li jtaffu l-uġiġh użati fi proċeduri kirurġiċi).
- Quinidine, digoxin, disopyramide, amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide, verapamil, diltiazem użati għal problemi fil-qalb.
- Medicini għall-pressjoni għolja tad-demem imsejha imblokkaturi beta bħal atenolol, propranolol, labetalol.

- Pimozide, użat sabiex jittratta mard mentali.
- Metformin, li jintuża għat-trattament tad-dijabete.
- Procainamide, li jintuża għat-trattament ta' aritmija kardijaka.
- Cisapride, użat sabiex jittratta problemi fl-istonku.
- Ciclosporin, sirolimus u tacrolimus użati f'pazjenti għat-trapjanti.
- Alkalojdi tal-ergot (eż., ergotamine, dihydroergotamine), użati sabiex jittratta l-emigranja.
- Dabigatran, antikoagulant użat sabiex inaqqas il-hin li jagħqad id-demmm.
- Colchicine, użat sabiex jittratta l-gotta.
- Pravastatin, użat sabiex inaqqas il-livelli tal-kolesterol.
- Clonidine, guanfacine, użati sabiex jittrattaw pressjoni għolja.
- Mefloquine, użat għall-prevenzjoni tal-malarja.
- Pilocarpine, użat sabiex jittratta l-glaukoma (marda serja fl-għajnejn).
- Antikolinesterasi, użati sabiex jerggħu jiġġeneraw il-funzjoni tal-muskoli.
- Antipsikotiċi, użati sabiex jitrattaw mard mentali.
- Moxifloxacin, użat sabiex jitratta infezzjonijiet batteriċi.
- Methadone, użat għat-trattament tal-uġiġħ u għat-trattament tad-dipendenza fuq l-opjojdi.
- Bupropion, użat għat-trattament ta' dipressjoni u għat-twaqqif mit-tipjip.
- Efavirenz, raltegravir, użati għat-trattament ta' infezzjonijiet bl-HIV.
- Irinotecan, kemjoterapija użata għat-trattament tal-kanċer fil-kolon u fir-rektum.
- Morfina, użata għat-trattament tal-uġiġħ akut u uġiġħ tal-kanċer.
- Naloxone, użat għat-trattament tal-vizzju u twaqqif tal-mediċini opiate.

Dawn il-mediċini *għandhom jiġu evitati* matul it-trattament tiegħek b'XALKORI.

Kontraċettivi orali

Jekk tiegħu XALKORI waqt li tkun qed tuża kontraċettivi orali, il-kontraċettivi orali jistgħu ma jkunux effettivi.

XALKORI ma' ikel u xorb

Tista' tiegħu XALKORI mal-ikel jew fuq stonku vojti; madankollu, għandek tevita milli tixrob meraq tal-grejpfrut jew tiekol grejpfrut meta tkun qed tiegħu t-trattament b'XALKORI billi dawn jistgħu jibdlu l-ammont ta' XALKORI f'gismek.

Tqala u treddiġħ

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiegħu din il-mediċina.

Huwa rakkomandat li n-nisa jevitaw milli jinqabdu tqal u li l-irġiel ma jnisslux tfal matul it-trattament b'XALKORI għaliex din il-mediċina tista' tkun ta' ħsara għat-tarbija. Jekk hemm xi possibilità li l-persuna li qed tiegħu din il-mediċina tista' tinqabad tqila jew tnissel tarbija, din għandha tuża kontraċezzjoni adegwata matul it-trattament, u għal mill-anqas 90 jum wara li tlesti t-terapija, għax kontraċettivi orali jistgħu ma jkunux effettivi waqt li qed tiegħu XALKORI.

Treddax matul it-trattament b'XALKORI. XALKORI jista' jagħmel ħsara lit-tarbija li qed tiegħu l-ħalib tal-omm.

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiegħu din il-mediċina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Għandek toqgħod attent b'mod speċjali meta ssuq u thaddem magni għax pazjenti li qed jiehdu XALKORI jistgħu jesperjenzaw disturbi fil-vista, sturdament, u gheja.

Xalkori fih sodium

Din il-medicina fiha inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) għal kull kapsula iebsa ta' 200 mg jew ta' 250 mg, jiġifieri hija essenzjalment "mingħajr sodium".

3. Kif għandek tieġu XALKORI

Dejjem għandek tieġu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

- Id-doża rakkomandata hija kapsula waħda ta' 250 mg meħuda darbtejn kuljum b'mod orali (ammont totali ta' 500 mg).
- Hu l-kapsula darba filgħodu u darba filgħaxija.
- Hu l-kapsuli kemm jista' jkun fl-istess ħin tal-ġurnata.
- Tista' tieġu l-kapsuli mal-ikel jew fuq stonku vojta u dejjem evita l-grejpfrut.
- Ibla' l-kapsuli sħaħ u tfarrakx, thollx jew tiftaħ il-kapsuli.

Jekk ikun hemm bżonn, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jnaqqas id-doża għal 200 mg li għandha tittiehed darbtejn kuljum b'mod orali (ammont totali ta' 400 mg) u jekk ikun hemm bżonn ta' tnaqqis ulterjuri, jista' jnaqqasha għal 250 mg li għandha tittiehed darba kuljum b'mod orali. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jwaqqaf it-trattament tiegħek b'mod permanenti jekk inti ma tkunx tista' tittollera XALKORI 250 mg mill-ħalq darba kuljum.

Jekk tieġu XALKORI aktar milli suppost

Jekk bi żball tieġu kapsuli żejda, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek minnufih. Jista' jkollok bżonn attenzjoni medika.

Jekk tinsa tieġu XALKORI

X'tagħmel jekk tinsa tieġu kapsula jiddependi minn kemm ikun għad baqa' ħin għad-doża li jmisssek.

- Jekk għad-doża li jmisssek tieġu jkun għad baqa' **6 sigħat jew aktar**, hu l-kapsula li nsejt tieġu mill-ewwel meta tiftakar. Imbagħad hu l-kapsula li jmiss fil-ħin tas-soltu.
- Jekk għad-doża li jmisssek ikun għad baqa' **inqas minn 6 sigħat**, aqbez il-kapsula li nsejt tieġu. Imbagħad hu l-kapsula li jmiss fil-ħin tas-soltu.

Għid lit-tabib tiegħek dwar id-doża li qbiżt meta terġa' tmur tarah.

M'għandekx tieġu doża doppja (żewġ kapsuli fl-istess ħin) biex tpatti għal kull kapsula li tkun insejt tieġu.

Jekk tirremetti wara li tieġu doża ta' XALKORI, tiħux doża żejda; iżda sempliċement hu d-doża li jmisssek fil-ħin regolari tiegħek.

Jekk tieqaf tieġu XALKORI

Huwa importanti li tieġu XALKORI kuljum, sakemm jordnahulek it-tabib tiegħek. Jekk ma tistax tieġu l-medicina kif ordnalek it-tabib tiegħek, jew thoss li ma għandekx aktar bżonnha, ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekundarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekundarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Jekk ikollok xi effett sekundarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek. Dan jinkludi xi effett sekundarju li mhuwiex elenkat f' dan il-fuljett.

Xi effetti sekundarji jistgħu jkunu serji. Għandek tikkuntattja lit-tabib tieghek minnufih jekk tesperjenza xi effetti sekundarji serji minn dawn (ara wkoll sezzjoni 2 "X'għandek tkun taf qabel ma tiehu XALKORI"):

- **Insuffiċjenza tal-fwied**
Għid lit-tabib tieghek minnufih jekk thoss għeja akbar mis-soltu, il-ġilda u l-abjad ta' għajnejk jisfaru, l-awrina tieghek tiskura jew issir kannella (kukur it-te), għandek nawsja, rimettar jew naqaslek l-aptit, għandek uġiġh fil-lemin tal-istonku, għandek il-ħakk, jew titbengel aktar malajr mis-soltu. It-tabib tieghek jista' jagħmillek testijiet tad-demem sabiex jiċċekja l-funzjoni tal-fwied tieghek, u jekk ir-rizultati ma jkunux normali, it-tabib tieghek jista' jiddeċiedi li jnaqqas id-doża ta' XALKORI, jew li jwaqqaf it-trattament tieghek.
- **Infjammazzjoni tal-pulmun**
Għid lit-tabib tieghek minnufih jekk tesperjenza diffikultà fit-tehid tan-nifs, speċjalment jekk huwa assoċjat ma' sogħla jew deni.
- **Tnaqqis fin-numru ta' ċelloli bojod tad-demem (inkluż newtrofil)**
Għid lit-tabib tieghek minnufih jekk tesperjenza deni jew infezzjoni. It-tabib tieghek jista' jagħmillek it-testijiet tad-demem u jekk ir-rizultati mhumiex normali, it-tabib tieghek jista' jiddeċiedi li jnaqqas id-doża ta' XALKORI.
- **Sturdament, hass hażin jew skumdità f'sidrek**
Għid lit-tabib tieghek minnufih jekk tesperjenza dawn is-sintomi li jistgħu jkunu sinjali ta' bidliet fl-attività elettrika (li jidhru fuq l-elettrokardjogramma) jew ritmu mhux normali tal-qalb. It-tabib tieghek jista' jagħmillek elettrokardjogrammi sabiex jiċċekja li m'hemmx problemi fil-qalb matul it-trattament b'XALKORI.
- **Telf parzjali jew shih tal-vista f'wahda mill-ghajnejn jew it-tnejn li huma**
Għid lit-tabib tieghek minnufih jekk tesperjenza xi telf tal-vista jew xi tibdil fil-vista tieghek bhal diffikultà biex tara minn wahda mill-ghajnejn jew it-tnejn li huma. It-tabib tieghek jista' jwaqqaf it-trattament b'XALKORI u jirreferik għand oftalmologu.

Effetti sekundarji oħra ta' XALKORI jistgħu jinkludu:

Effetti sekundarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- Effetti vizivi (tara raġġi qawwijin ta' dawl, vista m'ajpra, u tara doppju; spiss jibdeu wara li tibda t-trattament b'XALKORI).
- Stonku mqalleb, inkluż rimettar, dijarea, dardir.
- Edima (fluwidu żejjed fit-tessut tal-ġisem, li jikkawza nefha fl-idejn u fis-saqajn).
- Stitikezza.
- Anormalitajiet fit-testijiet tad-demem għall-funzjoni tal-fwied.
- Tnaqqis fl-aptit.
- Għeja.
- Sturdament.
- Infjammazzjoni tal-esofagu (it-tubu minn fejn tibra').
- Tnaqqis fil-livelli ta' testosterone, ormon sesswali tal-irġiel.
- Newropatija (sensazzjoni ta' tirziħ jew tingiz fil-ġogi jew fl-estrematijiet).
- Bidla fis-sens tat-togħma.

- Ugiġh fiż-żaqq.
- Tnaqqis fin-numru ta' ċelloli homor tad-demm (anemija).
- Raxx fil-ġilda
- Tnaqqis fir-rata ta' taħbit tal-qalb.

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

- Indigestjoni.
- Żieda fil-livelli fid-demm ta' krejatinina (jistgħu jindikaw li l-kliwi mhumiex qed jiffunzjonaw sewwa).
- Żieda fil-livelli tal-enzima alkaline phosphatase fid-demm (indikatur ta' funzjoni hażina jeferita f'xi organu, b'mod partikolari fil-fwied, frixa, għadam, glandola tat-tirojde, jew bużżieqa tal-marrara).
- Ipfosfatimja (livelli baxxi ta' fosfat fid-demm li jistgħu jikkawżaw konfużjoni jew dgħufija fil-muskoli).
- Boroż magħluqin ta' fluwidu ġewwa l-kliwi (ċesti kumplessi fil-kliwi).
- Ħass hażin.
- Insuffiċjenza tal-qalb.

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)

- Toqba (perforazzjoni) fl-istonku jew fl-intestini.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispjazzar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen XALKORI

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-flixxkun jew fuq il-folja u l-kartuna wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.
- Tuża l-ebda pakkett li jkun difettuż jew li juri sinjali ta' tbaġħbis.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispjazzar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadex tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih XALKORI

- Is-sustanza attiva f'XALKORI hi crizotinib. Il-kapsuli XALKORI jigu f'qawwiet differenti.
XALKORI 200 mg: kull kapsula fiha 200 mg crizotinib
XALKORI 250 mg: kull kapsula fiha 250 mg crizotinib
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
Kontenut tal-kapsula: silica, colloidal anhydrous, cellulose, microcrystalline, calcium hydrogen phosphate, anhydrous, sodium starch glycolate (Type A), magnesium stearate.
Qoxra tal-kapsula: gelatin, titanium dioxide (E171), u red iron oxide (E172).
Linka tal-istampar: shellac, propylene glycol, potassium hydroxide, u black iron oxide (E172).

Kif jidher XALKORI u l-kontenut tal-pakkett

XALKORI 200 mg jiġi bhala kapsuli ibsin tal-ġelatina b'għatu roża u korp abjad, bil-kliem "Pfizer" stampat b'linka sewda fuq l-għatu u "CRZ 200" fuq il-korp.

XALKORI 250 mg jiġi bhala kapsuli ibsin tal-ġelatina b'għatu u korp roża, bil-kliem "Pfizer" stampat b'linka sewda fuq l-għatu u "CRZ 200" fuq il-korp.

Huwa disponibbli f'pakketti ta' folji ta' 60 kapsula iebsa u fi fliexken tal-plastik ta' 60 kapsula iebsa.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

Manifattur

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

Belgique/ België /Belgien

Pfizer S.A. / N.V.
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

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.
Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

Česká republika

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

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: + 36-1-488-37-00

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: + 356 21344610

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: + 49 (0)30 550055 51000

Nederland

Pfizer BV
Tel: + 31 (0)10 406 43 01

Eesti

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: + 47 67 52 61 00

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ.: + 30 210 6785 800

Österreich

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

España

Pfizer, S.L.
Tel: + 34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: + 39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: + 357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'XX/SSSS.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu/>.

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Pfizer AB
Tel: + 46 (0)8 550 520 00

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: + 44 (0) 1304 616161