

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

XALKORI 200 mg capsule rigide
XALKORI 250 mg capsule rigide

XALKORI 20 mg granuli in capsule da aprire
XALKORI 50 mg granuli in capsule da aprire
XALKORI 150 mg granuli in capsule da aprire

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

XALKORI 200 mg capsule rigide
Ogni capsula rigida contiene 200 mg di crizotinib.

XALKORI 250 mg capsule rigide
Ogni capsula rigida contiene 250 mg di crizotinib.

XALKORI 20 mg granuli in capsule da aprire
Ogni capsula contiene 20 mg di crizotinib.

Eccipiente con effetti noti
Ogni capsula da aprire contiene 6 mg di saccarosio.

XALKORI 50 mg granuli in capsule da aprire
Ogni capsula contiene 50 mg di crizotinib.

Eccipiente con effetti noti
Ogni capsula da aprire contiene 14 mg di saccarosio.

XALKORI 150 mg granuli in capsule da aprire
Ogni capsula contiene 150 mg di crizotinib.

Eccipiente con effetti noti
Ogni capsula da aprire contiene 43 mg di saccarosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide

XALKORI 200 mg capsule rigide
Capsula rigida di colore bianco opaco e rosa opaco contrassegnata con la dicitura "Pfizer" sul cappuccio e "CRZ 200" sul corpo.

XALKORI 250 mg capsule rigide
Capsula rigida di colore rosa opaco contrassegnata con la dicitura "Pfizer" sul cappuccio e "CRZ 250" sul corpo.

Granuli in capsula da aprire.

I granuli sono di colore da bianco a bianco sporco e sono contenuti in una capsula rigida opaca.

XALKORI 20 mg granuli in capsule da aprire
Cappuccio azzurro con la scritta in inchiostro nero "Pfizer" e corpo bianco con la scritta in inchiostro

nero “CRZ 20”.

XALKORI 50 mg granuli in capsule da aprire

Cappuccio grigio con la scritta in inchiostro nero “Pfizer” e corpo grigio chiaro con la scritta in inchiostro nero “CRZ 50”.

XALKORI 150 mg granuli in capsule da aprire

Cappuccio azzurro con la scritta in inchiostro nero “Pfizer” e corpo azzurro con la scritta in inchiostro nero “CRZ 150”.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

XALKORI in monoterapia è indicato per:

- Il trattamento di prima linea di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (*Non-small Cell Lung Cancer*, NSCLC) positivo per ALK (chinasi del linfoma anaplastico) in stadio avanzato
- Il trattamento di pazienti adulti pretrattati per carcinoma polmonare non a piccole cellule (*Non-small Cell Lung Cancer*, NSCLC) positivo per ALK (chinasi del linfoma anaplastico) in stadio avanzato
- Il trattamento di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (*Non-small Cell Lung Cancer*, NSCLC) positivo per ROS1 in stadio avanzato
- Il trattamento di pazienti pediatrici (da ≥ 1 a < 18 anni) con linfoma anaplastico a grandi cellule (*Anaplastic Large Cell Lymphoma*, ALCL) di tipo sistemico recidivante o refrattario, positivo per ALK (chinasi del linfoma anaplastico)
- Il trattamento di pazienti pediatrici (da ≥ 1 a < 18 anni) con tumore miofibroblastico infiammatorio (*Inflammatory Myofibroblastic Tumour*, IMT) non resecabile, recidivante o refrattario, positivo per ALK (chinasi del linfoma anaplastico)

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia con XALKORI deve essere avviata sotto la supervisione di un medico esperto nell'uso di terapie antitumorali.

Test per ALK e ROS1

È necessario un test per ALK o per ROS1 accurato e validato al fine di selezionare i pazienti per il trattamento con XALKORI (per informazioni sui tipi di test utilizzati negli studi clinici, vedere paragrafo 5.1).

Lo stato di NSCLC positivo per ALK o per ROS1, ALCL positivo per ALK o IMT positivo per ALK deve essere accertato prima dell'inizio della terapia con crizotinib. La valutazione deve essere effettuata presso laboratori che abbiano dimostrato di avere un'adeguata esperienza nell'uso della specifica tecnologia utilizzata (vedere paragrafo 4.4).

Posologia

Pazienti adulti con NSCLC in stadio avanzato positivo per ALK o per ROS1

Lo schema di dose raccomandato per crizotinib è di 250 mg due volte al giorno (500 mg/die) in somministrazione continua.

Pazienti pediatrici con ALCL positivo per ALK o IMT positivo per ALK

Lo schema di dose iniziale raccomandato per crizotinib nei pazienti pediatrici è basato sulla superficie corporea (BSA). La dose raccomandata di crizotinib per i pazienti pediatrici con ALCL o IMT è 280 mg/m² per via orale due volte al giorno fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile.

La dose raccomandata per i pazienti pediatrici con BSA $\geq 1,34$ m² è riportata nella Tabella 1. Se necessario, raggiungere la dose desiderata combinando diversi dosaggi di capsule di crizotinib.

Tabella 1. Pazienti pediatrici con superficie corporea (BSA) $\geq 1,34$ m²: dose iniziale raccomandata di capsule di crizotinib*

Superficie corporea (BSA)**	Dose (due volte al giorno)	Dose giornaliera totale
1,34 – 1,51 m ²	400 mg (2 capsule da 200 mg)	800 mg
1,52 – 1,69 m ²	450 mg (1 capsula da 200 mg + 1 capsula da 250 mg)	900 mg
$\geq 1,70$ m ²	500 mg (2 capsule da 250 mg)	1.000 mg

* Si riferisce a XALKORI 200 mg e 250 mg capsule rigide.

** Per i pazienti pediatrici con BSA < 1,34 m², fare riferimento alla Tabella 2.

Per i pazienti pediatrici con BSA < 1,34 m², deve essere utilizzata la formulazione di XALKORI in granuli in capsule da aprire. La dose raccomandata per i pazienti pediatrici con BSA < 1,34 m² è riportata nella Tabella 2.

I granuli sono contenuti in capsule da 3 dosaggi: 20 mg, 50 mg e 150 mg di crizotinib. Se necessario, raggiungere la dose desiderata combinando diversi dosaggi di granuli in capsule da aprire di crizotinib. Non saranno richieste più di 4 capsule per una singola dose (vedere la Tabella 2).

Tabella 2. Pazienti pediatrici con superficie corporea (BSA) compresa tra 0,38 m² e 1,33 m²: dose iniziale raccomandata di granuli di crizotinib*

Superficie corporea (BSA)**	Dose (due volte al giorno)	Dose giornaliera totale
Da 0,38 a 0,46 m ²	120 mg (1 × 20 mg + 2 × 50 mg)	240 mg
Da 0,47 a 0,51 m ²	140 mg (2 × 20 mg + 2 × 50 mg)	280 mg
Da 0,52 a 0,61 m ²	150 mg (1 × 150 mg)	300 mg
Da 0,62 a 0,80 m ²	200 mg (1 × 50 mg + 1 × 150 mg)	400 mg
Da 0,81 a 0,97 m ²	250 mg (2 × 50 mg + 1 × 150 mg)	500 mg
Da 0,98 a 1,16 m ²	300 mg (2 × 150 mg)	600 mg
Da 1,17 a 1,33 m ²	350 mg (1 × 50 mg + 2 × 150 mg)	700 mg

* Si riferisce a crizotinib granuli in capsule da aprire da 20 mg, 50 mg e 150 mg.

** La dose raccomandata per i pazienti con una BSA inferiore a 0,38 m² non è stata stabilita. Per i pazienti pediatrici con BSA $\geq 1,34$ m², fare riferimento alla Tabella 1.

Somministrare crizotinib a pazienti pediatrici con la supervisione di un adulto.

Aggiustamenti della dose

In base alla sicurezza e alla tollerabilità individuali il trattamento può essere sospeso e/o la dose ridotta.

Pazienti adulti con NSCLC in stadio avanzato positivo per ALK o per ROS1

In 1.722 pazienti adulti con NSCLC positivo o per ALK o per ROS1 trattati con crizotinib nei vari studi clinici, le reazioni avverse più frequenti ($\geq 3\%$) associate alla sospensione del trattamento sono state neutropenia, aumenti delle transaminasi, vomito e nausea. Le reazioni avverse più frequenti ($\geq 3\%$) associate alla riduzione della dose sono state aumenti delle transaminasi e neutropenia. Se per i pazienti trattati con crizotinib 250 mg per via orale due volte al giorno fosse necessaria una riduzione della dose, la dose di crizotinib dovrà essere ridotta come indicato di seguito:

- Prima riduzione della dose: XALKORI 200 mg, assunto per via orale due volte al giorno
- Seconda riduzione della dose: XALKORI 250 mg, assunto per via orale una volta al giorno
- Interrompere definitivamente se XALKORI 250 mg, assunto per via orale una volta al giorno, non venisse tollerato

Le Tabelle 3 e 4 riportano le indicazioni per la riduzione della dose per tossicità ematologiche e non ematologiche. Per i pazienti trattati con una dose di crizotinib inferiore a 250 mg due volte al giorno, seguire le indicazioni per la riduzione della dose riportate nelle Tabelle 3 e 4.

Tabella 3. Pazienti adulti: modifica della dose di XALKORI – tossicità ematologiche^{a,b}

Grado CTCAE ^c	Trattamento con XALKORI
Grado 3	Sospendere fino a recupero a Grado ≤ 2 , poi riprendere allo stesso schema di dose.
Grado 4	Sospendere fino a recupero a Grado ≤ 2 , poi riprendere alla dose inferiore successiva. ^{d,e}

a. Eccetto linfopenia (tranne se associata ad eventi clinici, es., infezioni opportunistiche).

b. Per i pazienti che sviluppano neutropenia e leucopenia, vedere anche i paragrafi 4.4 e 4.8.

c. *National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria* per gli eventi avversi

d. In caso di ricomparsa della tossicità, il trattamento deve essere sospeso fino al suo recupero ad un Grado ≤ 2 , poi deve essere ripreso alla dose di 250 mg una volta al giorno. XALKORI deve essere interrotto definitivamente in caso di ulteriore ricomparsa di tossicità di Grado 4.

e. Interrompere durante la valutazione, per i pazienti trattati con 250 mg una volta al giorno, o la cui dose è stata ridotta a 250 mg una volta al giorno.

Tabella 4. Pazienti adulti: modifica della dose di XALKORI – tossicità non ematologiche

Grado CTCAE ^a	Trattamento con XALKORI
Aumento dei livelli di ALT (alanina aminotransferasi) o di AST (aspartato aminotransferasi) di Grado 3 o 4 con livelli di bilirubina totale di Grado ≤ 1	Sospendere fino al recupero ad un Grado ≤ 1 o al valore basale, poi riprendere alla dose di 250 mg una volta al giorno e aumentare a 200 mg due volte al giorno, se tollerato clinicamente. ^{b,c}
Aumento dei livelli di ALT or AST di Grado 2, 3 o 4 con aumento concomitante dei livelli di bilirubina totale di Grado 2, 3 o 4 (in assenza di colestasi o emolisi)	Interrompere definitivamente il trattamento.
Malattia polmonare interstiziale (<i>Interstitial Lung Disease - ILD</i>)/polmonite, di qualsiasi grado	Sospendere in caso di sospetta ILD/polmonite e interrompere definitivamente in caso di diagnosi di ILD/polmonite correlata al trattamento. ^d
Prolungamento dell'intervallo QTc di Grado 3	Sospendere fino al recupero ad un Grado ≤ 1 , controllare e se necessario correggere gli elettroliti, poi riprendere alla dose inferiore successiva. ^{b,c}
Prolungamento dell'intervallo QTc di Grado 4	Interrompere definitivamente il trattamento.
Bradycardia di Grado 2, 3 ^{d,e}	Sospendere fino al recupero ad un Grado ≤ 1 o ad una frequenza cardiaca pari o superiore a 60.
Sintomatica, può essere grave e	Valutare i medicinali concomitanti che notoriamente

Grado CTCAE^a	Trattamento con XALKORI
significativa dal punto di vista medico, intervento medico indicato	causano bradicardia, nonché i medicinali anti-ipertensivi. Se viene identificato e sospeso un medicinale concomitante che rappresenta un fattore contribuente, o se la sua dose viene aggiustata, riprendere alla dose precedente, una volta avvenuto il recupero al Grado ≤ 1 o ad una frequenza cardiaca pari o superiore a 60. Se non viene identificato alcun medicinale concomitante che rappresenta un fattore contribuente, o se i medicinali concomitanti contribuenti non vengono sospesi né modificati nella dose, riprendere alla dose ridotta ^c , una volta avvenuto il recupero al Grado ≤ 1 o ad una frequenza cardiaca pari o superiore a 60.
Bradicardia di Grado 4 ^{d, e, f} Conseguenze potenzialmente pericolose per la vita, indicato intervento urgente	Interrompere definitivamente il trattamento se non viene identificato alcun medicinale concomitante che rappresenta un fattore contribuente. Se viene identificato e sospeso un medicinale concomitante che rappresenta un fattore contribuente, o se la sua dose viene aggiustata, riprendere alla dose di 250 mg una volta al giorno ^c , una volta avvenuto il recupero al Grado ≤ 1 o ad una frequenza cardiaca pari o superiore a 60, con monitoraggio frequente.
Patologie dell'occhio di Grado 4 (perdita della vista)	Interrompere durante la valutazione di una grave perdita della vista.

a. *National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria* per gli eventi avversi

b. XALKORI deve essere interrotto definitivamente in caso di ulteriore ricomparsa di tossicità di Grado ≥ 3 .
Vedere paragrafi 4.4 e 4.8.

c. Interrompere durante la valutazione, per i pazienti trattati con 250 mg una volta al giorno, o la cui dose è stata ridotta a 250 mg una volta al giorno.

d. Vedere paragrafi 4.4 e 4.8.

e. Frequenza cardiaca inferiore a 60 battiti al minuto (bpm).

f. Interrompere definitivamente in caso di ricomparsa di tossicità.

Pazienti pediatrici con ALCL positivo per ALK o IMT positivo per ALK

Se è necessaria una riduzione della dose per i pazienti pediatrici trattati alla dose iniziale raccomandata, la dose di XALKORI per pazienti pediatrici con $BSA \geq 1,34 \text{ m}^2$ deve essere ridotta come mostrato nella Tabella 5.

Tabella 5. Pazienti pediatrici con superficie corporea ($BSA \geq 1,34 \text{ m}^2$): riduzioni della dose di XALKORI capsule* raccomandate

Superficie corporea (BSA)**	Prima riduzione della dose		Seconda riduzione della dose***	
	Dose (due volte al giorno*)	Dose giornaliera totale	Dose (due volte al giorno*)	Dose giornaliera totale
1,34 – 1,69 m^2	250 mg	500 mg	200 mg	400 mg
$\geq 1,70 \text{ m}^2$	400 mg	800 mg	250 mg	500 mg

*Si riferisce a XALKORI 200 mg e 250 mg capsule rigide.

** Per pazienti pediatrici con $BSA < 1,34 \text{ m}^2$, fare riferimento alla Tabella 6.

*** Interrompere definitivamente il trattamento nei pazienti che non sono in grado di tollerare crizotinib dopo 2 riduzioni della dose.

Se è necessaria una riduzione della dose per i pazienti pediatrici trattati alla dose iniziale raccomandata, la dose di XALKORI per pazienti pediatrici con BSA < 1,34 m² deve essere ridotta come mostrato nella Tabella 6.

Tabella 6. Pazienti pediatrici con superficie corporea (BSA) compresa tra 0,38 m² e 1,33 m²: riduzioni della dose di XALKORI granuli* raccomandate

Superficie corporea (BSA) **	Prima riduzione della dose		Seconda riduzione della dose***	
	Dose (due volte al giorno)	Dose giornaliera totale	Dose (due volte al giorno)	Dose giornaliera totale
Da 0,38 a 0,46 m ²	90 mg (2 × 20 mg + 1 × 50 mg)	180 mg	70 mg (1 × 20 mg + 1 × 50 mg)	140 mg
Da 0,47 a 0,51 m ²	100 mg (2 × 50 mg)	200 mg	80 mg (4 × 20 mg)	160 mg
Da 0,52 a 0,61 m ²	120 mg (1 × 20 mg + 2 × 50 mg)	240 mg	90 mg (2 × 20 mg + 1 × 50 mg)	180 mg
Da 0,62 a 0,80 m ²	150 mg (1 × 150 mg)	300 mg	120 mg (1 × 20 mg + 2 × 50 mg)	240 mg
Da 0,81 a 0,97 m ²	200 mg (1 × 50 mg + 1 × 150 mg)	400 mg	150 mg (1 × 150 mg)	300 mg
Da 0,98 a 1,16 m ²	220 mg (1 × 20 mg + 1 × 50 mg + 1 × 150 mg)	440 mg	170 mg (1 × 20 mg + 1 × 150 mg)	340 mg
Da 1,17 a 1,33 m ²	250 mg (2 × 50 mg + 1 × 150 mg)	500 mg	200 mg (1 × 50 mg + 1 × 150 mg)	400 mg

* Si riferisce a crizotinib granuli in capsule da aprire da 20 mg, 50 mg e 150 mg.

** Per pazienti pediatrici con BSA < 1,34m², fare riferimento alla Tabella 5.

*** Interrompere definitivamente il trattamento nei pazienti che non sono in grado di tollerare crizotinib dopo 2 riduzioni della dose.

Le modifiche posologiche raccomandate per reazioni avverse ematologiche e non ematologiche per i pazienti pediatrici con ALCL positivo per ALK o IMT positivo per ALK sono riportate rispettivamente nelle Tabelle 7 e 8.

Tabella 7. Pazienti pediatrici: modifica della dose di XALKORI per reazioni avverse ematologiche

Grado CTCAE^a	Dosaggio di XALKORI
Conta assoluta dei neutrofili (ANC)	
Conta dei neutrofili diminuita (Grado 4)	Prima occorrenza: sospendere fino a recupero a Grado ≤ 2 , poi riprendere alla dose inferiore successiva. Seconda occorrenza: interrompere definitivamente il trattamento per ricomparsa complicata da neutropenia febbrile o infezione. Per neutropenia di Grado 4 non complicata, interrompere definitivamente il trattamento o sospendere fino a recupero a Grado ≤ 2 , quindi riprendere alla dose inferiore successiva. ^b
Conta piastrinica	
Conta piastrinica diminuita (Grado 3, con sanguinamento concomitante)	Sospendere fino a recupero a Grado ≤ 2 , poi riprendere alla stessa dose.
Conta piastrinica diminuita (Grado 4)	Sospendere fino a recupero a Grado ≤ 2 , poi riprendere alla dose inferiore successiva. Interrompere definitivamente in caso di ricomparsa della reazione avversa.
Anemia	
Grado 3	Sospendere fino a recupero a Grado ≤ 2 , poi riprendere alla stessa dose.
Grado 4	Sospendere fino a recupero a Grado ≤ 2 , poi riprendere alla dose inferiore successiva. Interrompere definitivamente in caso di ricomparsa della reazione avversa.

a. Grado basato sui National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria per gli eventi avversi (CTCAE), versione 4.0.

b. Interrompere definitivamente il trattamento nei pazienti che non sono in grado di tollerare XALKORI dopo 2 riduzioni della dose, se non diversamente indicato nelle Tabelle 5 e 6.

Si raccomanda di monitorare l'emocromo completo, comprese le conte differenziali, settimanalmente per il primo mese di terapia e poi almeno mensilmente, con un monitoraggio più frequente se si verificano anomalie, febbre o infezioni di Grado 3 o 4.

Tabella 8. Pazienti pediatrici: modifica della dose di XALKORI per reazioni avverse non ematologiche

Grado CTCAE^a	Dosaggio di XALKORI
Aumento dei livelli di ALT o di AST di Grado 3 o 4 con livelli di bilirubina totale di Grado ≤ 1	Sospendere fino a recupero a Grado ≤ 1 , poi riprendere alla dose inferiore successiva.
Aumento dei livelli di ALT or AST di Grado 2, 3 o 4 con aumento concomitante dei livelli di bilirubina totale di Grado 2, 3 o 4 (in assenza di colestasi o emolisi)	Interrompere definitivamente il trattamento.
Malattia polmonare interstiziale/polmonite di qualsiasi grado correlata al farmaco	Interrompere definitivamente il trattamento.
Prolungamento dell'intervallo QTc di Grado 3	Sospendere il trattamento fino a recupero del valore basale o a un QTc inferiore di 481 ms, quindi riprendere alla dose inferiore successiva.
Prolungamento dell'intervallo QTc di Grado 4	Interrompere definitivamente il trattamento.

Grado CTCAE^a	Dosaggio di XALKORI
Bradicardia di Grado 2, 3 ^b Sintomatica, può essere grave e significativa dal punto di vista medico, intervento medico indicato	Sospendere fino al recupero di una frequenza cardiaca a riposo in base all'età del paziente (in base al 2,5° percentile secondo norme specifiche per l'età) come segue: Da 1 a <2 anni: 91 bpm o superiore Da 2 a 3 anni: 82 bpm o superiore Da 4 a 5 anni: 72 bpm o superiore Da 6 a 8 anni: 64 bpm o superiore >8 anni: 60 bpm o superiore
Bradicardia di Grado 4 ^{b,c} Conseguenze potenzialmente pericolose per la vita, indicato intervento urgente	Interrompere definitivamente il trattamento se non viene identificato alcun medicinale concomitante che rappresenta un fattore contribuente. Se viene identificato e sospeso un medicinale concomitante che rappresenta un fattore contribuente, o se la sua dose viene aggiustata, riprendere al secondo livello di riduzione della dose nella Tabella 5 ^c una volta ottenuto il recupero al Grado ≤ 1 o ai criteri di frequenza cardiaca elencati per la gestione della bradicardia sintomatica o grave, clinicamente significativa, con monitoraggio frequente.
Nausea di Grado 3 Assunzione orale inadeguata per più di 3 giorni, intervento medico necessario	Grado 3 (nonostante la massima terapia medica): sospendere fino a risoluzione, quindi riprendere alla dose inferiore successiva. ^d
Vomito di Grado 3, 4 Più di 6 episodi in 24 ore per più di 3 giorni, intervento medico necessario, ad es. alimentazione con sondino o ricovero in ospedale; conseguenze potenzialmente pericolose per la vita, indicato intervento urgente	Grado 3 o 4 (nonostante la massima terapia medica): sospendere fino a risoluzione, quindi riprendere alla dose inferiore successiva. ^d
Diarrea di Grado 3, 4 Aumento di 7 o più evacuazioni al giorno rispetto al basale, incontinenza, ricovero indicato; conseguenze potenzialmente pericolose per la vita, indicato intervento urgente	Grado 3 o 4 (nonostante la massima terapia medica): sospendere fino a risoluzione, quindi riprendere alla dose inferiore successiva. ^d
Patologie dell'occhio di Grado 1 (sintomi lievi), 2 (sintomi moderati che influiscono sulla capacità di eseguire attività quotidiane appropriate per l'età)	Grado 1 o 2: monitorare i sintomi e segnalarli a un oculista. Considerare la riduzione della dose in caso di disturbi della visione di Grado 2.
Patologie dell'occhio di Grado 3, 4 (perdita della vista, marcata diminuzione della vista)	Grado 3 o 4: sospendere il trattamento in attesa della valutazione della perdita della vista di grave entità. Interrompere definitivamente il trattamento se non vengono rilevate altre cause durante la valutazione.

a. Grado basato sui National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria per gli eventi avversi (CTCAE), versione 4.0.

b. Frequenza cardiaca a riposo inferiore al 2,5° percentile secondo norme specifiche per l'età.

c. Interrompere definitivamente in caso di ricomparsa della reazione avversa.

d. Interrompere definitivamente il trattamento in pazienti che non sono in grado di tollerare crizotinib dopo 2 riduzioni della dose, se non diversamente indicato nelle Tabelle 5 e 6.

Compromissione epatica

Crizotinib è ampiamente metabolizzato nel fegato. Il trattamento con crizotinib deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione epatica (vedere Tabelle 4 e 8 e paragrafi 4.4, 4.8 e 5.2).

Aggiustamenti per pazienti adulti con NSCLC in stadio avanzato positivo per ALK o per ROS1

In base alla classificazione del *National Cancer Institute* (NCI), non è raccomandato alcun aggiustamento della dose iniziale di crizotinib per i pazienti con compromissione epatica lieve (AST > limite superiore dei valori normali (ULN) e bilirubina totale $\leq$ ULN oppure AST qualsiasi e bilirubina totale > ULN ma $\leq$ 1,5 volte l'ULN). Si raccomanda una dose iniziale di crizotinib per i pazienti con compromissione epatica moderata (AST qualsiasi e bilirubina totale > 1,5 volte l'ULN e $\leq$ 3 volte l'ULN) pari a 200 mg due volte al giorno. Si raccomanda una dose iniziale di crizotinib per i pazienti con compromissione epatica grave (AST qualsiasi e bilirubina totale > 3 volte l'ULN) pari a 250 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 5.2). Nei pazienti con compromissione epatica non è stato studiato nessun aggiustamento posologico di crizotinib in base alla classificazione Child-Pugh.

Aggiustamenti per pazienti pediatrici con ALCL positivo per ALK o IMT positivo per ALK

Gli aggiustamenti per i pazienti pediatrici si basano sullo studio clinico condotto su pazienti adulti (vedere paragrafo 5.2). Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose iniziale di crizotinib per i pazienti con compromissione epatica lieve (AST > ULN e bilirubina totale $\leq$ ULN oppure AST qualsiasi e bilirubina totale > ULN ma $\leq$ 1,5 volte l'ULN). La dose iniziale di crizotinib raccomandata nei pazienti con compromissione epatica moderata (AST qualsiasi e bilirubina totale > 1,5 volte l'ULN e $\leq$ 3 volte l'ULN) è la prima riduzione della dose basata sulla BSA come mostrato nelle Tabelle 5 e 6. La dose iniziale di crizotinib raccomandata nei pazienti con compromissione epatica severa (AST qualsiasi e bilirubina totale > 3 volte l'ULN) è la seconda riduzione della dose basata sulla BSA come mostrato nelle Tabelle 5 e 6.

Compromissione renale

Aggiustamenti per pazienti adulti con NSCLC in stadio avanzato positivo per ALK o per ROS1

Non è necessario alcun aggiustamento della dose iniziale in pazienti con compromissione renale lieve ($60 \leq$ clearance della creatinina [CL_{cr}] < 90 mL/min) o moderata ($30 \leq CL_{cr}$ < 60 mL/min), poiché in questi pazienti l'analisi della farmacocinetica di popolazione non ha evidenziato alcuna modifica clinicamente significativa dell'esposizione al crizotinib allo stato stazionario (*steady-state*). E' possibile che le concentrazioni plasmatiche di crizotinib vengano aumentate nei pazienti con compromissione renale severa (CL_{cr} < 30 mL/min). La dose iniziale di crizotinib deve essere aggiustata a 250 mg per via orale una volta al giorno nei pazienti con compromissione renale severa che non richiedono dialisi peritoneale o emodialisi. La dose può essere aumentata a 200 mg due volte al giorno, in base alla sicurezza e tollerabilità individuale, dopo almeno 4 settimane di trattamento (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Aggiustamenti per pazienti pediatrici con ALCL positivo per ALK o IMT positivo per ALK

Gli aggiustamenti per i pazienti pediatrici si basano sulle informazioni relative ai pazienti adulti (vedere paragrafo 5.2). Non è necessario alcun aggiustamento della dose iniziale per i pazienti con compromissione renale lieve ($60 \leq$ clearance della creatinina [CL_{cr}] < 90 mL/min) o moderata ($30 \leq CL_{cr}$ < 60 mL/min) calcolata utilizzando l'equazione di Schwartz. La dose iniziale di crizotinib raccomandata nei pazienti con compromissione renale severa (CL_{cr} < 30 mL/min) che non richiedono dialisi è la seconda riduzione della dose basata sulla BSA come mostrato nelle Tabelle 5 e 6. La dose può essere aumentata fino alla prima riduzione della dose in base alla BSA come mostrato nelle Tabelle 5 e 6 e alla sicurezza e tollerabilità individuale dopo almeno 4 settimane di trattamento.

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose iniziale (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di crizotinib nei bambini con NSCLC positivo per ALK o per ROS1 non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

La sicurezza e l'efficacia di crizotinib sono state stabilite in pazienti pediatrici da 3 a < 18 anni di età con ALCL sistemico refrattario o recidivante, positivo per ALK o da 2 a < 18 anni di età con IMT non resecabile, recidivante o refrattario, positivo per ALK (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). Non sono disponibili dati di sicurezza o efficacia relativi al trattamento con crizotinib in pazienti pediatrici con ALCL positivo per ALK di età inferiore a 3 anni o in pazienti pediatrici con IMT positivo per ALK di età inferiore a 2 anni.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

XALKORI può essere assunto con o senza cibo; tuttavia, Xalkori granuli non deve essere cosperso sul cibo. L'assunzione di pompelmo o succo di pompelmo deve essere evitata in quanto può determinare un aumento della concentrazione plasmatica di crizotinib. Anche l'erba di San Giovanni deve essere evitata in quanto può determinare una riduzione della concentrazione plasmatica di crizotinib (vedere paragrafo 4.5).

Se una dose viene dimenticata, questa deve essere assunta non appena il paziente o il caregiver se ne ricorda. Se ciò avviene a meno di 6 ore dalla dose programmata successiva, il paziente non deve assumere la dose dimenticata. Il paziente non deve assumere 2 dosi contemporaneamente per recuperare la dose dimenticata.

XALKORI 200 mg e 250 mg capsule rigide

Le capsule rigide di XALKORI 200 mg e 250 mg devono essere deglutite intere preferibilmente con acqua e non devono essere rotte, disciolte o aperte.

XALKORI granuli in capsule da aprire

I granuli in capsule da aprire non devono essere masticati, frantumati o cosparsi sul cibo. L'involucro della capsula non deve essere ingerito ma aperto con cautela come segue:

- La capsula deve essere tenuta in modo che la scritta "Pfizer" si trovi in alto e deve essere picchiettata per assicurarsi che tutti i granuli siano scesi nella metà inferiore della capsula.
- Il fondo della capsula deve essere compresso delicatamente.
- La parte superiore e la parte inferiore della capsula devono essere ruotate in direzione opposta e separate per aprire la capsula.
- I granuli possono essere somministrati in 2 modi una volta aperta la capsula:
 1. svuotando il contenuto della capsula direttamente nella bocca del paziente; OPPURE
 2. svuotando il contenuto della capsula in un dosatore asciutto reperito dal consumatore (ad es. un cucchiaino o un bicchierino dosatore) e successivamente somministrando i granuli nella bocca del paziente dal dosatore.
- Indipendentemente dalla modalità utilizzata, la capsula deve essere picchiettata per assicurarsi che vengano somministrati tutti i granuli.

Se non è possibile assumere l'intera dose prescritta di granuli in capsule da aprire in una sola volta, i granuli in capsule da aprire devono essere somministrati in porzioni fino a quando non viene assunta l'intera dose. Immediatamente dopo la somministrazione, deve essere assunta una quantità di acqua sufficiente a garantire che tutto il medicinale venga ingerito. Dopo che il medicinale è stato ingerito, è possibile assumere altri liquidi o alimenti (ad eccezione di quanto elencato al paragrafo 4.5 *Agenti che possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di crizotinib*).

Nel foglio illustrativo sono riportati pittogrammi dettagliati della modalità di somministrazione dei granuli in capsule da aprire.

Pazienti pediatrici con ALCL positivo per ALK o IMT positivo per ALK

Si raccomanda l'uso di antiemetici prima e durante il trattamento con crizotinib per prevenire nausea e vomito nei pazienti pediatrici con ALCL positivo per ALK o IMT positivo per ALK. Gli agenti antiemetici e antidiarroeici standard sono raccomandati per gestire le tossicità gastrointestinali. Si raccomandano terapie di supporto come idratazione per via endovenosa o orale, integrazione di elettroliti e supporto nutrizionale come clinicamente indicato (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a crizotinib o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Valutazione dello stato ALK e ROS1

Quando si valuta lo stato ALK o ROS1 di un paziente, è importante scegliere una metodologia ben convalidata e solida, per evitare determinazioni falso-negative o falso-positive.

Epatotossicità

Si sono verificati alcuni casi di epatotossicità indotta dal farmaco (inclusi casi con esito fatale in pazienti adulti) in pazienti trattati con crizotinib nei vari studi clinici (vedere paragrafo 4.8). I parametri di funzionalità epatica, tra cui i livelli di ALT, AST e bilirubina totale, devono essere monitorati una volta a settimana durante i primi 2 mesi di trattamento, successivamente una volta al mese e come clinicamente indicato, con test più frequenti in caso di tossicità di Grado 2, 3 o 4. Per i pazienti che sviluppano aumenti delle transaminasi, vedere paragrafo 4.2.

Malattia polmonare interstiziale/polmonite

Nei pazienti trattati con crizotinib può verificarsi malattia polmonare interstiziale (*Interstitial Lung Disease* - ILD)/polmonite severa, pericolosa per la vita del paziente o fatale. I pazienti con sintomi polmonari indicativi di ILD/polmonite devono essere monitorati. Il trattamento con crizotinib deve essere sospeso se si sospetta ILD/polmonite. La ILD/polmonite indotta da farmaco deve essere considerata nella diagnosi differenziale di pazienti con patologie ILD-simili quali: polmonite, polmonite da radiazioni, polmonite da ipersensibilità, polmonite interstiziale, fibrosi polmonare, sindrome da sofferenza respiratoria acuta (*acute respiratory distress syndrome* – ARDS), alveolite, infiltrazione polmonare, infezione polmonare, edema polmonare, malattia polmonare ostruttiva cronica, effusione pleurica, polmonite da aspirazione, bronchite, bronchiolite obliterativa e bronchiectasia. Si devono escludere altre cause potenziali di ILD/polmonite e si deve interrompere definitivamente crizotinib nei pazienti con diagnosi di ILD/polmonite correlata al trattamento (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Prolungamento dell'intervallo QT

È stato osservato un prolungamento dell'intervallo QTc negli studi clinici, in pazienti trattati con crizotinib (vedere paragrafi 4.8 e 5.2), che può comportare un rischio maggiore di tachiaritmie ventricolari (p. es., torsioni di punta) o morte improvvisa. Occorre considerare i benefici e rischi potenziali di crizotinib prima di iniziare la terapia in pazienti con bradicardia pre-esistente, con anamnesi o predisposizione al prolungamento dell'intervallo QTc, in terapia con antiaritmici o altri medicinali noti per prolungare l'intervallo QT e nei pazienti con rilevante cardiopatia pre-esistente e/o disturbi degli elettroliti. Crizotinib deve essere somministrato con cautela in questi pazienti ed è richiesto il monitoraggio periodico degli elettrocardiogrammi (ECG), degli elettroliti e della funzionalità renale. In caso di somministrazione di crizotinib, si devono effettuare l'ECG e la valutazione degli elettroliti (p.es., calcio, magnesio, potassio) quanto più possibile in prossimità della prima dose e si raccomanda il monitoraggio periodico con ECG ed elettroliti, specialmente all'inizio del trattamento, in caso di vomito, diarrea, disidratazione o funzionalità renale ridotta. Correggere gli elettroliti ove necessario. Se l'intervallo QTc aumenta di 60 msec o più dal basale ma l'intervallo QTc

è < 500 msec, crizotinib deve essere sospeso e si deve richiedere il parere del cardiologo. Se l'intervallo QTc aumenta fino a 500 msec o più, si deve immediatamente richiedere il parere del cardiologo. Per i pazienti che sviluppano prolungamento dell'intervallo QTc, vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 5.2.

Bradicardia

Negli studi clinici è stata segnalata bradicardia per tutte le cause nel 13% dei pazienti adulti con NSCLC positivo per ALK o per ROS1 e nel 17% dei pazienti pediatrici con ALCL positivo per ALK o IMT positivo per ALK trattati con crizotinib. Nei pazienti che ricevono crizotinib può verificarsi bradicardia sintomatica (es., sincope, capogiri, ipotensione). E' possibile che l'effetto completo di crizotinib sulla riduzione della frequenza cardiaca si sviluppi soltanto diverse settimane dopo l'inizio del trattamento. Evitare per quanto possibile l'uso di crizotinib in combinazione con altri agenti bradicardizzanti (es., betabloccanti, calcioantagonisti non diidropiridinici come verapamil e diltiazem, clonidina, digossina), a causa dell'aumentato rischio di bradicardia sintomatica. Monitorare regolarmente la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa. La modifica della dose non è richiesta nei casi di bradicardia asintomatica. Per la gestione di pazienti che sviluppano bradicardia sintomatica, vedere i paragrafi Aggiustamenti della dose ed Effetti indesiderati (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Insufficienza cardiaca

Negli studi clinici con crizotinib e durante la sorveglianza dopo l'immissione in commercio, nei pazienti adulti sono state segnalate reazioni avverse severe, potenzialmente fatali o fatali di insufficienza cardiaca (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti con o senza patologie cardiache preesistenti, in trattamento con crizotinib, devono essere monitorati alla ricerca di segni e sintomi di insufficienza cardiaca (dispnea, edema, rapido aumento ponderale per ritenzione di liquidi). Qualora si osservino tali sintomi, si deve considerare la sospensione o la riduzione della dose, o l'interruzione del trattamento, in base ai casi.

Neutropenia e leucopenia

Negli studi clinici con crizotinib in pazienti adulti con NSCLC positivo per ALK o per ROS1, è stata segnalata molto comunemente neutropenia di Grado 3 o 4 (12%). Negli studi clinici con crizotinib in pazienti pediatrici con ALCL positivo per ALK o IMT positivo per ALK, è stata segnalata molto comunemente neutropenia di Grado 3 o 4 (68%). La leucopenia di Grado 3 o 4 è stata segnalata comunemente (3%) nei pazienti con NSCLC positivo per ALK o per ROS1 e molto comunemente (24%) nei pazienti pediatrici con ALCL positivo per ALK o IMT positivo per ALK (vedere paragrafo 4.8). Meno dello 0,5% dei pazienti adulti con NSCLC positivo per ALK o per ROS1 ha manifestato neutropenia febbrile negli studi clinici con crizotinib. Nei pazienti pediatrici con ALCL positivo per ALK o IMT positivo per ALK, la neutropenia febbrile è stata comunemente segnalata in un paziente (2,4%). Si deve monitorare l'emocromo completo, compresa la formula leucocitaria, come clinicamente indicato, ripetendo più frequentemente le analisi se si osservano alterazioni di Grado 3 o 4, o se si verifica febbre o infezione (vedere paragrafo 4.2).

Perforazione gastrointestinale

Negli studi clinici con crizotinib, sono stati segnalati eventi di perforazione gastrointestinale. Sono stati segnalati casi fatali di perforazione gastrointestinale durante l'utilizzo di crizotinib dopo l'immissione in commercio (vedere paragrafo 4.8).

Crizotinib deve essere utilizzato con cautela nei pazienti a rischio di perforazione intestinale (ad es., anamnesi di diverticolite, metastasi al tratto gastrointestinale, uso concomitante di medicinali con rischio riconosciuto di perforazione gastrointestinale).

L'assunzione di crizotinib deve essere interrotta in pazienti che sviluppano perforazione gastrointestinale. E' necessario informare i pazienti di quali sono i primi segni di perforazione

gastrointestinale e consigliare loro di contattare rapidamente il medico in caso si manifestino tali segni.

Effetti renali

Nei pazienti che hanno partecipato a studi clinici con crizotinib sono stati osservati aumenti della creatinina ematica e riduzione della clearance della creatinina. Insufficienza renale e insufficienza renale acuta sono state segnalate nei pazienti trattati con crizotinib sia negli studi clinici sia nella fase successiva all'immissione in commercio. Nei pazienti adulti sono stati inoltre osservati casi con esito fatale, casi che hanno richiesto emodialisi e casi di iperkaliemia di grado 4. Si raccomanda il monitoraggio della funzionalità renale dei pazienti al basale e durante la terapia con crizotinib, con particolare attenzione ai soggetti che presentano fattori di rischio o storia precedente di danno renale (vedere paragrafo 4.8).

Compromissione renale

Se i pazienti presentano compromissione renale severa che non richiede dialisi peritoneale o emodialisi, è necessario un aggiustamento della dose di crizotinib (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Effetti sulla vista

Negli studi clinici con crizotinib in pazienti adulti con NSCLC positivo per ALK o per ROS1 (N=1.722), difetti del campo visivo di Grado 4, con perdita della vista, sono stati segnalati in 4 (0,2%) pazienti. Atrofia ottica e disturbo del nervo ottico sono stati riportati come potenziali cause della perdita della vista.

Negli studi clinici con crizotinib in pazienti pediatrici con ALCL positivo per ALK o IMT positivo per ALK, si sono verificati disturbi della visione in 25 pazienti pediatrici su 41 (61%) (vedere paragrafo 4.8).

Per i pazienti pediatrici con ALCL o IMT, prima di iniziare il trattamento con crizotinib deve essere effettuata una visita oculistica al basale. Si raccomanda una visita oculistica di follow-up che includa l'esame della retina entro 1 mese dall'inizio del trattamento con crizotinib e successivamente ogni 3 mesi, e in caso di nuovi sintomi che interessano la vista. Gli operatori sanitari devono informare i pazienti e i caregiver dei sintomi di tossicità oculare e del potenziale rischio di perdita della vista. Per i disturbi della visione di Grado 2, i sintomi devono essere monitorati e segnalati a un oculista prendendo in considerazione una riduzione della dose. L'assunzione di crizotinib deve essere sospesa in attesa della valutazione di una qualsiasi patologia dell'occhio di Grado 3 o 4 e crizotinib deve essere interrotto definitivamente in caso di perdita della vista severa di Grado 3 o 4, a meno che non venga identificata un'altra causa (vedere paragrafo 4.2, Tabella 8).

In qualsiasi paziente con grave perdita della visione (massima acuità visiva corretta inferiore a 6/60 in uno o entrambi gli occhi), di nuova insorgenza, il trattamento con crizotinib deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.2). Deve essere effettuata una visita oculistica che comprenda la misurazione della massima acuità visiva corretta, fotografie della retina, campi visivi, tomografia ottica a radiazione coerente (OCT) e le altre valutazioni opportune in caso di perdita della visione di nuova insorgenza e altri sintomi visivi come clinicamente giustificato (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). Non ci sono informazioni sufficienti per caratterizzare i rischi della ripresa di crizotinib nei pazienti che sviluppano sintomi visivi o perdita della visione. La decisione di riprendere il trattamento con crizotinib deve prendere in considerazione il potenziale beneficio rispetto ai rischi per il paziente.

Se il disturbo visivo persiste o peggiora in gravità, si raccomanda una visita oculistica (vedere paragrafo 4.8).

Fotosensibilità

Nei pazienti in trattamento con Xalkori è stata riportata fotosensibilità (vedere paragrafo 4.8). Ai pazienti deve essere comunicato di evitare l'esposizione prolungata al sole durante l'assunzione di Xalkori e, quando si trovano all'aperto, di adottare misure protettive (ad es., uso di indumenti protettivi e/o crema solare).

Interazioni farmaco-farmaco

L'uso concomitante di crizotinib con inibitori o con induttori potenti e moderati del CYP3A4 deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5).

L'uso concomitante di crizotinib con i substrati del CYP3A4 che hanno indici terapeutici ristretti deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5). Evitare l'uso di crizotinib in associazione ad altri agenti bradicardizzanti, a medicinali noti per prolungare l'intervallo QT e/o ad antiaritmici (vedere paragrafo 4.4 Prolungamento dell'intervallo QT, Bradicardia e paragrafo 4.5).

Interazioni farmaco-alimenti

Il pompelmo o il succo di pompelmo devono essere evitati durante il trattamento con crizotinib (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Istologia non-adenocarcinoma (NSCLC)

Sono disponibili limitate informazioni nei pazienti con NSCLC ALK positivo e ROS1 positivo ad istologia non-adenocarcinoma, compreso il carcinoma a cellule squamose (*squamous cell carcinoma*, SCC) (vedere paragrafo 5.1).

XALKORI 200 mg e 250 mg capsule rigide

Sodio nella dieta

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 200 mg o 250 mg capsula rigida, cioè essenzialmente "senza sodio".

XALKORI granuli in capsule da aprire

Saccarosio nella dieta

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio o da insufficienza di sucralasi isomaltasi non devono assumere questo medicinale.

Popolazione pediatrica

Tossicità gastrointestinale

Crizotinib può causare tossicità gastrointestinali severe nei pazienti pediatrici con ALCL positivo per ALK o IMT positivo per ALK. Vomito e diarrea si sono verificati rispettivamente nel 95% e nell'85% dei pazienti pediatrici con ALCL positivo per ALK o IMT positivo per ALK.

Si raccomanda l'uso di antiemetici prima e durante il trattamento con crizotinib per prevenire nausea e vomito. Gli agenti antiemetici e antidiarroeici standard sono raccomandati per gestire le tossicità gastrointestinali. Se i pazienti pediatrici sviluppano nausea di Grado 3 della durata di 3 giorni o diarrea o vomito di Grado 3 o 4 nonostante la massima terapia medica, si raccomanda di sospendere il trattamento con crizotinib fino alla risoluzione e quindi di riprendere crizotinib alla dose inferiore successiva. Si raccomandano cure di supporto come idratazione, integrazione di elettroliti e supporto nutrizionale come clinicamente indicato (vedere paragrafo 4.2).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sono stati effettuati studi d'interazione con altri medicinali negli adulti.

Interazioni farmacocinetiche

Agenti che possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di crizotinib

Si prevede che la co-somministrazione di crizotinib con inibitori potenti del CYP3A determini un aumento delle concentrazioni plasmatiche di crizotinib. La co-somministrazione di una singola dose da 150 mg per via orale di crizotinib e ketoconazolo (200 mg due volte al giorno), un potente inibitore del CYP3A, ha determinato aumenti dell'esposizione sistemica di crizotinib, con valori dell'area sotto la curva della concentrazione plasmatica in funzione del tempo, da zero a infinito (AUC_{inf}), e della concentrazione plasmatica massima osservata (C_{max}) di crizotinib, che sono stati rispettivamente di circa 3,2 e 1,4 volte superiori a quelli osservati quando crizotinib è stato somministrato da solo.

La co-somministrazione di dosi ripetute di crizotinib (250 mg una volta al giorno) con dosi ripetute di itraconazolo (200 mg una volta al giorno), un forte inibitore del CYP3A, ha determinato aumenti di AUC_{tau} e C_{max} allo stato stazionario (*steady state*) di crizotinib, che sono stati rispettivamente di circa 1,6 volte e 1,3 volte superiori a quelli osservati quando crizotinib è stato somministrato da solo.

L'uso concomitante di inibitori potenti del CYP3A (compresi ma non limitati ad atazanavir, ritonavir, cobicistat, itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo, claritromicina, telitromicina ed eritromicina) deve essere evitato, a meno che il beneficio potenziale per il paziente non superi il rischio; in tal caso, i pazienti devono essere attentamente monitorati per identificare la presenza di eventi avversi di crizotinib (vedere paragrafo 4.4).

In base a simulazioni di farmacocinetica in condizioni fisiologiche (*Physiologically-based pharmacokinetics* - PBPK), dopo il trattamento con inibitori moderati del CYP3A, diltiazem o verapamil, è previsto un aumento del 17% dell' AUC di crizotinib allo stato stazionario (*steady state*). Pertanto, si raccomanda cautela in caso di co-somministrazione di crizotinib con inibitori moderati del CYP3A.

Anche il pompelmo o il succo di pompelmo possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di crizotinib e devono quindi essere evitati (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Agenti che possono ridurre le concentrazioni plasmatiche di crizotinib

La co-somministrazione di dosi ripetute di crizotinib (250 mg due volte al giorno) e dosi ripetute di rifampicina (600 mg/die), un potente induttore del CYP3A4, ha determinato riduzioni dell'84% e del 79%, rispettivamente, nelle concentrazioni allo stato stazionario (*steady state*) di AUC_{tau} e C_{max} di crizotinib, rispetto a quando crizotinib è stato somministrato da solo. L'uso concomitante di induttori potenti del CYP3A, tra cui, ma non solo, carbamazepina, fenobarbitale, fenitoina, rifampicina ed erba di San Giovanni deve essere evitato (vedere paragrafo 4.4).

L'effetto di un induttore moderato tra cui, ma non solo, efavirenz o rifabutina, non è chiaramente stabilito e quindi l'uso concomitante con crizotinib deve essere anche in questo caso evitato (vedere paragrafo 4.4).

Co-somministrazione con medicinali che aumentano il pH gastrico

La solubilità in acqua di crizotinib è pH dipendente, pertanto in presenza di pH basso (acido) si ottiene una maggiore solubilità.

XALKORI 200 mg e 250 mg capsule rigide

La somministrazione di una dose singola di 250 mg di crizotinib capsule dopo trattamento con esomeprazolo 40 mg/die per 5 giorni ha portato ad una diminuzione di circa il 10% dell'esposizione totale al crizotinib (AUC_{inf}) e a nessuna variazione del picco di esposizione (C_{max}); l'entità della variazione dell'esposizione totale non è stata considerata clinicamente significativa.

XALKORI granuli in capsule da aprire

La somministrazione di una dose singola di 250 mg di crizotinib granuli orali in capsule da aprire dopo trattamento con esomeprazolo 40 mg/die per 5 giorni ha portato ad una diminuzione di circa il 19% dell' AUC_{inf} di crizotinib e del 23% di C_{max} . L'entità della variazione dell'esposizione totale non è stata considerata clinicamente significativa.

L'aggiustamento della dose iniziale non è richiesto in caso di co-somministrazione di crizotinib con agenti che aumentano il pH gastrico (inibitori della pompa protonica, H2 antagonisti o antiacidi).

Agenti le cui concentrazioni plasmatiche possono essere alterate da crizotinib

In seguito alla somministrazione per 28 giorni di crizotinib 250 mg, due volte al giorno in pazienti oncologici, l' AUC_{inf} di midazolam per via orale è stata 3,7 volte quella osservata quando midazolam è stato somministrato da solo, il che suggerisce che crizotinib è un inibitore moderato del CYP3A. Pertanto, deve essere evitata la co-somministrazione di crizotinib con i substrati del CYP3A con indici terapeutici ristretti, tra cui alfentanil, cisapride, ciclosporina, derivati dell'ergotamina, fentanil, pimozide, chinidina, sirolimus e tacrolimus (vedere paragrafo 4.4). Nel caso in cui la co-somministrazione di questi medicinali si renda necessaria, si dovrà effettuare un attento monitoraggio clinico.

Dagli studi *in vitro* crizotinib è risultato essere un inibitore del CYP2B6 e sarebbe quindi potenzialmente in grado di aumentare le concentrazioni plasmatiche dei medicinali metabolizzati dal CYP2B6 (es., bupropione, efavirenz), somministrati in concomitanza.

Da studi *in vitro* sugli epatociti umani è emerso che crizotinib può indurre gli enzimi regolati dal PXR (*pregnane X receptor*) e dal recettore costitutivo dell'androstano (CAR, *constitutive androstane receptor*) (tra i quali CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, UGT1A1). Tuttavia, somministrando crizotinib in concomitanza con il substrato del CYP3A4 midazolam, in funzione di sonda, non è stata osservata alcuna induzione *in vivo*. Crizotinib deve essere somministrato con cautela in associazione a medicinali che sono metabolizzati prevalentemente da questi enzimi. È importante inoltre notare che in caso di co-somministrazione, l'efficacia dei contraccettivi orali può essere ridotta.

Dagli studi *in vitro* risulta che crizotinib è un inibitore debole degli enzimi uridina difosfato glucuronosiltransferasi (UGT)1A1 e UGT2B7. Crizotinib può quindi avere il potenziale di aumentare le concentrazioni plasmatiche dei medicinali co-somministrati che sono metabolizzati prevalentemente dall'UGT1A1 (es., raltegravir, irinotecan) o dall'UGT2B7 (es., morfina, naloxone).

Sulla base di uno studio *in vitro*, si evince che crizotinib può inibire la P-gp intestinale. Pertanto, la somministrazione di crizotinib con i medicinali che sono substrati della P-gp (es., digossina, dabigatran, colchicina, pravastatina) può incrementare il loro effetto terapeutico e le relative reazioni avverse. In caso di somministrazione di crizotinib con questi medicinali, si raccomanda un'attenta sorveglianza clinica.

In vitro crizotinib è un inibitore delle proteine OCT1 e OCT2. Crizotinib può quindi avere il potenziale di aumentare le concentrazioni plasmatiche dei medicinali co-somministrati substrati dell'OCT1 o dell'OCT2 (es., metformina, procainamide).

Interazioni farmacodinamiche

Negli studi clinici è stato osservato un prolungamento dell'intervallo QT con crizotinib. Si deve pertanto valutare attentamente l'uso concomitante di crizotinib con i medicinali noti per prolungare l'intervallo QT oppure con i medicinali in grado di indurre torsione di punta (es., medicinali di classe IA [chinidina, disopiramide] o di classe III [es., amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide], metadone, cisapride, moxifloxacina, antipsicotici, ecc.). In caso di co-somministrazione di tali medicinali, è necessario il monitoraggio dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Nel corso degli studi clinici è stata segnalata bradicardia, pertanto, si deve usare crizotinib con cautela a causa del rischio di eccessiva bradicardia in caso di co-somministrazione con altri agenti che

inducono bradicardia (es., bloccanti dei canali del calcio non diidropiridinici come verapamil e diltiazem, beta-bloccanti, clonidina, guanfacina, digossina, meflochina, anticolinesterasici, pilocarpina) (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne potenzialmente fertili devono essere avvertite di non iniziare una gravidanza durante il trattamento con XALKORI.

Contraccezione negli uomini e nelle donne

Si dovranno usare adeguati metodi contraccettivi per tutto il periodo della terapia e per almeno altri 90 giorni dopo aver completato il trattamento (vedere paragrafo 4.5).

Gravidanza

Se somministrato a donne in gravidanza, XALKORI può causare danni al feto. Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Non ci sono dati relativi all'uso di crizotinib in donne in gravidanza. Il medicinale non deve quindi essere usato in gravidanza, a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento. Le donne in gravidanza, le pazienti che iniziano una gravidanza durante il trattamento con crizotinib e i pazienti di sesso maschile sottoposti al trattamento e partner di donne in gravidanza devono essere informati del potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Non è noto se crizotinib e i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Considerato il danno potenziale per il lattante, l'allattamento con latte materno durante il trattamento con XALKORI deve essere evitato (vedere paragrafo 5.3).

Fertilità

I dati non clinici di sicurezza indicano che il trattamento con XALKORI può potenzialmente compromettere la fertilità sia maschile che femminile (vedere paragrafo 5.3). Prima di iniziare il trattamento, i pazienti di entrambi i sessi devono rivolgersi ad un medico per discutere eventuali strategie terapeutiche per preservare la fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

XALKORI altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. È necessaria cautela quando si guidano veicoli o si usano macchinari durante il trattamento con XALKORI, in quanto possono manifestarsi bradicardia sintomatica (es., sincope, capogiri, ipotensione), disturbi della visione o affaticamento (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza in pazienti adulti con NSCLC in stadio avanzato positivo per ALK o per ROS1

I dati di seguito riportati si riferiscono all'esposizione a XALKORI di 1.669 pazienti con NSCLC positivo per ALK in stadio avanzato, che hanno partecipato a 2 studi di Fase III randomizzati (Studi 1007 e 1014) e a 2 studi a braccio singolo (Studi 1001 e 1005), e di 53 pazienti con NSCLC positivo per ROS1 in stadio avanzato che hanno partecipato allo Studio 1001 a braccio singolo, per un totale di 1.722 pazienti (vedere paragrafo 5.1). Questi pazienti hanno ricevuto una dose orale iniziale

di 250 mg due volte al giorno con somministrazione continua. Nello Studio 1014, la durata mediana del trattamento è stata di 47 settimane per i pazienti nel braccio con crizotinib (N=171), e di 23 settimane per i pazienti che sono passati dal braccio con chemioterapia al trattamento con crizotinib (N=109). Nello Studio 1007, la durata mediana del trattamento è stata di 48 settimane per i pazienti nel braccio con crizotinib (N=172). Per i pazienti con NSCLC positivo per ALK negli Studi 1001 (N=154) e 1005 (N=1.063), la durata mediana del trattamento è stata rispettivamente di 57 e 45 settimane. Per i pazienti con NSCLC positivo per ROS1 nello Studio 1001 (N=53), la durata mediana del trattamento è stata di 101 settimane.

Le reazioni avverse più gravi nei 1.722 pazienti con NSCLC positivo per ALK o per ROS1 in stadio avanzato sono state epatotossicità, ILD/polmonite, neutropenia e prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafo 4.4). Le reazioni avverse più comuni ($\geq 25\%$), nei pazienti con NSCLC positivo per ALK o per ROS1, sono state disturbi della visione, nausea, diarrea, vomito, edema, stipsi, transaminasi elevate, stanchezza, diminuzione dell'appetito, capogiro e neuropatia.

Le reazioni avverse più frequenti ($\geq 3\%$, frequenza per tutte le cause) associate ad interruzioni del trattamento sono state: neutropenia (11%), transaminasi elevate (7%), vomito (5%) e nausea (4%). Le reazioni avverse più frequenti ($\geq 3\%$, frequenza per tutte le cause) associate a riduzioni della dose sono state: transaminasi elevate (4%) e neutropenia (3%). Gli eventi avversi per tutte le cause associati all'interruzione permanente del trattamento si sono verificati in 302 pazienti (18%) e tra questi i più frequenti ($\geq 1\%$) sono stati malattia polmonare interstiziale (ILD) (1%) e transaminasi elevate (1%).

Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 9 presenta le reazioni avverse segnalate in 1.722 pazienti con NSCLC positivo per ALK o per ROS1, in stadio avanzato, che hanno ricevuto crizotinib in 2 studi di Fase III randomizzati (1007 e 1014) e in 2 studi clinici a braccio singolo (1001 e 1005) (vedere paragrafo 5.1).

Le reazioni avverse elencate nella Tabella 9 sono presentate in base alla classificazione per sistemi e organi e per categorie di frequenza, definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 9. Reazioni avverse segnalate negli studi clinici di crizotinib nel NSCLC (N=1.722)

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia ^a (22%) Anemia ^b (15%) Leucopenia ^c (15%)		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Appetito ridotto (30%)	Ipofosfemia (6%)	
Patologie del sistema nervoso	Neuropatia ^d (25%) Disgeusia (21%)		
Patologie dell'occhio	Disturbi della visione ^e (63%)		
Patologie cardiache	Capogiro ^f (26%) Bradycardia ^g (13%)	Insufficienza cardiaca ^h (1%) QT dell'elettrocardiogramma prolungato (4%) Sincope (3%)	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Malattia polmonare interstiziale ⁱ (3%)	

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune
Patologie gastrointestinali	Vomito (51%) Diarrea (54%) Nausea (57%) Stipsi (43%) Dolore addominale ^j (21%)	Esofagite ^k (2%) Dispepsia (8%)	Perforazione gastrointestinale ^l (< 1%)
Patologie epatobiliari	Transaminasi elevate ^m (32%)	Fosfatasi alcalina ematica aumentata (7%)	Insufficienza epatica (< 1%)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rash (13%)		Fotosensibilità (< 1%)
Patologie renali e urinarie		Cisti renale ⁿ (3%) Creatinina ematica aumentata ^o (8%)	Insufficienza renale acuta (< 1%) Insufficienza renale (< 1%)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Edema ^p (47%) Stanchezza (30%)		
Esami diagnostici		Testosterone ematico diminuito ^q (2%)	Creatinfosfochinasi ematica aumentata (< 1%)*

I termini degli eventi che rappresentano lo stesso concetto o la stessa condizione medica sono stati raggruppati e riportati come singola reazione avversa al farmaco nella Tabella 9. I termini effettivamente riportati nello studio fino alla data di cut-off dei dati e che contribuiscono alla rispettiva reazione avversa al farmaco sono indicati tra parentesi, come elencato di seguito.

* La creatinfosfochinasi non costituiva un test di laboratorio standard nelle sperimentazioni cliniche su crizotinib.

- Neutropenia (neutropenia febbrile, neutropenia, conta dei neutrofili diminuita).
- Anemia (anemia, emoglobina diminuita, anemia ipocromica).
- Leucopenia (leucopenia, conta dei leucociti diminuita).
- Neuropatia (sensazione di bruciore, disestesia, formicolio, alterazione dell'andatura, iperestesia, ipoestesia, ipotonia, disfunzione motoria, atrofia muscolare, debolezza muscolare, nevralgia, neurite, neuropatia periferica, neurotossicità, parestesia, neuropatia motoria periferica, neuropatia sensitivo-motoria periferica, neuropatia sensoriale periferica, paralisi del nervo peroneale, polineuropatia, disturbo sensoriale, sensazione di bruciore cutaneo).
- Disturbi della visione (diplopia, visione con alone, fotofobia, fotopsia, visione annebbiata, acuità visiva ridotta, luminosità visiva, compromissione visiva, perseverazione visiva, mosche volanti nel vitreo).
- Capogiro (disturbo dell'equilibrio, capogiro, capogiro posturale, presincope).
- Bradycardia (bradycardia, frequenza cardiaca diminuita, bradycardia sinusale).
- Insufficienza cardiaca (insufficienza cardiaca, insufficienza cardiaca congestizia, frazione di eiezione ridotta, insufficienza ventricolare sinistra, edema polmonare). Nei diversi studi clinici (n=1.722), 19 pazienti (1,1%) trattati con crizotinib hanno avuto insufficienza cardiaca di qualunque grado, 8 pazienti (0,5%) hanno avuto insufficienza cardiaca di Grado 3 o 4, e 3 pazienti (0,2%) hanno avuto esito fatale.
- Malattia polmonare interstiziale (sindrome da sofferenza respiratoria acuta, alveolite, malattia polmonare interstiziale, polmonite).
- Dolore addominale (fastidio addominale, dolore addominale, dolore addominale inferiore, dolore addominale superiore, dolorabilità addominale).
- Esofagite (esofagite, ulcera esofagea).
- Perforazione gastrointestinale (perforazione gastrointestinale, perforazione intestinale, perforazione dell'intestino crasso).
- Transaminasi elevate (alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, gamma-glutamilttransferasi aumentata, enzimi epatici aumentati, funzionalità epatica anormale, alterazione dei test di funzionalità epatica, transaminasi aumentate).
- Cisti renale (ascesso renale, cisti renale, emorragia da cisti renale, infezione di cisti renale).
- Creatinina ematica aumentata (creatinina ematica aumentata, clearance renale della creatinina ridotta).

- p) Edema (edema della faccia, edema generalizzato, gonfiore locale, edema localizzato, edema, edema periferico, edema periorbitale).
- q) Testosterone ematico diminuito (abbassamento del livello di testosterone nel sangue, ipogonadismo, ipogonadismo secondario).

Riassunto del profilo di sicurezza nei pazienti pediatrici

La popolazione dell'analisi di sicurezza per 110 pazienti pediatrici con tutti i tipi di tumore (di età compresa tra 1 e < 18 anni), che includeva 41 pazienti con ALCL sistemico recidivante o refrattario, positivo per ALK o con IMT non resecabile, recidivante o refrattario positivo per ALK si basa su pazienti che hanno ricevuto crizotinib da 2 studi a braccio singolo, lo Studio 0912 (n=36) e lo Studio 1013 (n=5). Nello Studio 0912, i pazienti hanno ricevuto crizotinib a una dose iniziale di 100 mg/m², 130 mg/m², 165 mg/m², 215 mg/m², 280 mg/m² o 365 mg/m² due volte al giorno. Nello Studio 1013, crizotinib è stato somministrato a una dose iniziale di 250 mg due volte al giorno. La popolazione totale era composta da 25 pazienti pediatrici con ALCL positivo per ALK di età compresa tra 3 e < 18 anni e 16 pazienti pediatrici con IMT positivo per ALK di età compresa tra 2 e < 18 anni. L'esperienza d'uso di crizotinib nei pazienti pediatrici nei diversi sottogruppi (età, genere ed etnia) è limitata e non consente di trarre conclusioni definitive. I profili di sicurezza sono risultati coerenti tra i sottogruppi per età, genere ed etnia, sebbene vi fossero lievi differenze nella frequenza delle reazioni avverse all'interno di ciascun sottogruppo. Le reazioni avverse più frequenti ($\geq 80\%$) segnalate in tutti i sottogruppi (età, genere ed etnia) hanno incluso transaminasi elevate, vomito, neutropenia, nausea, diarrea e leucopenia. La reazione avversa grave più frequente (90%) è stata la neutropenia.

La durata mediana del trattamento per i pazienti pediatrici con tutti i tipi di tumore è stata di 2,8 mesi. L'interruzione permanente del trattamento a causa di un evento avverso si è verificata in 11 pazienti (10%). Interruzioni e riduzioni della dose si sono verificate rispettivamente in 47 (43%) e 15 (14%) pazienti. Le reazioni avverse più frequenti ($> 60\%$) hanno incluso transaminasi elevate, vomito, neutropenia, nausea, diarrea e leucopenia. La reazione avversa di Grado 3 o 4 più frequente ($\geq 40\%$) è stata la neutropenia.

La durata mediana del trattamento per i pazienti pediatrici con ALCL positivo per ALK è stata di 5,1 mesi. L'interruzione permanente del trattamento a causa di un evento avverso si è verificata in 1 paziente (4%). Undici pazienti su 25 (44%) con ALCL positivo per ALK hanno interrotto definitivamente il trattamento con crizotinib a causa del successivo trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT). Interruzioni del trattamento e riduzioni della dose si sono verificate rispettivamente in 17 (68%) e 4 (16%) pazienti. Le reazioni avverse più frequenti ($\geq 80\%$) hanno incluso diarrea, vomito, transaminasi elevate, neutropenia, leucopenia e nausea. Le reazioni avverse di Grado 3 o 4 più frequenti ($\geq 40\%$) hanno incluso neutropenia, leucopenia e linfopenia.

La durata mediana del trattamento per i pazienti pediatrici con IMT positivo per ALK è stata di 21,8 mesi. L'interruzione permanente del trattamento a causa di un evento avverso si è verificata in 4 pazienti (25%). Interruzioni del trattamento e riduzioni della dose si sono verificate rispettivamente in 12 (75%) e 4 (25%) pazienti. Le reazioni avverse più frequenti ($\geq 80\%$) hanno incluso neutropenia, nausea e vomito. La reazione avversa di Grado 3 o 4 più frequente ($\geq 40\%$) è stata la neutropenia.

Il profilo di sicurezza di crizotinib nei pazienti pediatrici con ALCL positivo per ALK o con IMT positivo per ALK è risultato generalmente coerente con quello precedentemente stabilito negli adulti con NSCLC in stadio avanzato positivo per ALK o per ROS1, con alcune variazioni di frequenza. Le reazioni avverse di Grado 3 o 4 di neutropenia, leucopenia e diarrea sono state riportate con maggiore frequenza (differenza $\geq 10\%$) nei pazienti pediatrici con ALCL positivo per ALK o IMT positivo per ALK rispetto ai pazienti adulti con NSCLC positivo per ALK o per ROS1. L'età, le comorbidità e le condizioni di base sono diverse in queste 2 popolazioni, il che potrebbe spiegare le differenze nelle frequenze.

Le reazioni avverse per i pazienti pediatrici con tutti i tipi di tumore elencate nella Tabella 10 sono presentate in base alla classificazione per sistemi e organi e per categorie di frequenza, definite come

segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 10. Reazioni avverse segnalate nei pazienti pediatrici (N=110)

	Tutti i tipi di tumore (N=110)	
Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia ^a (71%) Leucopenia ^b (63%) Anemia ^c (52%) Trombocitopenia ^d (21%)	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipofosfatemia (30%) Appetito ridotto (39%)	
Patologie del sistema nervoso	Neuropatia ^e (26%) Disgeusia (10%)	
Patologie dell'occhio	Disturbi della visione ^f (44%)	
Patologie cardiache	Bradicardia ^g (14%) Capogiro (16%)	QT dell'elettrocardiogramma prolungato (4%)
Patologie gastrointestinali	Vomito (77%) Diarrea (69%) Nausea (71%) Stipsi (31%) Dispepsia (10%) Dolore addominale ^h (43%)	Esofagite (4%)
Patologie epatobiliari	Transaminasi elevate ⁱ (87%) Fosfatasi alcalina ematica aumentata (19%)	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea (3%)
Patologie renali e urinarie	Creatinina ematica aumentata (45%)	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Edema ^j (20%) Stanchezza (46%)	

	Tutti i tipi di tumore (N=110)	
Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune

Data del cutoff dei dati: 3 settembre 2019.

I termini degli eventi che rappresentano lo stesso concetto o la stessa condizione medica sono stati raggruppati e riportati come singola reazione avversa al farmaco nella Tabella 10. I termini effettivamente riportati nello studio fino alla data di cutoff dei dati e che contribuiscono alla rispettiva reazione avversa al farmaco sono indicati tra parentesi, come elencato di seguito.

- Neutropenia (neutropenia febbrile, neutropenia, conta dei neutrofili diminuita)
- Leucopenia (leucopenia, conta dei leucociti diminuita)
- Anemia (anemia, anemia macrocitica, anemia megaloblastica, emoglobina, emoglobina diminuita, anemia ipercromica, anemia ipocromica, anemia ipoplastica, anemia microcitica, anemia normocromica normocitica)
- Trombocitopenia (conta piastrinica diminuita, trombocitopenia)
- Neuropatia (sensazione di bruciore, alterazione dell'andatura, debolezza muscolare, parestesia, neuropatia motoria periferica, neuropatia sensoriale periferica)
- Disturbi della visione (fotofobia, fotopsia, visione annebbiata, acuità visiva ridotta, compromissione visiva, mosche volanti nel vitreo)
- Bradycardia (bradycardia, bradycardia sinusale)
- Dolore addominale (fastidio addominale, dolore addominale, dolore addominale inferiore, dolore addominale superiore, dolorabilità addominale).
- Transaminasi elevate (alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, gamma-glutamilttransferasi aumentata)
- Edema (edema facciale, edema localizzato, edema periferico, edema periorbitale)

Sebbene non tutte le reazioni avverse identificate nella popolazione adulta siano state osservate nelle sperimentazioni cliniche su pazienti pediatrici, per i pazienti pediatrici devono essere considerate le stesse reazioni avverse dei pazienti adulti. Inoltre, per i pazienti pediatrici devono essere prese in considerazione le stesse avvertenze e precauzioni valide per i pazienti adulti.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Epatotossicità

I pazienti devono essere monitorati per individuare epatotossicità e gestiti in base alle raccomandazioni dei paragrafi 4.2 e 4.4.

Pazienti adulti con NSCLC

Nell'ambito degli studi clinici, si sono verificati casi di epatotossicità indotta dal medicinale con esito fatale nello 0,1% dei 1.722 pazienti adulti con NSCLC trattati con crizotinib. In meno dell'1% dei pazienti trattati con crizotinib, sono stati osservati aumenti concomitanti di ALT e/o AST ≥ 3 volte l'ULN e di bilirubina totale ≥ 2 volte l'ULN, in assenza di aumenti significativi di fosfatasi alcalina (≤ 2 volte l'ULN).

Sono stati osservati aumenti dei livelli di ALT o di AST fino al Grado 3 o 4 rispettivamente in 187 (11%) e 95 (6%) pazienti adulti. In 17 pazienti (1%), è stata necessaria un'interruzione permanente del trattamento associata a transaminasi elevate, il che suggerisce che tali eventi erano generalmente gestibili con modifiche della posologia come definite in Tabella 4 (vedere paragrafo 4.2). Nello Studio 1014 di Fase III randomizzato, sono stati osservati aumenti dei livelli di ALT o di AST al Grado 3 o 4 nel 15% e nell'8% dei pazienti che ricevevano crizotinib, rispetto al 2% e all'1% dei pazienti sottoposti a chemioterapia. Nello Studio 1007 di Fase III, randomizzato, gli aumenti dei livelli di ALT o di AST al Grado 3 o 4 sono stati osservati nel 18% e nel 9% dei pazienti che ricevevano crizotinib, e nel 5% e $< 1\%$ dei pazienti sottoposti a chemioterapia.

In genere, gli aumenti delle transaminasi si sono verificati entro i primi 2 mesi di trattamento. Nei vari studi con crizotinib in pazienti adulti con NSCLC positivo per ALK o per ROS1, il tempo mediano

all'insorgenza dell'aumento delle transaminasi di Grado 1 o 2 era pari a 23 giorni. Il tempo mediano all'insorgenza dell'aumento delle transaminasi di Grado 3 o 4 era pari a 43 giorni.

Gli aumenti delle transaminasi di Grado 3 e 4 sono stati generalmente reversibili in seguito alla sospensione del trattamento. Negli studi con crizotinib, in pazienti adulti con NSCLC positivo per ALK o per ROS1 (N=1.722), le riduzioni di dose associate all'aumento delle transaminasi si sono verificate in 76 pazienti (4%). E' stata necessaria l'interruzione definitiva del trattamento in 17 pazienti (1%).

Pazienti pediatrici

Negli studi clinici su 110 pazienti pediatrici con vari tipi di tumore trattati con crizotinib, il 70% e il 75% dei pazienti hanno manifestato aumenti di AST e ALT, rispettivamente, con aumenti di Grado 3 e 4 rispettivamente nel 7% e nel 6% dei pazienti.

Effetti gastrointestinali

La terapia di supporto deve includere l'uso di medicinali antiemetici. Per ulteriori terapie di supporto per i pazienti pediatrici, vedere paragrafo 4.4.

Pazienti adulti con NSCLC

Nausea (57%), diarrea (54%), vomito (51%) e stipsi (43%), sono stati gli eventi gastrointestinali più frequentemente segnalati per tutte le cause in pazienti adulti con NSCLC positivo per ALK o per ROS1. Gran parte di questi eventi sono stati di gravità da lieve a moderata. Il tempo mediano all'insorgenza di nausea e vomito è stato 3 giorni e la frequenza di questi eventi è diminuita dopo 3 settimane di trattamento. Il tempo mediano per l'insorgenza di diarrea e stipsi è stato, rispettivamente, di 13 e 17 giorni. La terapia di supporto per diarrea e stipsi deve includere rispettivamente l'uso di medicinali antidiarroici e lassativi standard.

Negli studi clinici su pazienti adulti con NSCLC trattati con crizotinib, sono stati segnalati eventi di perforazione gastrointestinale. Durante l'uso di crizotinib, dopo l'immissione in commercio, sono stati segnalati casi fatali di perforazione gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti pediatrici

Nelle sperimentazioni cliniche, vomito (77%), diarrea (69%), nausea (71%), dolore addominale (43%) e stipsi (31%) sono stati gli eventi gastrointestinali per tutte le cause riportati più frequentemente in 110 pazienti pediatrici con vari tipi di tumore trattati con crizotinib. Per i pazienti con ALCL positivo per ALK o IMT positivo per ALK trattato con crizotinib, vomito (95%), diarrea (85%), nausea (83%), dolore addominale (54%) e stipsi (34%) sono stati gli eventi gastrointestinali per tutte le cause riportati più frequentemente (vedere paragrafo 4.4). Crizotinib può causare gravi tossicità gastrointestinali nei pazienti pediatrici con ALCL o IMT (vedere paragrafo 4.4).

Prolungamento dell'intervallo QT

Il prolungamento dell'intervallo QT può causare aritmie e rappresenta un fattore di rischio di morte improvvisa. Il prolungamento dell'intervallo QT può manifestarsi clinicamente con bradicardia, capogiri e sincope. Alterazioni degli elettroliti, disidratazione e bradicardia possono ulteriormente aumentare il rischio del prolungamento di QTc e, quindi, il monitoraggio periodico dell'ECG e dei livelli degli elettroliti è raccomandato in pazienti con tossicità gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti adulti con NSCLC

Negli studi su pazienti adulti con NSCLC positivo per ALK o per ROS1 in stadio avanzato, un QTcF (QT corretto con il metodo Fridericia) ≥ 500 msec è stato registrato in 34 pazienti (2,1%) su 1.619 con almeno una valutazione ECG post-basale, ed un incremento massimo nel QTcF $\geq$ a 60 msec dal basale è stato osservato in 79 pazienti (5,0%) su 1.585, con una valutazione ECG al basale e almeno una post-basale. Il prolungamento dell'intervallo QT all'elettrocardiogramma di Grado 3 o 4 per tutte le cause è stato segnalato in 27 pazienti (1,6%) su 1.722 (vedere paragrafi 4.2, 4.4, 4.5 e 5.2).

In un sottostudio ECG a braccio singolo in pazienti adulti (vedere paragrafo 5.2) nel quale sono state utilizzate misurazioni ECG manuali in cieco, 11 pazienti (21%) hanno registrato un aumento dal

basale del valore QTcF compreso tra ≥ 30 e < 60 msec e 1 paziente (2%) ha registrato un aumento dal basale del valore QTcF ≥ 60 msec. Nessun paziente ha presentato un QTcF massimo ≥ 480 msec. All'analisi di tendenza centrale, la più ampia differenza media rispetto al basale per il QTcF è stata di 12,3 msec (95% IC 5,1-19,5 msec, media dei minimi quadrati [*Least Square mean*, LS] dall'analisi della varianza [*Analysis of Variance*, ANOVA]) e si è verificata 6 ore dopo la dose al Giorno 1 del Ciclo 2. Tutti i limiti superiori degli IC al 90% della variazione della media LS rispetto al basale del valore QTcF sono stati < 20 msec in tutte le misurazioni effettuate il Giorno 1 del Ciclo 2.

Pazienti pediatrici

Negli studi clinici su 110 pazienti pediatrici con vari tipi di tumori, il prolungamento dell'intervallo QT all'elettrocardiogramma è stato segnalato nel 4% dei pazienti.

Bradycardia

L'uso di medicinali concomitanti associati alla bradicardia deve essere valutato attentamente. I pazienti che sviluppano bradicardia sintomatica devono essere gestiti come raccomandato nei paragrafi Aggiustamenti della dose e Avvertenze e precauzioni (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.5).

Pazienti adulti con NSCLC

Negli studi su pazienti adulti con NSCLC in stadio avanzato positivo per ALK o per ROS1, la bradicardia per tutte le cause si è manifestata in 219 pazienti (13%) su 1.722 trattati con crizotinib. Gran parte di questi eventi è risultata di gravità lieve. Un totale di 259 pazienti (16%) su 1.666 con almeno una valutazione dei segni vitali post-basale aveva una frequenza cardiaca < 50 bpm.

Pazienti pediatrici

Negli studi clinici con crizotinib su 110 pazienti pediatrici con vari tipi di tumore, nel 14% dei pazienti è stata riportata bradicardia per tutte le cause, inclusa bradicardia di Grado 3 nell'1% dei pazienti.

Malattia polmonare interstiziale (ILD)/polmonite

I pazienti con sintomi polmonari indicativi di ILD/polmonite devono essere monitorati. Altre cause potenziali di ILD/polmonite devono essere escluse (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Pazienti adulti con NSCLC

Nei pazienti trattati con crizotinib può verificarsi ILD/polmonite severa, potenzialmente letale o fatale. In tutti gli studi su pazienti adulti con NSCLC positivo per ALK o per ROS1 (N=1.722), 50 pazienti (3%) trattati con crizotinib avevano una ILD di qualunque grado per tutte le cause, compresi 18 pazienti (1%) con un Grado 3 o 4, e 8 pazienti ($< 1\%$) con esito fatale. In base alla valutazione del comitato di revisione indipendente (IRC), nei pazienti con NSCLC positivo per ALK (N=1.669), 20 (1,2%) hanno avuto ILD/polmonite, inclusi 10 pazienti ($< 1\%$) con casi ad esito fatale. Tali casi si sono verificati in genere nei 3 mesi dall'inizio del trattamento.

Pazienti pediatrici

ILD/polmonite è stata riportata negli studi clinici con crizotinib su pazienti pediatrici con vari tipi di tumore in 1 paziente (1%) (una polmonite di Grado 1).

Effetti sulla vista

Se il disturbo della visione persiste o peggiora in gravità, si raccomanda una visita oculistica. Nei pazienti pediatrici devono essere effettuate visite oculistiche al basale e di follow-up (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Pazienti adulti con NSCLC

Negli studi clinici con crizotinib su pazienti adulti con NSCLC positivo per ALK o per ROS1 in stadio avanzato (N=1.722), sono stati segnalati difetti del campo visivo di Grado 4 con perdita della visione in 4 (0,2%) pazienti. Atrofia ottica e disturbo del nervo ottico sono stati riportati come potenziali cause della perdita della visione (vedere paragrafo 4.4).

In 1.084 pazienti (63%) dei 1.722 trattati con crizotinib si sono verificati disturbi della visione per tutte le cause, di qualsiasi grado, più comunemente compromissione della visione, fotopsia, visione offuscata e mosche volanti. Dei 1.084 pazienti adulti nei quali si sono verificati tali disturbi, il 95% ha manifestato eventi di gravità lieve. In seguito a comparsa del disturbo visivo, a 7 pazienti (0,4%) è stato sospeso temporaneamente il trattamento e a 2 pazienti (0,1%) è stata ridotta la dose. Non ci sono state interruzioni permanenti associate a disturbi visivi per nessuno dei 1.722 pazienti trattati con crizotinib.

In base al Questionario di valutazione dei sintomi visivi (*Visual Symptom Assessment Questionnaire*, VSAQ-ALK), i pazienti adulti trattati con crizotinib nello Studio 1007 e nello Studio 1014 riferivano un'incidenza maggiore di disturbi visivi rispetto ai pazienti trattati con la chemioterapia. L'insorgenza dei disturbi visivi in genere iniziava entro la prima settimana di somministrazione del medicinale. La maggior parte dei pazienti del braccio crizotinib negli Studi 1007 e 1014 di Fase III randomizzati (> 50%) riferiva disturbi visivi, che si verificavano con una frequenza di 4-7 giorni la settimana, duravano fino ad 1 minuto e avevano un impatto nullo o lieve (punteggi da 0 a 3 su un punteggio massimo di 10) sulle attività quotidiane, come risulta dal questionario VSAQ-ALK.

Un sottostudio che utilizzava specifiche valutazioni oculistiche a determinati tempi, è stato condotto su 54 pazienti adulti con NSCLC che avevano ricevuto crizotinib 250 mg due volte al giorno. Trentotto (70,4%) dei 54 pazienti hanno presentato in corso di trattamento un evento avverso per tutte le cause che rientra nelle patologie dell'occhio secondo la classificazione per sistemi e organi, e 30 di questi pazienti sono stati sottoposti ad esame oculistico. Un'anomalia oculare di qualsiasi tipo è stata segnalata in 14 dei 30 pazienti (36,8%) e nessun evento oculare è stato osservato in 16 (42,1%) pazienti. I reperti più comuni erano relativi alla biomicroscopia con lampada a fessura (21,1%), alla fondoscopia (15,8%) e all'acuità visiva (13,2%). Anomalie oculari preesistenti e patologie concomitanti che possono contribuire agli eventi oculari sono state osservate in molti pazienti, e non è stato possibile determinare una relazione causale definitiva con crizotinib. Non vi sono state osservazioni relative alla conta cellulare dell'umor acqueo e alla valutazione del flare acqueo della camera anteriore. Nessun disturbo visivo associato a crizotinib è risultato correlato ad alterazioni della migliore acuità visiva corretta, del vitreo, della retina, o del nervo ottico.

Nei pazienti adulti con perdita della visione di Grado 4 di nuova insorgenza, il trattamento con crizotinib deve essere interrotto e deve essere effettuata una visita oculistica.

Pazienti pediatrici

Negli studi clinici con crizotinib in 110 pazienti pediatrici con vari tipi di tumore, sono stati segnalati disturbi della visione in 48 pazienti (44%). I sintomi correlati alla vista più comuni hanno incluso visione annebbiata (20%) e compromissione visiva (11%).

Negli studi clinici con crizotinib, 41 pazienti con ALCL positivo per ALK o IMT positivo per ALK, il disturbo della visione è stato riportato in 25 pazienti (61%). Di questi pazienti pediatrici che hanno manifestato disturbi della visione, un paziente con IMT ha manifestato un disturbo del nervo ottico miopico di Grado 3, presente al Grado 1 al basale. I sintomi correlati alla vista più comuni hanno incluso visione annebbiata (24%), compromissione visiva (20%), fotopsia (17%) e mosche volanti nel vitreo (15%). Tutti erano di Grado 1 o 2.

Effetti sul sistema nervoso

Pazienti adulti con NSCLC

È stata segnalata neuropatia per tutte le cause, come definita nella Tabella 9, in 435 (25%) dei 1.722 pazienti adulti con NSCLC in stadio avanzato positivo per ALK o ROS1 trattati con crizotinib. In questi studi, è stata segnalata molto spesso anche disgeusia, principalmente di Grado 1 di severità.

Pazienti pediatrici

Negli studi clinici con crizotinib in 110 pazienti pediatrici con vari tipi di tumore, neuropatia e disgeusia sono state riportate rispettivamente nel 26% e nel 9% dei pazienti.

Cisti renale

Nei pazienti che sviluppano cisti renali devono essere considerati il monitoraggio periodico con la diagnostica per immagini e l'esame delle urine.

Pazienti adulti con NSCLC

Cisti renali complesse per tutte le cause sono state riscontrate in 52 (3%) su 1.722 pazienti adulti con NSCLC in stadio avanzato positivo per ALK o per ROS1 trattato con crizotinib. In alcuni pazienti è stata osservata invasione cistica locale oltre il rene.

Pazienti pediatrici

Negli studi clinici con crizotinib in 110 pazienti pediatrici con vari tipi di tumore, non è stata riportata cisti renale.

Neutropenia e leucopenia

La conta ematica completa, con conta differenziale dei globuli bianchi, deve essere monitorata come clinicamente indicato, e i test devono essere anche più frequenti se si osservano alterazioni di Grado 3 o 4 oppure se si manifestano febbre o infezioni. Per i pazienti che sviluppano alterazioni ematologiche degli esami di laboratorio, vedere paragrafo 4.2.

Pazienti adulti con NSCLC

Negli studi clinici in pazienti adulti con NSCLC positivo per ALK o per ROS1 in stadio avanzato (N=1.722), una neutropenia di Grado 3 o 4 è stata osservata in 212 pazienti (12%) trattati con crizotinib. Il tempo mediano all'insorgenza di neutropenia di qualunque grado è stato di 89 giorni. La neutropenia era associata a una riduzione della dose o a una interruzione permanente del trattamento rispettivamente per il 3% e per < 1% dei pazienti. Meno dello 0,5% dei pazienti ha riportato neutropenia febbrile negli studi clinici con crizotinib.

Negli studi in pazienti adulti con NSCLC positivo per ALK o per ROS1 in stadio avanzato (N=1.722), una leucopenia di Grado 3 o 4 è stata osservata in 48 pazienti (3%) trattati con crizotinib. Il tempo mediano all'insorgenza di leucopenia di qualunque grado è stato 85 giorni. La leucopenia è stata associata ad una riduzione della dose in < 0,5% dei pazienti e nessun paziente ha interrotto definitivamente il trattamento con crizotinib in presenza di leucopenia.

Negli studi clinici di crizotinib su pazienti adulti con NSCLC positivo per ALK o per ROS1 in stadio avanzato, riduzioni di leucociti e dei neutrofili di Grado 3 o 4 sono state osservate, a frequenze rispettivamente del 4% e del 13%.

Pazienti pediatrici

Negli studi clinici con crizotinib su 110 pazienti pediatrici con vari tipi di tumore, nel 71% dei pazienti è stata riportata neutropenia, inclusa neutropenia di Grado 3 o 4 in 58 pazienti (53%). La neutropenia febbrile è stata manifestata da 4 pazienti (3,6%). La leucopenia è stata segnalata nel 63% dei pazienti, inclusa leucopenia di Grado 3 o 4 osservata in 18 pazienti (16%).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio devono essere adottate le misure generali di supporto. Non c'è un antidoto specifico per il sovradosaggio con XALKORI.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici, inibitori delle protein-chinasi; codice ATC: L01ED01.

Meccanismo d'azione

Crizotinib è una piccola molecola che inibisce selettivamente il recettore tirosin-chinasi (RTK) di ALK e delle sue varianti oncogeniche (es., prodotti di fusione di ALK e mutazioni selezionate di ALK). Crizotinib è anche un inibitore del recettore tirosin-chinasi di *Hepatocyte Growth Factor Receptor* (HGFR, c-Met), del ROS1 (c-ros) e del *Recepteur d'Origine Nantais* (RON) RKT. Crizotinib ha mostrato un'inibizione concentrazione-dipendente dell'attività chinasi di ALK, ROS1 e c-Met nei saggi biochimici e ha inibito la fosforilazione e modulato i fenotipi chinasi-dipendenti nei saggi condotti su cellule. Crizotinib ha dimostrato un'attività inibitoria potente e selettiva sulla crescita e ha indotto apoptosi nelle linee cellulari tumorali che mostravano prodotti di fusione di ALK (tra i quali proteina 4 associata al microtubulo di echinodermi [EML4] -ALK e nucleofosmina [NPM] -ALK), varianti di fusione ROS1 o che mostravano amplificazione dei geni *ALK* o *MET*. Crizotinib ha mostrato un'efficacia antitumorale, inclusa una marcata attività antitumorale citoriduttrice, nei topi xeno-trapiantati con tumori che esprimevano proteine di fusione ALK. L'efficacia antitumorale di crizotinib è stata dose-dipendente e correlata all'inibizione farmacodinamica della fosforilazione delle proteine di fusione di ALK (tra le quali EML4-ALK e NPM-ALK) nei tumori *in vivo*. Crizotinib ha inoltre dimostrato una marcata attività antitumorale in studi su topi xeno-trapiantati, in cui i tumori sono stati generati utilizzando un pannello di linee cellulari NIH-3T3 ideate per esprimere le principali fusioni ROS1 identificate nei tumori umani. L'efficacia antitumorale di crizotinib era dose-dipendente e ha mostrato una correlazione con l'inibizione della fosforilazione di ROS1 *in vivo*. Studi *in vitro* condotti in 2 linee cellulari derivate da ALCL (SU-DHL-1 e Karpas-299, entrambe contenenti NPM-ALK) hanno mostrato che crizotinib è stato in grado di indurre l'apoptosi e, nelle cellule Karpas-299, crizotinib ha inibito la proliferazione e la segnalazione mediata da ALK a dosi clinicamente ottenibili. Dati *in vivo* ottenuti in un modello Karpas-299 hanno mostrato una regressione completa del tumore alla dose di 100 mg/kg una volta al giorno.

Studi clinici

NSCLC in stadio avanzato positivo per ALK non precedentemente trattato – Studio 1014 di Fase III randomizzato

L'efficacia e la sicurezza di crizotinib per il trattamento di pazienti con NSCLC metastatico positivo per ALK, che non avevano ricevuto un trattamento sistemico precedente per la malattia in stadio avanzato, sono state dimostrate nello Studio 1014 condotto a livello mondiale, randomizzato, in aperto.

La popolazione totale inclusa nell'analisi includeva 343 pazienti con NSCLC positivo per ALK in stadio avanzato, identificato mediante ibridazione in situ fluorescente (FISH, *Fluorescence In Situ Hybridization*), prima della randomizzazione: 172 pazienti sono stati randomizzati a crizotinib e 171 pazienti sono stati randomizzati alla chemioterapia (pemetrexed + carboplatino o cisplatino; fino a 6 cicli di trattamento). Le caratteristiche demografiche e della malattia relative alla popolazione complessiva in studio erano: 62% donne, età mediana 53 anni, performance status secondo l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), al basale, di 0 o 1 (95%), 51% bianchi e 46% asiatici, 4% fumatori, 32% ex fumatori e 64% non fumatori. Le caratteristiche della malattia della popolazione complessiva in studio erano: malattia metastatica nel 98% dei pazienti, il 92% dei tumori era classificato, all'esame istologico, come adenocarcinoma e il 27% dei pazienti aveva metastasi cerebrali.

I pazienti potevano continuare il trattamento con crizotinib oltre il tempo di progressione della malattia definita secondo i criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi (*Response Evaluation Criteria*

in *Solid Tumours*, RECIST) a discrezione dello sperimentatore, se il paziente presentava ancora beneficio clinico. Sessantacinque pazienti (73%) degli 89 trattati con crizotinib e 11 pazienti (8,3%) dei 132 trattati con chemioterapia hanno continuato il trattamento per almeno 3 settimane dopo la progressione obiettiva della malattia. I pazienti randomizzati alla chemioterapia potevano passare al trattamento con crizotinib in seguito alla progressione della malattia definita dai criteri RECIST, confermata da una revisione radiologica indipendente (*independent radiology review*, IRR). Centoquarantaquattro (84%) pazienti nel braccio con chemioterapia hanno ricevuto il trattamento successivo con crizotinib.

In base alla valutazione IRR, crizotinib ha prolungato in maniera significativa la sopravvivenza libera da progressione (*Progression-Free Survival*, PFS), obiettivo primario dello studio, rispetto alla chemioterapia. Il beneficio di crizotinib in PFS è stato consistente nei vari sottogruppi definiti in base alle caratteristiche dei pazienti al basale, quali età, sesso, razza, categoria di fumatore, tempo dalla diagnosi, performance status secondo l'ECOG e presenza di metastasi cerebrali. È stato rilevato un miglioramento numerico nella sopravvivenza globale (*overall survival*, OS) nei pazienti trattati con crizotinib, sebbene questo miglioramento non fosse statisticamente significativo. I dati di efficacia dallo Studio 1014 di Fase III randomizzato sono riassunti nella Tabella 11 e le curve di Kaplan-Meier per la PFS e per la OS sono riportate, rispettivamente, nelle Figure 1 e 2.

Tabella 11. Risultati di efficacia dello Studio 1014 di Fase III randomizzato (popolazione totale in studio), in pazienti con NSCLC positivo per ALK in stadio avanzato non pre-trattati*

Parametro di risposta	Crizotinib N=172	Chemioterapia N=171
Sopravvivenza libera da progressione (in base all'IRR)		
Numero con evento, n (%)	100 (58%)	137 (80%)
PFS mediana in mesi (95% IC)	10,9 (8,3; 13,9)	7,0 ^a (6,8; 8,2)
HR (95% IC) ^b	0,45 (0,35; 0,60)	
p-value ^c	< 0,0001	
Sopravvivenza globale^d		
Numero di decessi, n (%)	71 (41%)	81 (47%)
OS mediana in mesi (95% IC)	NR (45,8, NR)	47,5 (32,2, NR)
HR (95% IC) ^b	0,76 (0,55; 1,05)	
p-value ^c	0,0489	
Probabilità di sopravvivenza a 12 mesi, ^d % (95% IC)	83,5 (77,0; 88,3)	78,4 (71,3; 83,9)
Probabilità di sopravvivenza a 18 mesi, ^d % (95% IC)	71,5 (64,0; 77,7)	66,6 (58,8; 73,2)
Probabilità di sopravvivenza a 48 mesi, ^d % (95% IC)	56,6 (48,3; 64,1)	49,1 (40,5; 57,1)
Tasso di risposta obiettiva (in base all'IRR)		
Tasso di risposta obiettiva % (95% IC)	74% (67; 81)	45% ^e (37; 53)
p-value ^f	< 0,0001	
Durata della risposta		
Mesi ^g (95% IC)	11,3 (8,1; 13,8)	5,3 (4,1; 5,8)

Abbreviazioni: IC=intervallo di confidenza; HR=hazard ratio; IRR=independent radiology review (revisione radiologica indipendente); N/n=numero di pazienti; NR=non raggiunta; PFS=progression-free survival (sopravvivenza libera da progressione); ORR=objective response rate (tasso di risposta obiettiva); OS=overall survival (sopravvivenza globale).

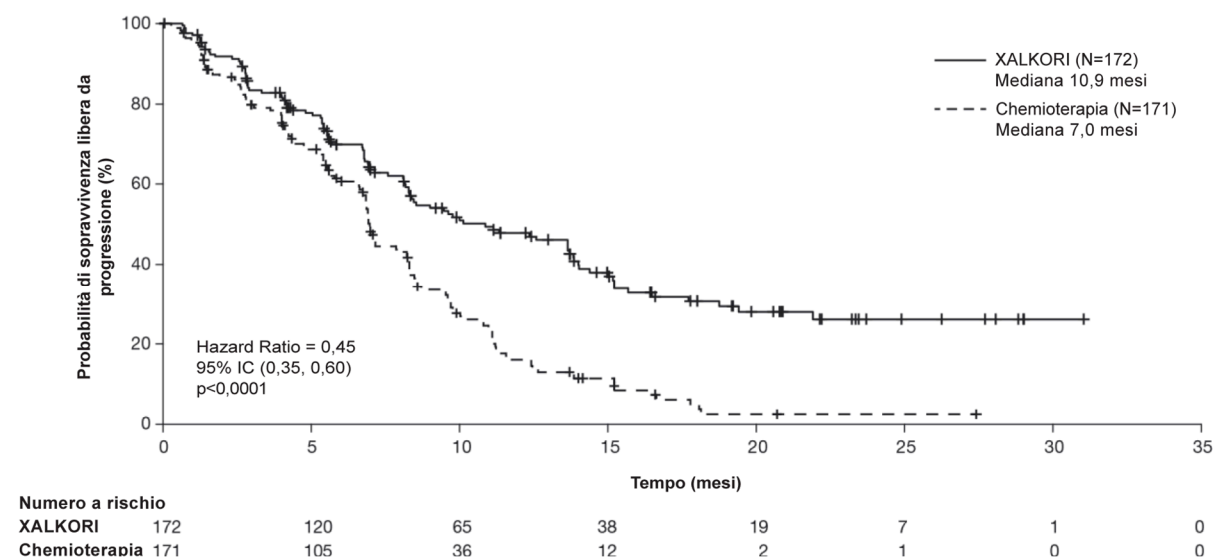
*PFS, Tasso di risposta obiettiva e Durata della risposta si basano sulla data di cut-off dei dati del 30 novembre 2013; la OS si basa sulla data dell'ultima visita dell'ultimo paziente del 30 novembre 2016 e si basa su un follow-up mediano di circa 46 mesi.

a. I tempi mediani della PFS sono stati 6,9 mesi (95% IC: 6,6; 8,3) per pemetrexed/cisplatino (HR=0,49; p-value < 0,0001 per crizotinib, rispetto a pemetrexed/cisplatino) e 7,0 mesi (95% IC: 5,9; 8,3) per pemetrexed/carboplatino (HR=0,45; p-value < 0,0001 per crizotinib rispetto a pemetrexed/carboplatino).

b. In base all'analisi stratificata dei rischi proporzionali di Cox.

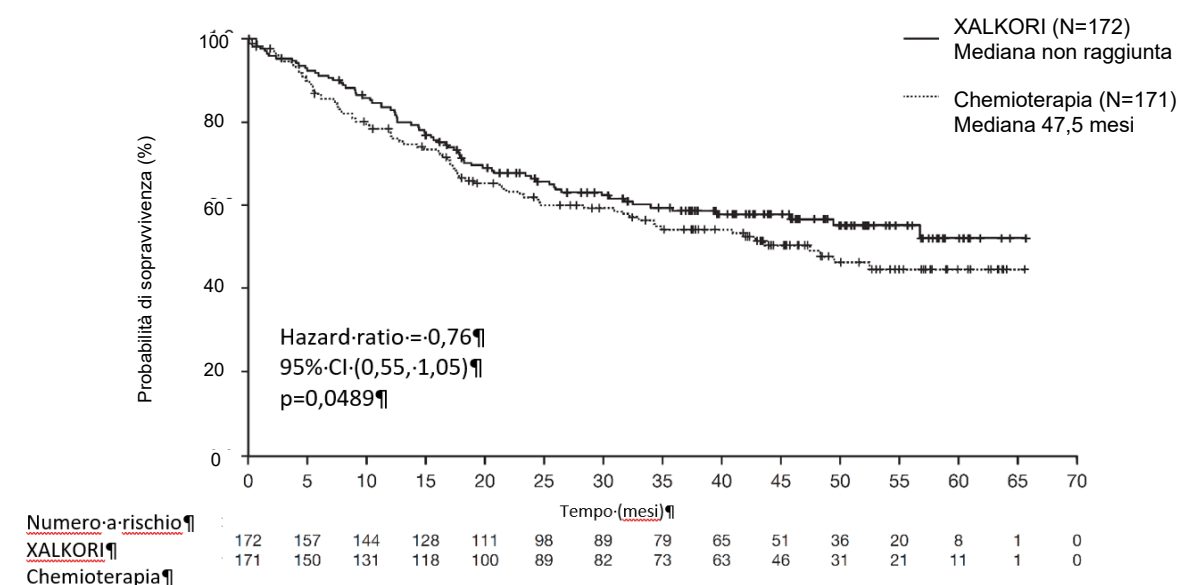
- c. In base al *log-rank* test stratificato (a una coda).
- d. Aggiornato in base all'analisi della OS finale. L'analisi della OS non è stata aggiustata per gli effetti potenzialmente confondenti del crossover (144 [84%] pazienti nel braccio di chemioterapia hanno ricevuto un successivo trattamento con crizotinib).
- e. L'ORR è stato 47% (95% IC: 37; 58) per pemetrexed/cisplatino (p-value < 0,0001 rispetto a crizotinib) e 44% (95% IC: 32; 55) per pemetrexed/carboplatino (p-value < 0,0001 rispetto a crizotinib).
- f. In base al test di Cochran-Mantel-Haenszel stratificato (a 2 code).
- g. Stimato utilizzando il metodo Kaplan-Meier.

Figura 1. Curve di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione (in base all'IRR) per braccio di trattamento nello Studio 1014 di Fase III randomizzato (popolazione totale in studio), in pazienti con NSCLC positivo per ALK in stadio avanzato non pre-trattati



Abbreviazioni: IC=intervallo di confidenza; N=numero di pazienti; p=p-value.

Figura 2. Curve di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale per braccio di trattamento nello Studio 1014 di Fase III randomizzato (popolazione totale in studio), in pazienti con NSCLC positivo per ALK in stadio avanzato non pre-trattati



Abbreviazioni: IC=intervallo di confidenza; N=numero di pazienti; p=p-value.

Per i pazienti con metastasi cerebrali precedentemente trattate al basale, il tempo mediano a progressione intracranica (IC-TTP) è stato 15,7 mesi nel braccio crizotinib (N=39) e 12,5 mesi nel braccio con chemioterapia (N=40) (HR=0,45 [95% IC: 0,19; 1,07]; p-value a una coda=0,0315). Per i pazienti senza metastasi cerebrali al basale, l'IC-TTP mediano non è stato raggiunto né nel braccio crizotinib (N=132) né in quello con chemioterapia (N=131) (HR=0,69 [95% IC: 0,33; 1,45]; p-value a una coda=0,1617).

Informazioni relative ai sintomi riferiti dal paziente e alla QOL globale sono state raccolte usando l'EORTC QLQ-C30 e il suo modulo per il carcinoma polmonare (EORTC QLQ-LC13). In totale 166 pazienti nel braccio con crizotinib e 163 pazienti nel braccio con chemioterapia avevano completato i questionari EORTC QLQ-C30 e LC13 al basale e ad almeno 1 visita successiva. Un miglioramento significativamente maggiore nella QOL globale è stato osservato nel braccio con crizotinib rispetto al braccio con chemioterapia (differenza complessiva nella variazione dai punteggi al basale di 13,8; p-value < 0,0001).

Il tempo al peggioramento (*Time to Deterioration*, TTD) era stato predefinito come il verificarsi per la prima volta di un aumento ≥ 10 punti rispetto al basale nei punteggi dei sintomi di dolore al torace, tosse o dispnea, valutati con l'EORTC QLQ-LC13.

Crizotinib ha determinato benefici nei sintomi prolungando il tempo al peggioramento (TDD) in maniera significativa rispetto alla chemioterapia (mediana 2,1 mesi rispetto a 0,5 mesi; HR=0,59; 95% IC: 0,45, 0,77; p-value a due code log-rank di Hochberg aggiustato =0,0005).

NSCLC in stadio avanzato positivo per ALK precedentemente trattato- Studio 1007 di Fase III randomizzato

L'efficacia e la sicurezza di crizotinib per il trattamento di pazienti con NSCLC metastatico positivo per ALK, che avevano ricevuto un trattamento sistemico precedente per la malattia avanzata, sono state dimostrate nello Studio 1007 condotto a livello mondiale, randomizzato, in aperto.

La popolazione totale inclusa nell'analisi includeva 347 pazienti con NSCLC in stadio avanzato positivo per ALK identificato mediante FISH prima della randomizzazione. Centosettantatre (173) pazienti sono stati randomizzati a crizotinib e 174 pazienti sono stati randomizzati alla chemioterapia (pemetrexed o docetaxel). Le caratteristiche demografiche e della malattia della popolazione complessiva in studio erano: 56% donne, età mediana 50 anni, performance status secondo i criteri ECOG al basale di 0 (39%) o 1 (52%), 52% bianchi e 45% asiatici; 4% fumatori, 33% ex fumatori e 63% non fumatori, 93% malattia metastatica, e il 93% dei tumori è stato classificato come adenocarcinoma all'esame istologico.

I pazienti potevano continuare il trattamento assegnato oltre il tempo della progressione di malattia secondo i criteri RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*), a discrezione dello sperimentatore, se si riteneva che il paziente mostrasse beneficio clinico. Cinquantotto (58) degli 84 pazienti (69%) trattati con crizotinib e 17 dei 119 pazienti (14%) trattati con chemioterapia hanno continuato il trattamento per almeno 3 settimane dopo la progressione obiettiva della malattia. I pazienti randomizzati alla chemioterapia potevano passare al trattamento con crizotinib, in seguito a progressione della malattia definita secondo i criteri RECIST, confermata dall'IRR.

Crizotinib ha prolungato significativamente la PFS, obiettivo primario dello studio, rispetto alla chemioterapia in base all'IRR. Il beneficio di crizotinib per la PFS è stato coerente in tutti i sottogruppi, in base alle caratteristiche dei pazienti al basale, quali età, sesso, etnia, classe di fumatore, tempo dalla diagnosi, performance status secondo l'ECOG, presenza di metastasi cerebrali e precedente terapia con EGFR TKI.

I dati di efficacia dello Studio 1007 sono sintetizzati nella Tabella 12, e le curve di Kaplan-Meier per la PFS e per l'OS sono riportate, rispettivamente, nelle Figure 3 e 4.

Tabella 12. Risultati di efficacia dello Studio 1007 di Fase III randomizzato (popolazione totale in studio) in pazienti con NSCLC positivo per ALK in stadio avanzato precedentemente trattati*

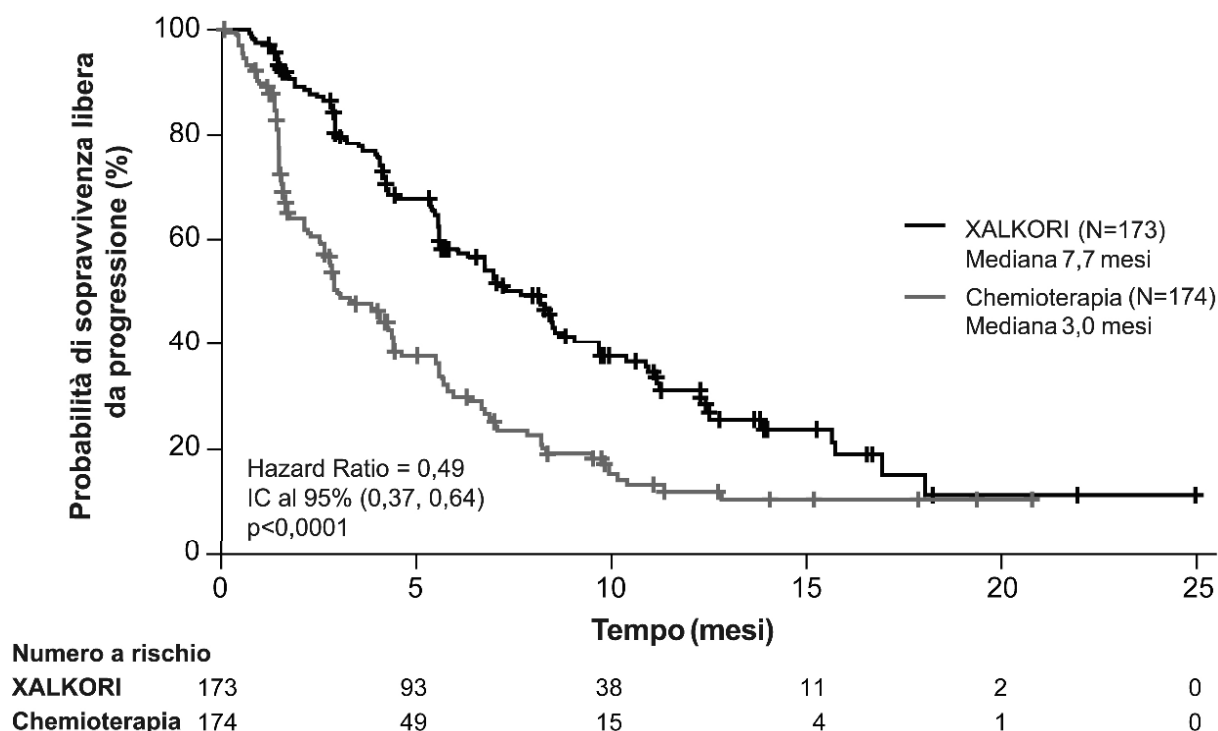
In studio/In studio con ASCEC positivo per ALK in studio avanzato precedentemente trattato		
Parametro di risposta	Crizotinib N=173	Chemioterapia N=174
Sopravvivenza libera da progressione (in base all'IRR)		
Numero con evento, n (%)	100 (58%)	127 (73%)
Tipo di evento, n (%)		
Malattia progressiva	84 (49%)	119 (68%)
Morte senza progressione obiettiva	16 (9%)	8 (5%)
PFS mediana in mesi (95% IC)	7,7 (6,0; 8,8)	3,0 ^a (2,6; 4,3)
HR (95% IC) ^b	0,49 (0,37; 0,64)	
p-value ^c	< 0,0001	
Sopravvivenza globale^d		
Numero di decessi, n (%)	116 (67%)	126 (72%)
OS mediana in mesi (95% IC)	21,7 (18,9; 30,5)	21,9 (16,8; 26,0)
HR (95% IC) ^b	0,85 (0,66; 1,10)	
p-value ^c	0,1145	
Probabilità di sopravvivenza a 6 mesi, ^e % (95% IC)	86,6 (80,5; 90,9)	83,8 (77,4; 88,5)
Probabilità di sopravvivenza a 1 anno, ^e % (95% IC)	70,4 (62,9; 76,7)	66,7 (59,1; 73,2)
Tasso di risposta obiettiva (in base all'IRR)		
Tasso di risposta obiettiva % (95% IC)	65% (58; 72)	20% ^f (14; 26)
p-value ^g	< 0,0001	
Durata della risposta		
Mediana ^e , mesi (95% IC)	7,4 (6,1; 9,7)	5,6 (3,4; 8,3)

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; HR = Hazard Ratio; IRR= independent radiology review (revisione radiologica indipendente); N/n=numero di pazienti; PFS=progression-free survival (sopravvivenza libera da progressione); ORR=objective response rate (tasso di risposta obiettiva); OS=overall survival (sopravvivenza globale)

* PFS, tasso di risposta obiettiva e durata della risposta si basano sui dati alla data di cut-off del 30 marzo 2012; l'OS si basa sui dati alla data di cut-off del 31 agosto 2015.

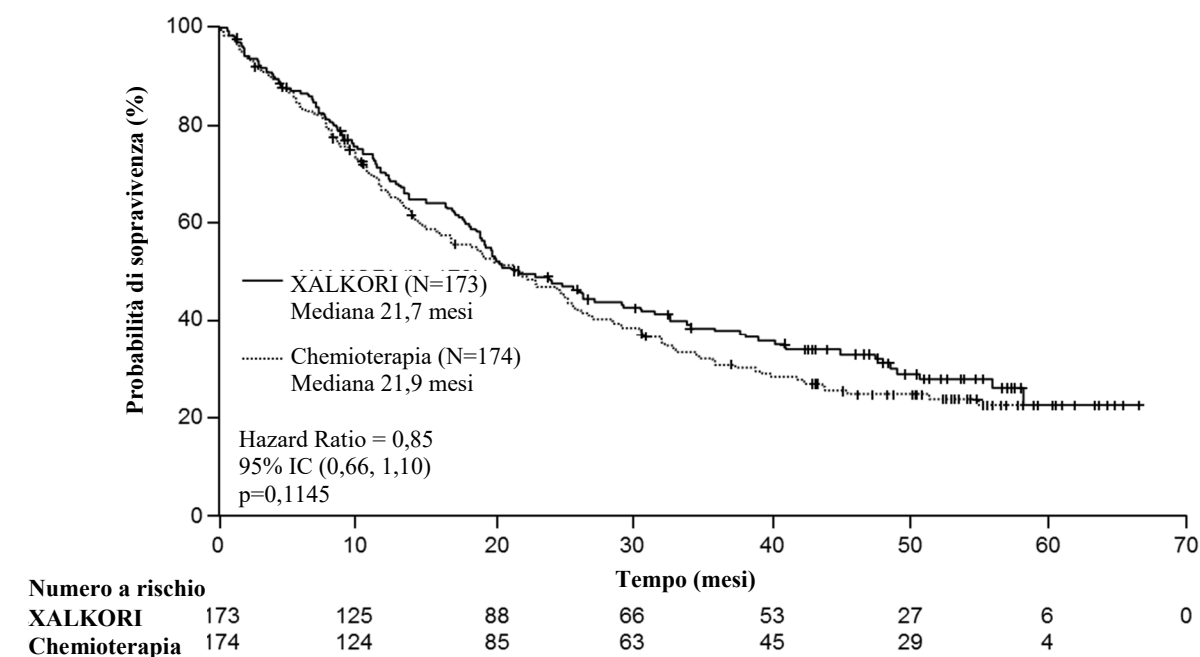
- I tempi della PFS mediana sono stati di 4,2 mesi (95% IC: 2,8; 5,7) per pemetrexed (HR=0,59; p-value=0,0004 per crizotinib rispetto a pemetrexed) e di 2,6 mesi (95% IC: 1,6; 4,0) per docetaxel (HR=0,30; p-value < 0,0001 per crizotinib rispetto a docetaxel).
- In base all'analisi stratificata dei rischi proporzionali di Cox.
- In base al *log-rank* test stratificato (a una coda).
- Dato aggiornato in base all'analisi finale di OS. L'analisi finale di OS non è stata aggiustata per gli effetti potenzialmente confondenti del crossover (154 [89%] pazienti hanno ricevuto trattamento successivo con crizotinib).
- Stimata utilizzando il metodo Kaplan-Meier.
- L'ORR era 29% (95% IC: 21, 39) per pemetrexed (p-value< 0,0001 rispetto a crizotinib) e 7% (95% IC: 2, 16) per docetaxel (p-value< 0,0001 rispetto a crizotinib).
- In base al test *Cochran-Mantel-Haenszel* stratificato (a due code).

Figura 3. Curve di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione (in base all'IRR), per braccio di trattamento, nello Studio 1007 di Fase III randomizzato (popolazione totale in studio), in pazienti con NSCLC positivo per ALK in stadio avanzato precedentemente trattati



Abbreviazioni: IC=intervallo di confidenza; N=numero di pazienti; p=p-value.

Figura 4. Curve di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale per braccio di trattamento, nello Studio 1007 di Fase III randomizzato (popolazione totale in studio), in pazienti con NSCLC positivo per ALK in stadio avanzato precedentemente trattati



Abbreviazioni: IC=intervallo di confidenza; N=numero di pazienti; p=p-value.

Pazienti con metastasi cerebrali asintomatiche precedentemente trattate o non trattate sono stati arruolati nello Studio 1007 di Fase III randomizzato, 52 trattati con crizotinib e 57 trattati con chemioterapia. Il tasso di controllo della malattia intracranica (Intracranial Disease Control Rate, IC-DCR) a 12 settimane era 65% e 46% per i pazienti trattati rispettivamente con crizotinib e con la chemioterapia.

Le informazioni relative ai sintomi riferiti dai pazienti e la QOL globale sono state raccolte utilizzando l'EORTC QLQ-C30 e il suo modulo per il carcinoma polmonare (EORTC QLQ-LC13) al basale (Giorno 1 Ciclo 1) e al Giorno 1 di ciascun ciclo di trattamento successivo.

Centosessantadue (162) pazienti in totale nel braccio con crizotinib e 151 pazienti in totale nel braccio con chemioterapia avevano completato i questionari EORTC QLQ-C30 e LC-13 al basale e ad almeno 1 visita post-basale.

Crizotinib ha determinato un miglioramento dei sintomi, prolungando in maniera significativa il tempo al peggioramento (mediana 4,5 mesi rispetto a 1,4 mesi) nei pazienti che hanno riferito sintomi di dolore al torace, dispnea o tosse, rispetto alla chemioterapia (HR 0,50; 95% IC: 0,37; 0,66; p-value a due code log-rank di Hochberg aggiustato < 0,0001).

Crizotinib ha mostrato un miglioramento dal basale significativamente maggiore rispetto alla chemioterapia per quanto riguarda alopecia (Cicli da 2 a 15; p-value < 0,05), tosse (Cicli da 2 a 20; p-value < 0,0001), dispnea (Cicli da 2 a 20; p-value < 0,0001), emottisi (Cicli da 2 a 20; p-value < 0,05), dolore al braccio o alla spalla (Cicli da 2 a 20; p-value < 0,0001), dolore al torace (Cicli da 2 a 20; p-value < 0,0001) e dolore in altre parti (Cicli da 2 a 20; p-value < 0,05). Crizotinib ha portato a un peggioramento dal basale significativamente inferiore rispetto alla chemioterapia, per quanto riguarda neuropatia periferica (Cicli da 6 a 20; p-value < 0,05), disfagia (Cicli da 5 a 11; p-value < 0,05) e bocca dolorante (Cicli da 2 a 20; p-value < 0,05).

Crizotinib ha dimostrato complessivamente benefici nella qualità di vita globale, con un miglioramento significativamente maggiore dal basale osservato nel braccio con crizotinib rispetto al braccio con chemioterapia (Cicli da 2 a 20; p-value < 0,05).

Studi a braccio singolo nel NSCLC positivo per ALK in stadio avanzato

L'uso di crizotinib in monoterapia per il trattamento del NSCLC positivo per ALK in stadio avanzato è stato analizzato in 2 studi multinazionali, a braccio singolo (Studi 1001 e 1005). Dei pazienti arruolati in questi studi, quelli di seguito descritti avevano precedentemente assunto terapia sistemica per malattia localmente avanzata o metastatica. L'endpoint primario di efficacia in entrambi gli studi era il tasso di risposta obiettiva (ORR) secondo i criteri RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*).

Alla data di *cut-off*, nello Studio 1001 erano stati arruolati per le analisi di PFS e ORR 149 pazienti in totale con NSCLC positivo per ALK in stadio avanzato, compresi 125 pazienti pretrattati con NSCLC positivo per ALK in stadio avanzato. Le caratteristiche demografiche e della malattia erano: 50% donne, età mediana 51 anni, performance status secondo l'ECOG al basale di 0 (32%) o 1 (55%), 61% bianchi e 30% asiatici; meno dell'1% erano fumatori, 27 % ex fumatori e 72% non fumatori, 94% malattia metastatica e il 98% dei tumori è stato classificato come adenocarcinoma all'esame istologico. La durata mediana del trattamento è stata di 42 settimane.

Novecentotrentaquattro (934) pazienti in totale con NSCLC positivo per ALK in stadio avanzato erano stati trattati con crizotinib nello Studio 1005 al momento del *cut-off* dei dati per le analisi di PFS e ORR. Le caratteristiche demografiche e della malattia erano: 57% donne, età mediana 53 anni, performance status secondo l'ECOG al basale di 0/1 (82%) o 2/3 (18%), 52% bianchi e 44% asiatici, 4% fumatori, 30% ex fumatori e 66% non fumatori, 92% malattia metastatica e il 94% dei tumori è stato classificato come adenocarcinoma all'esame istologico. La durata mediana del trattamento per questi pazienti è stata di 23 settimane. I pazienti hanno potuto continuare il trattamento assegnato oltre il tempo della progressione definita in base ai criteri RECIST, a discrezione dello sperimentatore. Settantasette (77) pazienti su 106 (73%) hanno continuato il trattamento con crizotinib per almeno 3 settimane dopo la progressione obiettiva della malattia.

Nella Tabella 13 sono riportati i principali dati di efficacia degli Studi 1001 e 1005.

Tabella 13. Risultati di efficacia degli Studi 1001 e 1005 in pazienti con NSCL ALK-positivo in stadio avanzato

Parametro di efficacia	Studio 1001 (N=125) ^a	Studio 1005 (N=765 ^a)
Tasso di risposta obiettiva ^b [% (IC 95%)]	60 (51; 69)	48 (44; 51)
Tempo di risposta del tumore [mediana (<i>range</i>)], settimane	7,9 (2,1; 39,6)	6,1 (3; 49)
Durata della risposta ^c [mediana (IC 95%)], settimane	48,1 (35,7; 64,1)	47,3 (36; 54)
Sopravvivenza libera da progressione ^c [mediana (IC 95%)], mesi	9,2 (7,3; 12,7)	7,8 (6,9; 9,5) ^d
	N=154^e	N=905^e
Numero di decessi, n (%)	83 (54%)	504 (56%)
Sopravvivenza globale ^e [mediana (IC 95%)], mesi	28,9 (21,1; 40,1)	21,5 (19,3; 23,6)

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; N/n = numero di pazienti; PFS = sopravvivenza libera da progressione.

- a) Alle date di cut-off dei dati: 01 giugno 2011 (Studio 1001) e 15 febbraio 2012 (Studio 1005).
- b) Non è stato possibile valutare per la risposta 3 pazienti nello Studio 1001 e 42 pazienti nello Studio 1005.
- c) Stimata mediante metodo Kaplan-Meier
- d) I dati per la PFS dello Studio 1005 comprendevano 807 pazienti nella popolazione dell'analisi di sicurezza che erano stati identificati con l'analisi FISH (data di cut-off dei dati 15 febbraio 2012).
- e) Alla data di cutoff dei dati 30 novembre 2013

NSCLC ROS1-positivo in stadio avanzato

L'uso di crizotinib in monoterapia per il trattamento del NSCLC positivo per ROS1 in stadio avanzato è stato analizzato nello Studio 1001 multicentrico, multinazionale, a braccio singolo. Al momento del cut-off dei dati, nello studio erano arruolati in totale 53 pazienti con NSCLC positivo per ROS1 in stadio avanzato, tra cui 46 pazienti con NSCLC positivo per ROS1 in stadio avanzato precedentemente trattato, e un numero limitato di pazienti (N=7) non sottoposti ad alcun trattamento sistemico precedente. L'*endpoint* primario di efficacia era l'ORR secondo i criteri RECIST. Gli *endpoint* secondari comprendevano il tempo alla risposta del tumore (*Time to Response*, TTR), la durata della risposta (*Duration of Response*, DoR), PFS e OS. I pazienti hanno assunto crizotinib 250 mg per via orale due volte al giorno.

Le caratteristiche demografiche erano: 57% donne, età mediana 55 anni, performance status secondo l'ECOG al basale di 0 o 1 (98%) o 2 (2%); 57% bianchi e 40% asiatici; 25% ex fumatori e 75% non fumatori. Le caratteristiche della malattia erano: 94% malattia metastatica, 96% adenocarcinoma all'esame istologico e 13% non precedente terapia sistemica per la malattia metastatica.

Nello Studio 1001, i pazienti dovevano essere affetti da NSCLC positivo per ROS1 in stadio avanzato prima di entrare nello studio clinico. Nella maggior parte dei pazienti, il NSCLC positivo per ROS1 è stato identificato mediante FISH. La durata mediana del trattamento è stata di 22,4 mesi (IC 95%: 15,0; 35,9). Sono state rilevate 6 risposte complete e 32 risposte parziali con un ORR del 72% (IC 95%: 58%, 83%). La DR mediana è stata di 24,7 mesi (IC 95%: 15,2; 45,3). Il 50% delle risposte tumorali obiettive è stato raggiunto durante le prime 8 settimane di trattamento. La PFS mediana al momento del cut-off dei dati era di 19,3 mesi (IC 95%: 15,2; 39,1). La OS mediana al momento del cut-off dei dati era di 51,4 mesi (IC 95%: 29,3, NR).

Nella Tabella 14 sono riportati i dati di efficacia dei pazienti con NSCLC positivo per ROS1 in stadio avanzato dello Studio 1001.

Tabella 14. Risultati di efficacia dello Studio 1001 in pazienti con NSCLC ROS1-positivo in stadio avanzato

Parametro di efficacia	Studio 1001 N=53 ^a
Tasso di risposta obiettiva [% (IC 95%)]	72 (58; 83)
Tempo alla risposta del tumore [mediana (<i>range</i>)], settimane	8 (4; 104)
Durata della risposta ^b [mediana (IC 95%)], mesi	24,7 (15,2; 45,3)
Sopravvivenza libera da progressione ^b [mediana (IC 95%)], mesi	19,3 (15,2; 39,1)
OS ^b [mediana (IC 95%)] mesi	51,4 (29,3, NR)

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; N = numero di pazienti; NR = non raggiunto; OS = sopravvivenza globale. La OS si basa su un follow-up mediano di circa 63 mesi.

a. Alla data di cut-off dei dati: 30 giugno 2018.

b. Stimata mediante metodo Kaplan-Meier.

Istologia non-adenocarcinoma

Ventuno pazienti non trattati precedentemente e 12 pazienti pretrattati con NSCLC ALK-positivo in stadio avanzato ad istologia non adenocarcinoma sono stati arruolati rispettivamente negli Studi 1014 e 1007 di fase III randomizzati. I sottogruppi in questi studi erano troppo piccoli per poter trarre conclusioni affidabili. Da notare che nessun paziente con istologia SCC è stato randomizzato nel braccio con crizotinib nello Studio 1007 e nessun paziente con SCC è stato arruolato nello Studio 1014 a causa dell'uso del regime contenente pemetrexed utilizzato come confronto.

Dallo Studio 1005 sono emerse informazioni relative a 45 pazienti valutabili per la risposta affetti da NSCLC ad istologia non-adenocarcinoma precedentemente trattati (inclusi 22 pazienti con SCC). Una risposta parziale è stata osservata in 20 dei 45 pazienti con NSCLC ad istologia non-adenocarcinoma con ORR del 44%, e in 9 dei 22 pazienti con NSCLC SCC con ORR del 41%, entrambi i tassi inferiori all'ORR osservato nello Studio 1005 (54%) per tutti i pazienti.

Ri-trattamento con crizotinib

Non sono disponibili dati di sicurezza e di efficacia sul ritrattamento con crizotinib di pazienti che hanno ricevuto crizotinib in linee precedenti di terapia.

Anziani

Nello Studio 1014 di Fase III, randomizzato, 22 (13%) dei 171 pazienti con NSCLC positivo per ALK trattati con crizotinib e 26 (24%) dei 109 pazienti positivi per ALK, che avevano ricevuto crizotinib dopo crossover dal braccio con chemioterapia, avevano un'età ≥ 65 anni. Di 172 pazienti positivi per ALK trattati con crizotinib nello Studio 1007 di Fase III randomizzato, 27 (16%) avevano un'età ≥ 65 anni. Di 154 e 1.063 pazienti con NSCLC positivo per ALK negli studi a braccio singolo 1001 e 1005, rispettivamente 22 (14%) e 173 (16%) avevano un'età ≥ 65 anni. Nei pazienti con NSCLC positivo per ALK, la frequenza delle reazioni avverse era in generale simile per i pazienti di età < 65 anni e per i pazienti ≥ 65 anni, con l'eccezione di edema e stipsi, che sono stati segnalati con maggiore frequenza (differenza $\geq 15\%$) nello Studio 1014 tra i pazienti trattati con crizotinib ≥ 65 anni di età. Nessun paziente nel braccio con crizotinib degli Studi di Fase III randomizzati 1007 e 1014 e dello studio 1005 a braccio singolo aveva un'età > 85 anni. Nello Studio 1001 a braccio singolo, 1 dei 154 pazienti positivi per ALK era di età > 85 anni (vedere anche paragrafo 4.2 e 5.2). Dei 53 pazienti con NSCLC positivo per ROS1 nello Studio 1001 a braccio singolo, 15 (28%) avevano un'età ≥ 65 anni. Nello Studio 1001 non erano presenti pazienti positivi per ROS1 di età > 85 anni.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di crizotinib sono state stabilite in pazienti pediatrici da 3 a < 18 anni di età con ALCL sistemico, refrattario o recidivante, positivo per ALK o da 2 a < 18 anni di età con IMT non resecabile, recidivante o refrattario, positivo per ALK (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). Non sono disponibili dati di sicurezza o efficacia per il trattamento con crizotinib in pazienti pediatrici con ALCL positivo per ALK di età inferiore a 3 anni o in pazienti pediatrici con IMT positivo per ALK di età inferiore a 2 anni di età.

Pazienti pediatrici con ALCL positivo per ALK (vedere paragrafi 4.2 e 5.2)

L'uso di crizotinib in monoterapia nel trattamento di pazienti pediatrici con ALCL sistemico recidivante o refrattario positivo per ALK è stato studiato nello Studio 0912 (n=22). Tutti i pazienti arruolati avevano ricevuto un precedente trattamento sistemico per la malattia: 14 avevano ricevuto 1 precedente linea di trattamento sistemico, 6 avevano ricevuto 2 precedenti linee di trattamento sistemico e 2 avevano ricevuto più di 2 precedenti linee di trattamento sistemico. Dei 22 pazienti arruolati nello Studio 0912, 2 avevano ricevuto un precedente trapianto di midollo osseo. Non sono attualmente disponibili dati clinici su pazienti pediatrici sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) in seguito al trattamento con crizotinib. I pazienti con tumori primari o metastatici del sistema nervoso centrale (SNC) sono stati esclusi dallo studio. I 22 pazienti arruolati nello Studio 0912 hanno ricevuto una dose iniziale di crizotinib a 280 mg/m² (16 pazienti) o 165 mg/m² (6 pazienti) due volte al giorno. Gli endpoint di efficacia dello Studio 0912 includevano ORR, TTR e DoR determinati con una revisione indipendente. Il tempo di follow-up mediano era di 5,5 mesi.

Le caratteristiche demografiche erano: 23% di sesso femminile; età mediana 11 anni; 50% bianchi e 9% asiatici. Il performance status al basale misurato dal Lansky Play Score (pazienti ≤ 16 anni) o dal Karnofsky Performance Score (pazienti > 16 anni) era 100 (50% dei pazienti) o 90 (27% dei pazienti). L'arruolamento dei pazienti per età era: 4 pazienti da 3 a < 6 anni, 11 pazienti da 6 a < 12 anni e 7 pazienti da 12 a < 18 anni. Nello studio non sono stati arruolati pazienti di età inferiore a 3 anni.

Nella Tabella 15 sono riportati i dati di efficacia valutati mediante una revisione indipendente.

Tabella 15. Risultati dello studio 0912 sull'efficacia per ALCL sistemico, positivo per ALK

Parametro di efficacia ^a	N=22 ^b
ORR, [% (IC 95%)] ^c	86 (67; 95)
Risposta completa, n (%)	17 (77)
Risposta parziale, n (%)	2 (9)
TTR ^d	
Mesi mediani (range)	0,9 (0,8; 2,1)
DoR ^{d,e}	
Mesi mediani (range)	3,6 (0,0; 15,0)

Abbreviazioni: IC=intervallo di confidenza; DoR=durata della risposta; N/n=numero di pazienti; ORR=tasso di risposta obiettiva; TTR=tempo alla risposta del tumore.

- Come valutato dal Comitato di revisione indipendente utilizzando i criteri di risposta della Classificazione di Lugano.
- Alla data di cutoff dei dati 19 gennaio 2018.
- IC 95% basato sul metodo del punteggio di Wilson.
- Stimato utilizzando statistiche descrittive.
- Dieci dei 19 pazienti (53%) hanno proceduto al trapianto di cellule staminali ematopoietiche dopo il verificarsi di una risposta obiettiva. La DoR per i pazienti sottoposti a trapianto è stata censurata al momento dell'ultima valutazione del tumore prima del trapianto.

Pazienti pediatrici con IMT positivo per ALK (vedere paragrafi 4.2 e 5.2)

L'uso di crizotinib in monoterapia nel trattamento di pazienti pediatrici con IMT non resecabile, recidivante o refrattario positivo per ALK, è stato studiato nello Studio 0912 (n=14). La maggior parte dei pazienti arruolati (12 su 14) era stata sottoposta a un intervento chirurgico (8 pazienti) o a un precedente trattamento sistemico per la malattia (7 pazienti: 5 avevano ricevuto 1 precedente linea di trattamento sistemico, 1 aveva ricevuto 2 precedenti linee di trattamento sistemico e 1 aveva ricevuto più di 2 precedenti linee di trattamento sistemico). I pazienti con tumori primari o metastatici del SNC sono stati esclusi dallo studio. I 14 pazienti arruolati nello Studio 0912 hanno ricevuto una dose iniziale di crizotinib a 280 mg/m² (12 pazienti), 165 mg/m² (1 paziente) o 100 mg/m² (1 paziente) due volte al giorno. Gli endpoint di efficacia dello Studio 0912 includevano ORR, TTR e DoR determinati con una revisione indipendente. Il tempo di follow-up mediano era di 17,6 mesi.

Le caratteristiche demografiche erano: 64% pazienti di sesso femminile; età mediana 6,5 anni; 71% bianchi. Il performance status al basale misurato dal Lansky Play Score (pazienti ≤ 16 anni) o dal Karnofsky Performance Score (pazienti > 16 anni) era 100 (71% dei pazienti), 90 (14% dei pazienti) o 80 (14% dei pazienti). L'arruolamento dei pazienti per età era: 4 pazienti da 2 a < 6 anni, 8 pazienti da 6 a < 12 anni e 2 pazienti da 12 a < 18 anni. Nello studio non sono stati arruolati pazienti di età inferiore a 2 anni.

Nella Tabella 16 sono riportati i dati di efficacia valutati mediante una revisione indipendente.

Tabella 16. Risultati dello Studio 0912 sull'efficacia per IMT positivo per ALK

Parametro di efficacia ^a	N=14 ^b
ORR, [% (IC 95%)] ^c	86 (60; 96)
Risposta completa, n (%)	5 (36)
Risposta parziale, n (%)	7 (50)
TTR ^d	
Mesi mediani (range)	1,0 (0,8; 4,6)
DoR ^{d,e}	
Mesi mediani (range)	14,8 (2,8; 48,9)

Abbreviazioni: IC=intervallo di confidenza; DoR=durata della risposta; N/n=numero di pazienti; ORR=tasso di risposta obiettiva; TTR=tempo alla risposta del tumore.

a. Come valutato dal Comitato di revisione indipendente.

b. Alla data di cutoff dei dati 19 gennaio 2018.

c. IC 95% basato sul metodo del punteggio di Wilson.

d. Stimato utilizzando statistiche descrittive.

e. Nessuno dei 12 pazienti con risposta tumorale obiettiva ha mostrato progressione della malattia al follow-up e la relativa DoR è stata censurata al momento dell'ultima valutazione del tumore.

Pazienti pediatrici con NSCLC positivo per ALK o per ROS1

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con XALKORI in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nell'indicazione di NSCLC (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche di crizotinib sono state caratterizzate negli adulti salvo specificamente indicato nei pazienti pediatrici.

Assorbimento

XALKORI 200 mg e 250 mg capsule rigide

Dopo somministrazione orale di una dose singola a digiuno, crizotinib viene assorbito e raggiunge le concentrazioni di picco plasmatico in un tempo mediano di 4-6 ore. Con la somministrazione due volte al giorno, lo stato stazionario (*steady state*) è stato raggiunto entro 15 giorni. È stato stabilito che, in seguito a somministrazione di una dose singola orale da 250 mg, la biodisponibilità assoluta di crizotinib è del 43%.

Un pasto ad elevato contenuto di grasso ha ridotto l' AUC_{inf} e la C_{max} di crizotinib di circa il 14% quando una dose singola da 250 mg è stata somministrata in volontari sani. Crizotinib può essere somministrato con o senza cibo (vedere paragrafo 4.2).

XALKORI granuli in capsule da aprire

Dopo somministrazione orale di una dose singola a digiuno, crizotinib granuli in capsule da aprire è bioequivalente a crizotinib capsule.

Crizotinib granuli orali in capsule da aprire somministrato con un pasto ad elevato contenuto di grasso/calorie ha ridotto l' AUC_{inf} e la C_{max} di crizotinib di circa il 15% e il 23%, rispettivamente, rispetto alla stessa formulazione somministrata a digiuno. Crizotinib granuli in capsule da aprire può essere somministrato con o senza cibo (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

In seguito a somministrazione endovenosa di una dose da 50 mg, il volume geometrico medio di distribuzione (V_{ss}) di crizotinib è stato di 1.772 litri, il che indica un'estesa distribuzione dal plasma nei tessuti.

Nei test *in vitro*, il legame di crizotinib alle proteine plasmatiche umane è del 91% ed è indipendente dalla concentrazione di medicinale. Studi *in vitro* indicano che crizotinib è un substrato della glicoproteina-P (P-gp).

Biotrasformazione

Studi *in vitro* hanno dimostrato che i CYP3A4/5 sono gli enzimi maggiormente coinvolti nella clearance metabolica di crizotinib. Le principali vie metaboliche nell'uomo sono l'ossidazione dell'anello piperidinico a crizotinib-lattame e la *O*-dealchilazione, con conseguente coniugazione di Fase 2 dei metaboliti *O*-dealchilati.

Studi *in vitro* su microsomi epatici dell'uomo hanno dimostrato che crizotinib è un inibitore tempo-dipendente del CYP2B6 e del CYP3A (vedere paragrafo 4.5). Studi *in vitro* indicano che sono improbabili interazioni cliniche farmaco-farmaco determinate dall'inibizione crizotinib-mediata del metabolismo dei medicinali che sono substrati degli isoenzimi CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6.

Studi *in vitro* mostrano che crizotinib è un inibitore debole dell'UGT1A1 e dell'UGT2B7 (vedere paragrafo 4.5). Tuttavia, studi *in vitro* indicano che sono improbabili interazioni cliniche farmaco-farmaco determinate dall'inibizione crizotinib-mediata del metabolismo di medicinali che sono substrati dell'UGT1A4, UGT1A6 o UGT1A9.

Studi *in vitro* su epatociti umani indicano che sono improbabili interazioni cliniche farmaco-farmaco determinate dall'induzione crizotinib-mediata del metabolismo dei medicinali che sono substrati del CYP1A2.

Eliminazione

Dopo somministrazione di dosi singole di crizotinib, l'apparente emivita plasmatica terminale di crizotinib è stata di 42 ore nei pazienti trattati.

Dopo somministrazione di una dose singola radiomarcata da 250 mg di crizotinib in volontari sani, sono stati rilevati il 63% e il 22% della dose somministrata, rispettivamente nelle feci e nelle urine. Crizotinib immodificato rappresentava circa il 53% e il 2,3% della dose somministrata, rispettivamente nelle feci e nelle urine.

Co-somministrazione con medicinali substrati dei trasportatori

In vitro crizotinib è un inibitore della glicoproteina-P (P-gp). In caso di co-somministrazione, crizotinib può quindi aumentare le concentrazioni plasmatiche dei medicinali che sono substrati della P-gp (vedere paragrafo 4.5).

In vitro, crizotinib è un inibitore delle proteine OCT1 e OCT2. Crizotinib può quindi avere il potenziale di aumentare le concentrazioni plasmatiche dei medicinali co-somministrati che sono substrati dell'OCT1 o dell'OCT2 (vedere paragrafo 4.5).

In vitro, crizotinib a concentrazioni clinicamente rilevanti non ha inibito le proteine trasportatrici della captazione epatica polipeptide trasportatore di anioni organici (OATP)1B1 o OATP1B3 o le proteine trasportatrici di anioni organici (OAT)1 o OAT3 della captazione renale. Sono pertanto improbabili interazioni cliniche farmaco-farmaco determinate dall'inibizione crizotinib-mediata della captazione epatica o renale di medicinali che sono substrati di questi trasportatori.

Effetto su altre proteine trasportatrici

In vitro, crizotinib a concentrazioni clinicamente rilevanti non è un inibitore della pompa di esportazione dei sali biliari (BSEP).

Farmacocinetica in popolazioni particolari di pazienti

Compromissione epatica

Crizotinib è ampiamente metabolizzato nel fegato.

Pazienti con compromissione epatica lieve (AST > ULN e bilirubina totale ≤ ULN oppure AST qualsiasi e bilirubina totale > ULN ma ≤ 1,5 volte l'ULN), moderata (AST qualsiasi e bilirubina totale > 1,5 volte l'ULN e ≤ 3 volte l'ULN) o severa (AST qualsiasi e bilirubina totale > 3 volte l'ULN), funzionalità epatica compromessa o normale (AST e bilirubina totale ≤ ULN), che erano controlli associati alla compromissione epatica lieve o moderata, sono stati arruolati in uno studio clinico in aperto non randomizzato (Studio 1012), in base alla classificazione del NCI.

Dopo la somministrazione di crizotinib 250 mg due volte al giorno, i pazienti con compromissione epatica lieve (N=10) hanno mostrato un'esposizione sistemica a crizotinib allo stato stazionario (*steady state*) simile a quella dei pazienti con funzionalità epatica normale (N=8), con rapporti delle medie geometriche per l'area sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo come esposizione giornaliera allo stato stazionario (*steady state*) (AUC_{die}) e C_{max} pari rispettivamente al 91,1% e al 91,2%. Per i pazienti con compromissione epatica lieve, non è raccomandato alcun aggiustamento della dose iniziale.

Dopo la somministrazione di crizotinib 200 mg due volte al giorno, i pazienti con compromissione epatica moderata (N=8) hanno mostrato un'esposizione sistemica a crizotinib superiore rispetto a

quella dei pazienti con funzionalità epatica normale (N=9) allo stesso livello di dose, con rapporti delle medie geometriche per AUC_{die} e C_{max} pari, rispettivamente, al 150% e al 144%. Tuttavia, l'esposizione sistemica a crizotinib in pazienti con compromissione epatica moderata alla dose di 200 mg due volte al giorno era paragonabile a quella osservata in pazienti con funzionalità epatica normale a una dose di 250 mg due volte al giorno, con rapporti delle medie geometriche per AUC_{die} e C_{max} pari, rispettivamente, al 114% e al 109%.

I parametri di esposizione sistemica a crizotinib AUC_{die} e C_{max} nei pazienti con compromissione epatica severa (N=6) che assumevano una dose di crizotinib pari a 250 mg una volta al giorno erano all'incirca pari rispettivamente al 64,7% e al 72,6% di quelli dei pazienti con funzionalità epatica normale che ricevevano una dose di 250 mg due volte al giorno.

Quando si somministra crizotinib a pazienti con compromissione epatica moderata o severa, si raccomanda un aggiustamento della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Compromissione renale

Negli studi 1001 e 1005 a braccio unico sono stati arruolati pazienti con danno renale lieve ($60 \leq CL_{Cr} < 90$ mL/min) e moderata ($30 \leq CL_{Cr} < 60$ mL/min). È stato valutato l'effetto della funzionalità renale secondo la CL_{Cr} al basale sulle concentrazioni di valle ($C_{trough, ss}$) osservate allo stato stazionario (*steady state*) di crizotinib. Nello studio 1001, la media geometrica aggiustata della $C_{trough, ss}$ plasmatica nei pazienti con danno renale lieve (N=35) e moderato (N=8) era maggiore rispettivamente del 5,1% e dell'11% rispetto a quanto rilevato nei pazienti con funzionalità renale normale. Nello studio 1005, la $C_{trough, ss}$ media geometrica aggiustata di crizotinib nei gruppi affetti da compromissione renale lieve (N=191) e moderata (N=65) era maggiore rispettivamente del 9,1% e del 15% rispetto a quanto rilevato nei pazienti con funzione renale normale. Inoltre, l'analisi della farmacocinetica di popolazione basata sui dati provenienti dagli studi 1001, 1005 e 1007 indicava che la CL_{Cr} non aveva avuto un effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di crizotinib. A causa della lieve entità degli aumenti dell'esposizione al crizotinib (5%-15%), non è raccomandato alcun aggiustamento della dose iniziale per i pazienti affetti da danno renale lieve o moderato.

Dopo una dose singola di 250 mg in pazienti con danno renale grave ($CL_{Cr} < 30$ mL/min), che non richiedono dialisi peritoneale o emodialisi, l' AUC_{inf} e la C_{max} di crizotinib sono aumentate, rispettivamente, del 79% e del 34%, rispetto ai pazienti con funzionalità renale normale. Si raccomanda un aggiustamento della dose di crizotinib, quando crizotinib è somministrato a pazienti con compromissione renale severa, che non richiedono dialisi peritoneale o emodialisi (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Popolazione pediatrica per pazienti oncologici

Con un regime di dosaggio di 280 mg/m² due volte al giorno (circa 2 volte la dose raccomandata per gli adulti), la concentrazione osservata prima della dose di crizotinib (C_{trough}) allo stato stazionario è simile indipendentemente dai quartili di peso corporeo. La C_{trough} media osservata allo stato stazionario nei pazienti pediatrici a 280 mg/m² due volte al giorno è 482 ng/mL, mentre la C_{trough} media osservata allo stato stazionario nei pazienti oncologici adulti alla dose di 250 mg due volte al giorno in diversi studi clinici variava da 263 a 316 ng/mL.

Nei pazienti pediatrici, il peso corporeo ha un effetto significativo sulla farmacocinetica di crizotinib, con esposizioni al crizotinib inferiori osservate nei pazienti con un peso corporeo superiore.

Età

Secondo l'analisi della farmacocinetica di popolazione condotta sui dati di adulti provenienti dagli studi 1001, 1005 e 1007, l'età non esercita alcun effetto sulla farmacocinetica di crizotinib (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

Peso corporeo e sesso

Secondo l'analisi della farmacocinetica di popolazione condotta sui dati di adulti provenienti dagli studi 1001, 1005 e 1007, il peso corporeo o il sesso non provocano effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica di crizotinib.

Appartenenza etnica

In base all'analisi dei dati di farmacocinetica sulla popolazione degli Studi 1001, 1005 e 1007, l'area prevista sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo allo stato stazionario (*steady state*) (AUC_{ss}) prevista (95% IC) è stata del 23%-37% superiore nei pazienti asiatici (N=523) rispetto a quelli non asiatici (N=691).

Negli studi in pazienti con NSCLC positivo per ALK in stadio avanzato (N=1.669), le seguenti reazioni avverse sono state generalmente segnalate con una differenza assoluta del $\geq 10\%$ nei pazienti asiatici (N=753), rispetto a quelli non asiatici (N=916): transaminasi elevate, appetito ridotto, neutropenia e leucopenia. Non sono state segnalate reazioni avverse ai farmaci con una differenza assoluta $\geq 15\%$.

Pazienti geriatrici

I dati disponibili per questo sottogruppo di pazienti sono limitati (vedere paragrafi 4.2 e 5.1). Secondo l'analisi della farmacocinetica di popolazione condotta sui dati provenienti dagli studi 1001, 1005 e 1007, l'età non ha alcun effetto sulla farmacocinetica di crizotinib.

Elettrofisiologia cardiaca

È stato valutato il potenziale effetto di prolungamento dell'intervallo QT di crizotinib nei pazienti con NSCLC positivo per ALK o per ROS1 che hanno ricevuto crizotinib 250 mg due volte al giorno. Sono stati effettuati ECG seriali ripetuti tre volte in seguito a somministrazione di una singola dose e allo stato stazionario (*steady state*), per valutare l'effetto di crizotinib sull'intervallo QT. È stato osservato un $QTcF \geq 500$ msec in 34 pazienti su 1.619 (2,1%) con almeno 1 valutazione ECG post-basale e un aumento rispetto al $QTcF$ basale ≥ 60 msec in 79 pazienti su 1.585 (5,0%) con una valutazione ECG al basale e almeno una post-basale, mediante misurazione effettuata con una macchina dotata di lettura automatica dell'ECG (vedere paragrafo 4.4).

Un sottostudio ECG, nel quale sono state utilizzate misurazioni ECG manuali in cieco, è stato condotto in 52 pazienti con NSCLC ALK-positivo che hanno ricevuto crizotinib 250 mg due volte al giorno. Undici pazienti (21%) hanno registrato un aumento dal basale del valore $QTcF$ compreso tra ≥ 30 e < 60 msec e 1 paziente (2%) ha registrato un aumento dal basale del valore $QTcF \geq 60$ msec. Nessun paziente ha presentato un $QTcF$ massimo ≥ 480 msec. All'analisi di tendenza centrale tutti i limiti superiori degli IC al 90% della variazione della media LS rispetto al basale del valore $QTcF$ sono stati < 20 msec, in tutte le misurazioni effettuate il Giorno 1 del Ciclo 2. Un'analisi farmacodinamica/farmacocinetica ha suggerito una correlazione tra la concentrazione plasmatica di crizotinib e l'intervallo QTc. Inoltre, è stata riscontrata una diminuzione della frequenza cardiaca associata all'aumento della concentrazione plasmatica di crizotinib (vedere paragrafo 4.4), con una riduzione media massima di 17,8 battiti al minuto (bpm) dopo 8 ore al Giorno 1 del Ciclo 2.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi di tossicità a dosi ripetute nel ratto e nel cane fino a 3 mesi, i principali effetti sugli organi bersaglio sono stati correlati al sistema gastrointestinale (emesi, alterazioni delle feci, congestione), ematopoietico (ipocellularità midollare), cardiovascolare (blocco misto dei canali ionici, frequenza cardiaca e pressione arteriosa ridotte, aumento di LVEDP, QRS e intervalli PR e ridotta contrattilità miocardica) o riproduttivo (degenerazione dello spermatocita testicolare nella fase di pachitene, necrosi di singole cellule dei follicoli ovarici). I livelli senza osservazione di effetto avverso (*No Observed Adverse Effect Levels*, NOAEL) per questi risultati sono stati o sub-terapeutici oppure fino a 1,3 volte l'esposizione clinica nell'uomo, in base all'AUC. Sono stati rilevati inoltre un effetto epatico (aumento delle transaminasi epatiche) e sulla funzionalità retinica, nonché una potenziale fosfolipidosi in molteplici organi in assenza di tossicità correlate.

Crizotinib non ha mostrato attività mutagenica *in vitro* nei test di reversione batterica (Ames). Crizotinib ha mostrato effetti aneugenici in un test *in vitro* del micronucleo su cellule ovariche di criceto cinese (CHO) e in un test *in vitro* sull'aberrazione cromosomica dei linfociti umani. Nei linfociti umani sono stati osservati lievi aumenti delle aberrazioni cromosomiche strutturali a

concentrazioni citotossiche. Il livello senza effetti osservati (NOEL) per effetti aneugenici è stato di circa da 1,8 a 2,1 volte l'esposizione clinica nell'uomo, in base all'AUC.

Non sono stati effettuati studi di carcinogenicità con crizotinib.

Non sono stati condotti studi specifici con crizotinib negli animali per valutare l'effetto sulla fertilità; tuttavia, si ritiene che crizotinib possa potenzialmente compromettere la funzione riproduttiva e la fertilità nell'uomo in base ai risultati degli studi di tossicità a dosi ripetute nel ratto. Nel tratto riproduttivo maschile è stata osservata tra l'altro una degenerazione dello spermatocita testicolare nella fase di pachitene nei ratti che avevano ricevuto dosi ≥ 50 mg/kg/die per 28 giorni (circa da 1,1 a 1,3 volte l'esposizione clinica nell'uomo in base all'AUC). Nel tratto riproduttivo femminile è stata osservata tra l'altro una necrosi di singole cellule dei follicoli ovarici di un ratto che aveva ricevuto una dose di 500 mg/kg/die per 3 giorni.

Crizotinib non ha mostrato un effetto teratogeno in femmine di ratto e coniglio gravide. Nel ratto è stato osservato un aumento delle perdite post-impianto a dosi ≥ 50 mg/kg/die (circa da 0,4 a 0,5 volte l'AUC per la dose raccomandata nell'uomo), e la riduzione di peso corporeo del feto è stata considerata come evento avverso nel ratto e nel coniglio, rispettivamente con 200 e 60 mg/kg/die (circa da 1,2 a 2,0 volte l'esposizione clinica nell'uomo in base all'AUC).

È stata osservata una ridotta formazione ossea nella fase di crescita delle ossa lunghe nei ratti immaturi, in seguito a somministrazione di 150 mg/kg/die una volta al giorno per 28 giorni (circa da 3,3 a 3,9 volte l'esposizione clinica nell'uomo in base all'AUC). Non sono state considerate altre tossicità di potenziale interesse per i pazienti pediatrici in animali giovani.

I risultati di uno studio *in vitro* di fototossicità hanno dimostrato che crizotinib può essere fototossico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

XALKORI 200 mg e 250 mg capsule rigide

Contenuto della capsula

Silice colloidale anidra
Cellulosa microcristallina
Calcio fosfato dibasico anidro
Sodio amido glicolato (Tipo A)
Magnesio stearato

Involucro della capsula

Gelatina
Titanio diossido (E171)
Ferro ossido rosso (E172)

Inchiostro

Gomma lacca (E904)
Glicole propilenico (E1520)
Potassio idrossido (E525)
Ferro ossido nero (E172)

XALKORI 20 mg, 50 mg e 150 mg granuli in capsule da aprire

Contenuto dei granuli

Alcol stearilico
Polossamero

Saccarosio
Talco (E553b)
Ipromellosa (E464)
Macrogol (E1521)
Glyceril monostearato (E471)
Trigliceridi a catena media

Involucro della capsula

Gelatina
Titanio diossido (E171)
Blu brillante (E133) o ferro ossido nero (E172)

Inchiostro

Gomma lacca (E904)
Glicole propilenico (E1520)
Potassio idrossido (E525)
Ferro ossido nero (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

XALKORI 200 mg e 250 mg capsule rigide

4 anni.

XALKORI 20 mg, 50 mg e 150 mg granuli in capsule da aprire

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

XALKORI 200 mg e 250 mg capsule rigide

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

XALKORI 20 mg, 50 mg e 150 mg granuli in capsule da aprire

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

XALKORI 200 mg e 250 mg capsule rigide

Flaconi in polietilene ad alta densità (HDPE) con chiusura in polipropilene, contenenti 60 capsule rigide.

Blister in PVC/alluminio contenente 10 capsule rigide.

Ogni scatola contiene 60 capsule rigide.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

XALKORI 20 mg, 50 mg e 150 mg granuli in capsule da aprire

XALKORI granuli è fornito in flaconi in polietilene ad alta densità (HDPE) con chiusura a prova di bambino in polipropilene e sigillo a induzione di calore in foglio di alluminio/polietilene contenente 60 capsule da aprire.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale, ad es. l'involucro delle capsule per la formulazione in granuli in capsule da aprire, devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Gli involucri vuoti delle capsule di XALKORI granuli devono essere smaltiti nei rifiuti domestici.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

XALKORI 200 mg capsule rigide

EU/1/12/793/001

EU/1/12/793/002

XALKORI 250 mg capsule rigide

EU/1/12/793/003

EU/1/12/793/004

XALKORI 20 mg granuli in capsule da aprire

EU/1/12/793/005

XALKORI 50 mg granuli in capsule da aprire

EU/1/12/793/006

XALKORI 150 mg granuli in capsule da aprire

EU/1/12/793/007

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 ottobre 2012

Data del rinnovo più recente: 16 luglio 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
 DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
 COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
 L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

XALKORI 200 mg e 250 mg capsule rigide
Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Germania

XALKORI 20 mg, 50 mg e 150 mg granuli in capsule da aprire
Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgio

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio concorda con l'autorità nazionale competente il contenuto e la forma del materiale educativo. La terminologia usata nel materiale educativo deve essere in linea con le informazioni approvate relative al medicinale.

Dal momento della commercializzazione in poi, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che tutti gli operatori sanitari che useranno o prescriveranno XALKORI abbiano ricevuto il kit con il materiale educativo.

Il kit con il materiale educativo deve contenere i seguenti elementi:

1. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e Foglio illustrativo.
2. Opuscolo informativo per il paziente (il cui testo è approvato dal CHMP).
3. Scheda per il paziente (il cui testo è approvato dal CHMP).

L'Opuscolo informativo per il paziente deve contenere i seguenti elementi chiave:

- Breve introduzione a crizotinib e lo scopo degli strumenti di minimizzazione del rischio.
- Informazioni su come assumere crizotinib, compreso cosa fare se si dimentica una dose.
- Descrizione degli effetti indesiderati gravi associati a crizotinib, compreso come gestirli e informare immediatamente il medico se il paziente sviluppa:
 - o Problemi respiratori associati a polmonite/ILD
 - o Confusione della mente, svenimento, fastidio al torace o battito cardiaco irregolare associati a bradicardia, prolungamento dell'intervallo QT e insufficienza cardiaca
 - o Anomalie negli esami della funzionalità del fegato associate a epatotossicità
 - o Alterazioni della vista, incluse istruzioni per valutare i sintomi visivi nella popolazione pediatrica
 - o Disturbi dello stomaco associati a perforazione gastrointestinale
- L'importanza di informare il medico, l'infermiere o il farmacista se il paziente utilizza altri medicinali.
- Informazioni sul fatto che crizotinib non deve essere utilizzato durante la gravidanza e sulla necessità di utilizzare metodi contraccettivi sicuri (oltre ai contraccettivi orali) durante il trattamento.

La Scheda per il paziente deve contenere gli elementi chiave discussi nell'Opuscolo informativo per il paziente. La Scheda separabile per il paziente deve essere mostrata agli operatori sanitari che non operano nell'équipe sanitaria del paziente.

ALLEGATO III
ETICHETTAURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA DEL FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

XALKORI 200 mg capsule rigide
crizotinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida contiene 200 mg di crizotinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

60 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

EU/1/12/793/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

XALKORI 200 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CARTONE ESTERNO PER BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

XALKORI 200 mg capsule rigide
crizotinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida contiene 200 mg di crizotinib

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

60 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

EU/1/12/793/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

XALKORI 200 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

XALKORI 200 mg capsule rigide
crizotinib

**2. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pfizer Europe MA EEIG (come logo del titolare AIC)

3. DATA DI SCADENZA

EXP.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA DEL FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

XALKORI 250 mg capsule rigide
crizotinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida contiene 250 mg di crizotinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

60 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

EU/1/12/793/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

XALKORI 250 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CARTONE ESTERNO PER BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

XALKORI 250 mg casule rigide
crizotinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida contiene 250 mg di crizotinib

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

60 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

EU/1/12/793/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

XALKORI 250 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

XALKORI 250 mg capsule rigide
crizotinib

**2. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pfizer Europe MA EEIG (come logo del titolare AIC)

3. DATA DI SCADENZA

EXP.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA PER FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

XALKORI 20 mg granuli in capsule da aprire
crizotinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula contiene 20 mg di crizotinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene saccarosio. Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

60 capsule da aprire

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Non ingerire le capsule.
<inserire codice QR>
Scansionare il codice QR per ulteriori informazioni.
URL: www.pfizer.com
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/793/005

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

XALKORI 20 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE, CODICE QR

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA DEL FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

XALKORI 20 mg granuli in capsule da aprire
crizotinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula contiene 20 mg di crizotinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene saccarosio. Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

60 capsule da aprire

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Non ingerire le capsule.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

Pfizer Europe MA EEIG
1050 Bruxelles
Belgio

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

EU/1/12/793/005

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Non applicabile

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

Non applicabile

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA PER FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

XALKORI 50 mg granuli in capsule da aprire
crizotinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula contiene 50 mg di crizotinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene saccarosio. Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

60 capsule da aprire

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Non ingerire le capsule.
<inserire codice QR>
Scansionare il codice QR per ulteriori informazioni.
URL: www.pfizer.com
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/793/006

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

XALKORI 50 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE, CODICE QR

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA DEL FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

XALKORI 50 mg granuli in capsule da aprire
crizotinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula contiene 50 mg di crizotinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene saccarosio. Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

60 capsule da aprire

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Non ingerire le capsule.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Europe MA EEIG
1050 Bruxelles
Belgio

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/793/006

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Non applicabile

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

Non applicabile

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA PER FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

XALKORI 150 mg granuli in capsule da aprire
crizotinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula contiene 150 mg di crizotinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene saccarosio. Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

60 capsule da aprire

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Non ingerire le capsule.
<inserire codice QR>
Scansionare il codice QR per ulteriori informazioni.
URL: www.pfizer.com
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/793/007

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

XALKORI 150 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE, CODICE QR

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA DEL FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

XALKORI 150 mg granuli in capsule da aprire
crizotinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula contiene 150 mg di crizotinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene saccarosio. Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

60 capsule da aprire

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Non ingerire le capsule.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Europe MA EEIG
1050 Bruxelles
Belgio

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/793/007

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Non applicabile

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

Non applicabile

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

XALKORI 200 mg capsule rigide

XALKORI 250 mg capsule rigide

crizotinib

Le parole “lei” e “suo/a” sono usate per riferirsi sia al paziente adulto sia a chi si occupa del paziente pediatrico.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è XALKORI e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere XALKORI
3. Come prendere XALKORI 200 mg e 250 mg capsule rigide
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare XALKORI
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è XALKORI e a cosa serve

XALKORI è un medicinale antitumorale contenente il principio attivo crizotinib usato per il trattamento di pazienti adulti con un tipo di tumore detto carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), che presenta un riarrangiamento specifico o un difetto del gene ALK (chinasi del linfoma anaplastico) oppure del gene ROS1.

XALKORI può essere prescritto come trattamento iniziale se la malattia è un carcinoma polmonare allo stadio avanzato.

XALKORI può essere prescritto se la malattia è in stadio avanzato e i precedenti trattamenti non hanno consentito di arrestare la progressione della malattia.

XALKORI può rallentare o arrestare la crescita del carcinoma polmonare e consentire così di ridurre la massa tumorale.

XALKORI è usato per il trattamento di bambini e adolescenti (di età compresa tra ≥ 1 e < 18 anni) con un tipo di tumore chiamato linfoma anaplastico a grandi cellule (ALCL) o un tipo di tumore chiamato tumore miofibroblastico infiammatorio (IMT) che presentano un riarrangiamento specifico o un difetto del gene ALK (chinasi del linfoma anaplastico).

XALKORI può essere prescritto a bambini e adolescenti per il trattamento dell'ALCL se il trattamento precedente non ha contribuito a fermare la malattia.

XALKORI può essere prescritto a bambini e adolescenti per il trattamento dell'IMT se l'intervento chirurgico non ha contribuito a fermare la malattia.

Questo medicinale deve essere somministrato solo a lei e sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento del cancro. Se ha dubbi sul meccanismo d'azione di XALKORI o sul perché le è stato prescritto, si rivolga al medico.

2. Cosa deve sapere prima di prendere XALKORI

Non prenda XALKORI

- Se è allergico a crizotinib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6, “Cosa contiene XALKORI”).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere XALKORI:

- Se ha una malattia al fegato moderata o grave.
- Se ha o ha mai avuto qualsiasi altro problema ai polmoni. Alcuni disturbi polmonari possono peggiorare con il trattamento con XALKORI, poiché XALKORI può causare un'inflammatione ai polmoni durante il trattamento. I sintomi sono analoghi a quelli del carcinoma polmonare. Informi immediatamente il medico se durante il trattamento con questo medicinale si verificano nuovi sintomi o peggiorano quelli già presenti, tra i quali difficoltà di respirazione, fiato corto, o tosse con o senza muco, o febbre.
- Se le è stato detto di avere un'alterazione del tracciato cardiaco in seguito ad elettrocardiogramma (ECG) nota come prolungamento dell'intervallo QT.
- Se ha una riduzione della frequenza cardiaca.
- Se ha mai avuto problemi allo stomaco o all'intestino, come perforazioni, o se ha patologie che causano infiammazione nell'addome (diverticolite) o se il tumore si è diffuso nell'addome (metastasi).
- Se ha disturbi della visione (vedere lampi di luce, visione annebbiata e visione doppia).
- Se ha una malattia renale grave.
- Se è attualmente in trattamento con uno qualsiasi dei medicinali elencati al paragrafo “Altri medicinali e XALKORI”.

Se una qualsiasi delle condizioni sopra descritte la riguarda, informi il medico.

Informi immediatamente il medico dopo aver assunto XALKORI:

- Se avverte un forte dolore allo stomaco o addominale, febbre, brividi, fiato corto, battito cardiaco veloce, perdita della visione parziale o completa (ad uno o entrambi gli occhi) o cambiamenti delle abitudini intestinali.

Gran parte delle informazioni disponibili proviene da pazienti adulti con un particolare tipo di istologia di NSCLC (adenocarcinoma) positivo per ALK o per ROS1. Ci sono scarse informazioni sulle altre istologie.

Bambini e adolescenti

L'indicazione per il carcinoma polmonare non a piccole cellule non riguarda i bambini e gli adolescenti. XALKORI deve essere somministrato a bambini e adolescenti sotto la supervisione di un adulto.

Altri medicinali e XALKORI

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, anche i preparati a base di piante medicinali e quelli senza obbligo di prescrizione.

In particolare, i seguenti medicinali possono aumentare il rischio di effetti indesiderati con XALKORI:

- Claritromicina, telitromicina, eritromicina, antibiotici usati per il trattamento di infezioni batteriche.
- Ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo, usati per il trattamento di infezioni micotiche.
- Atazanavir, ritonavir, cobicistat, usati per il trattamento di infezioni da HIV/AIDS.

I seguenti medicinali possono ridurre l'efficacia di XALKORI:

- Fenitoina, carbamazepina o fenobarbital, antiepilettici usati per il trattamento di crisi o attacchi convulsivi.
- Rifabutina, rifampicina, usati per il trattamento della tubercolosi.
- Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), una pianta medicinale utilizzata per il trattamento della depressione.

XALKORI può aumentare gli effetti indesiderati associati ai seguenti medicinali:

- Alfentanil e altri oppiacei a breve durata d'azione, quali fentanil (antidolorifici usati per alcune procedure chirurgiche).
- Chinidina, digossina, disopiramide, amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide, verapamil, diltiazem, usati per il trattamento di problemi cardiaci.
- Medicinali per la pressione alta chiamati betabloccanti, come atenololo, propranololo, labetalolo.
- Pimozide, usato per il trattamento di malattie mentali.
- Metformina, usata per il trattamento del diabete.
- Procainamide, usata per il trattamento dell'aritmia cardiaca.
- Cisapride, usata per il trattamento di problemi allo stomaco.
- Ciclosporina, sirolimus e tacrolimus, usati nei pazienti sottoposti a trapianto.
- Alcaloidi dell'ergot (es., ergotamina, diidroergotamina), usati per il trattamento dell'emicrania.
- Dabigatran, un anticoagulante usato per rallentare la coagulazione del sangue.
- Colchicina, usata per il trattamento della gotta.
- Pravastatina, usata per ridurre i livelli di colesterolo.
- Clonidina, guanfacina, usate per il trattamento dell'ipertensione.
- Meflochina, usata per la prevenzione della malaria.
- Pilocarpina, usata per il trattamento del glaucoma (una grave patologia dell'occhio).
- Anticolinesterasici, usati per ripristinare la funzionalità muscolare.
- Antipsicotici, usati per il trattamento di malattie mentali.
- Moxifloxacina, usata per il trattamento di infezioni batteriche.
- Metadone, usato per il trattamento del dolore e della dipendenza da oppiacei.
- Bupropione, usato per il trattamento della depressione e della cessazione dell'abitudine al fumo.
- Efavirenz, raltegravir, usati per il trattamento delle infezioni da HIV.
- Irinotecan, un medicinale chemioterapico usato per il trattamento del tumore al colon e al retto.
- Morfina, usata per il trattamento del dolore acuto e del dolore oncologico.
- Naloxone, usato per il trattamento della dipendenza e della sospensione da oppiacei.

Questi medicinali *devono essere evitati* durante il trattamento con XALKORI.

Contraccettivi orali

Se prende XALKORI mentre è in trattamento con contraccettivi orali, i contraccettivi orali possono essere inefficaci.

XALKORI con cibi e bevande

Può assumere XALKORI con o senza cibo; tuttavia, l'assunzione di pompelmo o succo di pompelmo deve essere evitata durante il trattamento con XALKORI, poiché può modificare la quantità di XALKORI presente nell'organismo.

Protezione solare

Eviti di esporsi per molto tempo alla luce del sole. XALKORI può rendere la pelle sensibile al sole (fotosensibilità) e più facilmente soggetta a scottature. Se deve esporsi alla luce del sole durante il trattamento con XALKORI, indossi indumenti protettivi e/o usi una crema solare che protegga la pelle dalle scottature.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Si raccomanda alle donne di non iniziare una gravidanza e agli uomini di astenersi dal generare figli durante il trattamento con XALKORI, poiché questo medicinale può danneggiare il bambino. Qualora vi sia la possibilità che la persona che assume questo medicinale possa iniziare una gravidanza o diventare padre, dovrà usare un metodo contraccettivo valido per tutta la durata del trattamento e per almeno 90 giorni dopo il completamento della terapia, poiché i contraccettivi orali possono non essere efficaci se assunti in concomitanza con XALKORI.

Non allatti con latte materno durante il trattamento con XALKORI.
XALKORI può danneggiare il neonato allattato.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Faccia particolare attenzione quando guida o utilizza macchinari, poiché i pazienti che assumono XALKORI possono avere disturbi visivi, capogiri e stanchezza.

XALKORI contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 200 mg o 250 mg capsula rigida, cioè essenzialmente ‘senza sodio’.

3. Come prendere XALKORI 200 mg e 250 mg capsule rigide

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

- La dose raccomandata per gli adulti con NSCLC è di una capsula da 250 mg assunta per via orale due volte al giorno (per un totale di 500 mg).
- La dose raccomandata per bambini e adolescenti con ALCL positivo per ALK o IMT positivo per ALK è 280 mg/m² per via orale due volte al giorno. La dose raccomandata sarà calcolata dal medico del paziente e dipende dalla sua superficie corporea (BSA). La dose massima giornaliera nei bambini e negli adolescenti non deve superare 1.000 mg. XALKORI deve essere somministrato sotto la supervisione di un adulto.
- Prenda la dose raccomandata una volta al mattino e una volta alla sera.
- Prenda le capsule ogni giorno all'incirca alla stessa ora.
- Può prendere le capsule con o senza cibo, evitando sempre il succo di pompelmo.
- Deglutisca le capsule intere, senza romperle, scioglierle o aprirle.

Se necessario, il medico può decidere di ridurre la dose da assumere per via orale. Il medico può decidere di interrompere definitivamente il trattamento nel caso in cui lei non tollerasse XALKORI.

Se prende più XALKORI di quanto deve

Se accidentalmente ha preso troppe capsule, si rivolga al medico o al farmacista immediatamente. Può essere necessario l'intervento del medico.

Se dimentica di prendere XALKORI

Se dimentica di assumere una capsula, le azioni da intraprendere dipendono da quanto tempo manca all'assunzione della dose successiva.

- Se la dose successiva deve essere assunta **dopo 6 ore o più**, prenda la capsula dimenticata non appena se ne ricorda. Poi prenda la capsula successiva all'ora abituale.
- Se la dose successiva deve essere assunta **entro 6 ore**, non prenda la capsula dimenticata. Prenda la capsula successiva all'ora abituale.

Alla visita successiva, informi il medico di aver dimenticato di assumere una dose.

Non prenda una dose doppia (due capsule allo stesso tempo) per compensare la dose dimenticata.

Se vomita dopo aver preso una dose di XALKORI, non prenda un'altra dose: prenda normalmente la dose successiva all'orario regolare.

Se interrompe il trattamento con XALKORI

È importante assumere XALKORI ogni giorno, per tutto il periodo di tempo prescritto dal medico. Se non riesce ad assumere il medicinale che il medico le ha prescritto o se pensa di non averne più bisogno, si rivolga immediatamente al medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Sebbene non tutte le reazioni avverse identificate negli adulti con NSCLC siano state osservate in bambini e adolescenti con ALCL o IMT, gli stessi effetti indesiderati per pazienti adulti con carcinoma polmonare devono essere presi in considerazione per bambini e adolescenti con ALCL o IMT.

Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi. Contatti immediatamente il medico se manifesta uno dei seguenti effetti indesiderati gravi (vedere anche il paragrafo 2 "Cosa deve sapere prima di prendere XALKORI"):

- **Insufficienza epatica**
Informi immediatamente il medico se si sente più stanco del solito, se presenta ingiallimento della pelle e della parte bianca dell'occhio, se le urine sono scure o marroni (colore del tè), se compaiono nausea, vomito o riduzione dell'appetito, se ha dolore alla parte destra dello stomaco, se ha prurito oppure se nota un aumento della tendenza alla formazione di lividi. Il medico può sottoporla ad analisi del sangue per controllare la funzionalità del fegato, e qualora i risultati siano anomali, può decidere di ridurre la dose di XALKORI oppure di interrompere il trattamento.
- **Infiammazione ai polmoni**
Informi il medico immediatamente se ha difficoltà a respirare, soprattutto se associato a tosse o febbre.
- **Riduzione del numero di globuli bianchi (inclusi i neutrofili)**
Informi il medico immediatamente se manifesta febbre o infezione. Il medico può farle fare un esame del sangue e, se i risultati non sono nella norma, può decidere di ridurre la dose di XALKORI.

- **Confusione della mente, svenimento o fastidio al torace**
Informi il medico immediatamente se si manifestano questi sintomi che possono indicare delle alterazioni nell'attività elettrica (osservate all'elettrocardiogramma) oppure alterazioni del ritmo cardiaco. Il medico può effettuare un elettrocardiogramma per verificare se sono sopraggiunti problemi cardiaci durante il trattamento con XALKORI.
- **Perdita della visione completa o parziale ad uno o entrambi gli occhi**
Informi immediatamente il medico se manifesta nuovi problemi alla vista, perdita della visione o qualsiasi cambiamento nella visione come difficoltà a vedere da uno o entrambi gli occhi. Il medico può sospendere o interrompere definitivamente il trattamento con XALKORI e richiedere il parere di un oculista.

Per bambini e adolescenti che assumono XALKORI per il trattamento di ALCL positivo per ALK o IMT positivo per ALK: il medico deve indirizzarla da un oculista prima di iniziare il trattamento con XALKORI ed entro 1 mese dall'inizio di XALKORI per verificare la presenza di problemi alla vista. Deve sottoporsi a una visita oculistica ogni 3 mesi durante il trattamento con XALKORI e più spesso se si manifestano nuovi problemi alla vista.
- **Gravi problemi allo stomaco e all'intestino (gastrointestinali) nei bambini e negli adolescenti con ALCL positivo per ALK o IMT positivo per ALK**
XALKORI può causare diarrea, nausea o vomito gravi. Informi immediatamente il medico se durante il trattamento con XALKORI si sviluppano problemi di deglutizione, vomito o diarrea. Il medico può prescrivere medicinali al bisogno per prevenire o curare diarrea, nausea e vomito. Se si sviluppano sintomi gravi, il medico può raccomandarle di bere più liquidi o può prescrivere integratori di elettroliti o altri tipi di supporto nutrizionale.

Altri effetti indesiderati di XALKORI in adulti con NSCLC possono essere:

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- Disturbi visivi (lampi di luce, visione annebbiata, sensibilità alla luce, mosche volanti o visione doppia, che si manifestano spesso subito dopo l'inizio del trattamento con XALKORI).
- Disturbi allo stomaco, compresi vomito, diarrea, nausea.
- Gonfiore alle mani e ai piedi (edema).
- Stitichezza.
- Anomalie negli esami della funzionalità del fegato.
- Diminuzione dell'appetito.
- Stanchezza.
- Capogiri.
- Neuropatia (sensazione di intorpidimento o di punture di spillo alle articolazioni o alle estremità).
- Alterazione del senso del gusto.
- Dolore all'addome.
- Riduzione del numero dei globuli rossi (anemia).
- Eruzione cutanea.
- Diminuzione della frequenza cardiaca.

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a una persona su 10)

- Indigestione.
- Aumento dei livelli di creatinina nel sangue (può indicare un funzionamento non corretto dei reni).
- Aumento dei livelli dell'enzima fosfatasi alcalina nel sangue (un indicatore di disfunzione o lesione di organo, in particolare di fegato, pancreas, ossa, tiroide o colecisti).
- Ipofosfemia (bassi livelli dei fosfati nel sangue, che possono causare confusione o debolezza muscolare).

- Sacche chiuse di liquido nei reni (cisti renali).
- Svenimento.
- Infiammazione dell'esofago.
- Diminuzione dei livelli di testosterone, un ormone sessuale maschile.
- Insufficienza cardiaca.

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a una persona su 100)

- Perforazione nello stomaco o nell'intestino.
- Sensibilità alla luce del sole (fotosensibilità).
- Aumento dei livelli nel sangue nelle analisi che verificano la presenza di danni ai muscoli (livelli elevati di creatinfosfochinasi).

Altri effetti indesiderati di XALKORI in bambini e adolescenti con ALCL positivo per ALK o IMT positivo per ALK possono essere:

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- Anomalie negli esami del sangue per il fegato.
- Disturbi visivi (lampi di luce, visione annebbiata, sensibilità alla luce, mosche volanti o visione doppia), che spesso si manifestano subito dopo l'inizio della terapia con XALKORI).
- Dolore all'addome.
- Aumento dei livelli di creatinina nel sangue (può indicare un funzionamento non corretto dei reni).
- Anemia (riduzione del numero dei globuli rossi).
- Conta piastrinica bassa negli esami del sangue (può aumentare il rischio di sanguinamento e lividi).
- Stanchezza.
- Diminuzione dell'appetito.
- Stitichezza.
- Edema (eccesso di liquidi nei tessuti corporei, che causa gonfiore delle mani e dei piedi).
- Aumento dei livelli dell'enzima fosfatasi alcalina nel sangue (un indicatore di disfunzione o lesione di organo, in particolare di fegato, pancreas, ossa, tiroide o colecisti).
- Neuropatia (sensazione di intorpidimento o di punture di spillo alle articolazioni o alle estremità).
- Capogiri.
- Indigestione.
- Alterazione del senso del gusto.
- Ipofosfatemia (bassi livelli dei fosfati nel sangue, che possono causare confusione o debolezza muscolare).

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a una persona su 10)

- Eruzione cutanea.
- Infiammazione dell'esofago.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare XALKORI

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola, sull'etichetta del blister o sul flacone dopo "SCAD". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.
- Non usi questo medicinale se nota che la confezione è danneggiata o presenta segni di manomissione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene XALKORI

- Il principio attivo di XALKORI è crizotinib.
XALKORI 200 mg capsule rigide: ogni capsula contiene 200 mg di crizotinib
XALKORI 250 mg capsule rigide: ogni capsula contiene 250 mg di crizotinib
- Gli altri componenti sono (vedere anche il paragrafo 2 "XALKORI contiene sodio"):
Contenuto della capsula: silice colloidale anidra, cellulosa microcristallina, calcio fosfato dibasico anidro, sodio amido glicolato (Tipo A), magnesio stearato.
Involucro della capsula: gelatina, titanio diossido (E171) e ferro ossido rosso (E172).
Inchiostro: gomma lacca (E904), glicole propilenico (E1520), potassio idrossido (E525), ferro ossido nero (E172).

Descrizione dell'aspetto di XALKORI e contenuto della confezione

XALKORI 200 mg è disponibile sotto forma di capsule rigide di gelatina con il cappuccio rosa e il corpo bianco, con la scritta in inchiostro nero "Pfizer" sul cappuccio e la scritta "CRZ 200" sul corpo.

XALKORI 250 mg è disponibile sotto forma di capsule rigide di gelatina con il cappuccio e il corpo rosa, con la scritta in inchiostro nero "Pfizer" sul cappuccio e la scritta "CRZ 250" sul corpo.

XALKORI è disponibile in confezioni in blister da 60 capsule rigide e in flaconi in plastica da 60 capsule rigide.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

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

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

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 Unlimited Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

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

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 5 251 4000

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: +36 1488 37 00

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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
farmacevtske 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)9 430 040

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Sverige

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il MM/AAAA

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

XALKORI 20 mg granuli in capsule da aprire
XALKORI 50 mg granuli in capsule da aprire
XALKORI 150 mg granuli in capsule da aprire
crizotinib

Le parole “lei” e “suo/a” sono usate per riferirsi sia al paziente adulto sia a chi si occupa del paziente pediatrico.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è XALKORI e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere XALKORI
3. Come somministrare XALKORI granuli in capsule da aprire
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare XALKORI
6. Contenuto della confezione e altre informazioni
7. Istruzioni per l'uso

1. Cos'è XALKORI e a cosa serve

XALKORI è un medicinale antitumorale contenente il principio attivo crizotinib usato per il trattamento di pazienti adulti con un tipo di tumore detto carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), che presenta un riarrangiamento specifico o un difetto del gene ALK (chinasi del linfoma anaplastico) oppure del gene ROS1.

XALKORI è usato per il trattamento di bambini e adolescenti (di età compresa tra ≥ 1 e < 18 anni) con un tipo di tumore chiamato linfoma anaplastico a grandi cellule (ALCL) o un tipo di tumore chiamato tumore miofibroblastico infiammatorio (IMT) che presentano un riarrangiamento specifico o un difetto del gene ALK (chinasi del linfoma anaplastico).

XALKORI può essere prescritto a bambini e adolescenti per il trattamento dell'ALCL se il trattamento precedente non ha contribuito a fermare la malattia.

XALKORI può essere prescritto a bambini e adolescenti per il trattamento dell'IMT se l'intervento chirurgico non ha contribuito a fermare la malattia.

Questo medicinale deve essere somministrato solo a lei e sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento del cancro. Se ha dubbi sul meccanismo d'azione di XALKORI o sul perché le è stato prescritto, si rivolga al medico.

2. Cosa deve sapere prima di prendere XALKORI

Non prenda XALKORI

- Se è allergico a crizotinib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6, “Cosa contiene XALKORI”).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere XALKORI:

- Se ha una malattia al fegato moderata o grave.
- Se ha o ha mai avuto qualsiasi altro problema ai polmoni. Alcuni disturbi polmonari possono peggiorare con il trattamento con XALKORI, poiché XALKORI può causare un'inflammatione ai polmoni durante il trattamento. Informi immediatamente il medico se si verificano nuovi sintomi o peggiorano quelli già presenti, tra i quali difficoltà di respirazione, fiato corto, o tosse con o senza muco, o febbre.
- Se le è stato detto di avere un'alterazione del tracciato cardiaco in seguito ad elettrocardiogramma (ECG) nota come prolungamento dell'intervallo QT.
- Se ha una riduzione della frequenza cardiaca.
- Se ha mai avuto problemi allo stomaco o all'intestino, come perforazioni, o se ha patologie che causano infiammazione nell'addome (diverticolite) o se il tumore si è diffuso nell'addome (metastasi).
- Se ha disturbi della visione (vedere lampi di luce, visione annebbiata e visione doppia).
- Se ha una malattia renale grave.
- Se è attualmente in trattamento con uno qualsiasi dei medicinali elencati al paragrafo “Altri medicinali e XALKORI”.

Se una qualsiasi delle condizioni sopra descritte la riguarda, informi il medico.

Informi immediatamente il medico dopo aver assunto XALKORI:

- Se avverte un forte dolore allo stomaco o addominale, febbre, brividi, fiato corto, battito cardiaco veloce, perdita della visione parziale o completa (ad uno o entrambi gli occhi) o cambiamenti delle abitudini intestinali.

Bambini e adolescenti

L'indicazione per il carcinoma polmonare non a piccole cellule non riguarda i bambini e gli adolescenti. Non dia questo medicinale a bambini di età inferiore a 1 anno con ALCL positivo per ALK o IMT positivo per ALK. XALKORI deve essere somministrato a bambini e adolescenti sotto la supervisione di un adulto.

Altri medicinali e XALKORI

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, anche i preparati a base di piante medicinali e quelli senza obbligo di prescrizione.

In particolare, i seguenti medicinali possono aumentare il rischio di effetti indesiderati con XALKORI:

- Claritromicina, telitromicina, eritromicina, antibiotici usati per il trattamento di infezioni batteriche.
- Ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo, usati per il trattamento di infezioni micotiche.
- Atazanavir, ritonavir, cobicistat, usati per il trattamento di infezioni da HIV/AIDS.

I seguenti medicinali possono ridurre l'efficacia di XALKORI:

- Fenitoina, carbamazepina o fenobarbital, antiepilettici usati per il trattamento di crisi o attacchi convulsivi.
- Rifabutina, rifampicina, usati per il trattamento della tubercolosi.

- Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), una pianta medicinale utilizzata per il trattamento della depressione.

XALKORI può aumentare gli effetti indesiderati associati ai seguenti medicinali:

- Alfentanil e altri oppiacei a breve durata d'azione, quali fentanil (antidolorifici usati per alcune procedure chirurgiche).
- Chinidina, digossina, disopiramide, amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide, verapamil, diltiazem, usati per il trattamento di problemi cardiaci.
- Medicinali per la pressione alta chiamati betabloccanti, come atenololo, propranololo, labetalolo.
- Pimozide, usato per il trattamento di malattie mentali.
- Metformina, usata per il trattamento del diabete.
- roccainamide, usata per il trattamento dell'aritmia cardiaca.
- Cisapride, usata per il trattamento di problemi allo stomaco.
- Ciclosporina, sirolimus e tacrolimus, usati nei pazienti sottoposti a trapianto.
- Alcaloidi dell'ergot (es., ergotamina, diidroergotamina), usati per il trattamento dell'emicrania.
- Dabigatran, un anticoagulante usato per rallentare la coagulazione del sangue.
- Colchicina, usata per il trattamento della gotta.
- Pravastatina, usata per ridurre i livelli di colesterolo.
- Clonidina, guanfacina, usate per il trattamento dell'ipertensione.
- Meflochina, usata per la prevenzione della malaria.
- Pilocarpina, usata per il trattamento del glaucoma (una grave patologia dell'occhio).
- Anticolinesterasici, usati per ripristinare la funzionalità muscolare.
- Antipsicotici, usati per il trattamento di malattie mentali.
- Moxifloxacina, usata per il trattamento di infezioni batteriche.
- Metadone, usato per il trattamento del dolore e della dipendenza da oppiacei.
- Bupropione, usato per il trattamento della depressione e della cessazione dell'abitudine al fumo.
- Efavirenz, raltegravir, usati per il trattamento delle infezioni da HIV.
- Irinotecan, un medicinale chemioterapico usato per il trattamento del tumore al colon e al retto.
- Morfina, usata per il trattamento del dolore acuto e del dolore oncologico.
- Naloxone, usato per il trattamento della dipendenza e della sospensione da oppiacei.

Questi medicinali *devono essere evitati* durante il trattamento con XALKORI.

Contraccettivi orali

Se prende XALKORI mentre è in trattamento con contraccettivi orali, i contraccettivi orali possono essere inefficaci.

XALKORI con cibi e bevande

Può assumere XALKORI con o senza cibo; tuttavia, XALKORI granuli non deve essere cosparsa sul cibo. Inoltre, l'assunzione di pompelmo o succo di pompelmo deve essere evitata durante il trattamento con XALKORI, poiché può modificare la quantità di XALKORI presente nell'organismo.

Protezione solare

Eviti di esporsi per molto tempo alla luce del sole. XALKORI può rendere la pelle sensibile al sole (fotosensibilità) e più facilmente soggetta a scottature. Se deve esporsi alla luce del sole durante il trattamento con XALKORI, indossi indumenti protettivi e/o usi una crema solare che protegga la pelle dalle scottature.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Si raccomanda alle donne di non iniziare una gravidanza e agli uomini di astenersi dal generare figli durante il trattamento con XALKORI, poiché questo medicinale può danneggiare il bambino. Qualora vi sia la possibilità che la persona che assume questo medicinale possa iniziare una gravidanza o diventare padre, dovrà usare un metodo contraccettivo valido per tutta la durata del trattamento e per almeno 90 giorni dopo il completamento della terapia, poiché i contraccettivi orali possono non essere efficaci se assunti in concomitanza con XALKORI.

Non allatti con latte materno durante il trattamento con XALKORI. XALKORI può danneggiare il neonato allattato.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Faccia particolare attenzione quando guida o utilizza macchinari, poiché i pazienti che assumono XALKORI possono avere disturbi visivi, capogiri e stanchezza.

XALKORI contiene saccarosio

Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

3. Come somministrare XALKORI granuli in capsule da aprire

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

- La dose raccomandata per bambini e adolescenti con ALCL positivo per ALK o IMT positivo per ALK è 280 mg/m² per via orale due volte al giorno. La dose raccomandata sarà calcolata dal medico del paziente e dipende dalla sua superficie corporea (BSA). La dose massima giornaliera nei bambini e negli adolescenti non deve superare 1.000 mg. XALKORI deve essere somministrato sotto la supervisione di un adulto.
- Somministri la dose raccomandata una volta al mattino e una volta alla sera.
- Somministri le capsule ogni giorno all'incirca alla stessa ora.
- I granuli devono essere somministrati in bocca e non devono essere frantumati, masticati o cosparsi sul cibo.
- L'involucro della capsula non deve essere ingerito.

Modo di somministrazione

Per istruzioni dettagliate su come somministrare XALKORI granuli, leggere il paragrafo 7 "Istruzioni per l'uso" alla fine di questo foglio.

- Tenere la capsula in modo che la scritta "Pfizer" si trovi in alto e picchiare sulla capsula per assicurarsi che tutti i granuli siano scesi nella metà inferiore.
- Comprimere delicatamente il fondo della capsula.
- Svitare la parte superiore della capsula.
- Versare i granuli direttamente nella bocca del paziente OPPURE in un cucchiaino o un bicchierino dosatore e successivamente versare nella bocca del paziente.
- Picchiare sulla capsula aperta per assicurarsi che siano stati somministrati tutti i granuli.
- Se non è possibile assumere l'intera dose in una sola volta, somministrarla in porzioni fino a quando non viene assunta l'intera dose.
- Immediatamente dopo la somministrazione, far bere dell'acqua per assicurarsi che tutti i granuli vengano deglutiti.
- Dopo che i granuli sono stati ingeriti, si possono somministrare altri liquidi o alimenti, ad eccezione del pompelmo e del succo di pompelmo.

Se necessario, il medico può decidere di ridurre la dose da assumere per via orale. Il medico può decidere di interrompere definitivamente il trattamento con XALKORI se lei non tollera XALKORI.

Se prende più XALKORI di quanto deve

Se accidentalmente ha preso troppe capsule, si rivolga al medico o al farmacista immediatamente. Può essere necessario l'intervento del medico.

Se dimentica di prendere XALKORI

Se dimentica di assumere una capsula, le azioni da intraprendere dipendono da quanto tempo manca all'assunzione della dose successiva.

- Se la dose successiva deve essere assunta dopo **6 ore o più**, prenda la capsula dimenticata non appena se ne ricorda. Poi prenda la capsula successiva all'ora abituale.
- Se la dose successiva deve essere assunta **entro 6 ore**, non prenda la capsula dimenticata. Poi prenda la capsula successiva all'ora abituale.

Alla visita successiva, informi il medico di aver dimenticato di assumere una dose.

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se vomita dopo aver preso una dose di XALKORI, non prenda un'altra dose: prenda normalmente la dose successiva all'orario regolare.

Se interrompe il trattamento con XALKORI

È importante assumere XALKORI ogni giorno, per tutto il periodo di tempo prescritto dal medico. Se non riesce ad assumere il medicinale che il medico le ha prescritto o se pensa di non averne più bisogno, si rivolga immediatamente al medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Sebbene non tutte le reazioni avverse identificate negli adulti con NSCLC siano state osservate in bambini e adolescenti con ALCL o IMT, gli stessi effetti indesiderati per pazienti adulti con carcinoma polmonare devono essere presi in considerazione per bambini e adolescenti con ALCL o IMT.

Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi. Contatti immediatamente il medico se manifesta uno dei seguenti effetti indesiderati gravi (vedere anche il paragrafo 2 "Cosa deve sapere prima di prendere XALKORI"):

- **Insufficienza epatica**

Informi immediatamente il medico se si sente più stanco del solito, se presenta ingiallimento della pelle e della parte bianca dell'occhio, se le urine sono scure o marroni (colore del tè), se compaiono nausea, vomito o riduzione dell'appetito, se ha dolore alla parte destra dello stomaco, se ha prurito oppure se nota un aumento della tendenza alla formazione di lividi. Il medico può sottoporla ad analisi del sangue per controllare la funzionalità del fegato, e qualora i risultati siano anomali, può decidere di ridurre la dose di XALKORI oppure di interrompere il trattamento.

- **Infiammazione ai polmoni**
Informi il medico immediatamente se ha difficoltà a respirare, soprattutto se associato a tosse o febbre.
- **Riduzione del numero di globuli bianchi (inclusi i neutrofili)**
Informi il medico immediatamente se manifesta febbre o infezione. Il medico può farle fare un esame del sangue e, se i risultati non sono nella norma, può decidere di ridurre la dose di XALKORI.
- **Confusione della mente, svenimento o fastidio al torace**
Informi il medico immediatamente se si manifestano questi sintomi che possono indicare delle alterazioni nell'attività elettrica (osservate all'elettrocardiogramma) oppure alterazioni del ritmo cardiaco. Il medico può effettuare un elettrocardiogramma per verificare se sono sopraggiunti problemi cardiaci durante il trattamento con XALKORI.
- **Perdita della visione completa o parziale ad uno o entrambi gli occhi**
Informi immediatamente il medico se manifesta nuovi problemi alla vista, perdita della visione o qualsiasi cambiamento nella visione come difficoltà a vedere da uno o entrambi gli occhi. Il medico può sospendere o interrompere definitivamente il trattamento con XALKORI e richiedere il parere di un oculista.

Per bambini e adolescenti che assumono XALKORI per il trattamento di ALCL positivo per ALK o IMT positivo per ALK: il medico deve indirizzarla da un oculista prima di iniziare il trattamento con XALKORI ed entro 1 mese dall'inizio di XALKORI per verificare la presenza di problemi alla vista. Deve sottoporsi a una visita oculistica ogni 3 mesi durante il trattamento con XALKORI e più spesso se si manifestano nuovi problemi alla vista.

- **Gravi problemi allo stomaco e all'intestino (gastrointestinali) nei bambini e negli adolescenti con ALCL positivo per ALK o IMT positivo per ALK**
XALKORI può causare diarrea, nausea o vomito gravi. Informi immediatamente il medico se durante il trattamento con XALKORI si sviluppano problemi di deglutizione, vomito o diarrea. Il medico può prescrivere medicinali al bisogno per prevenire o curare diarrea, nausea e vomito. Se si sviluppano sintomi gravi, il medico può raccomandarle di bere più liquidi o può prescrivere integratori di elettroliti o altri tipi di supporto nutrizionale.

Altri effetti indesiderati di XALKORI in adulti con NSCLC possono essere:

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- Disturbi visivi (lampi di luce, visione annebbiata, sensibilità alla luce, mosche volanti o visione doppia, che si manifestano spesso subito dopo l'inizio del trattamento con XALKORI).
- Disturbi allo stomaco, compresi vomito, diarrea, nausea.
- Edema (eccesso di liquidi nei tessuti corporei, che causa gonfiore delle mani e dei piedi).
- Stitichezza.
- Anomalie negli esami del sangue per il fegato.
- Diminuzione dell'appetito.
- Stanchezza.
- Capogiri.
- Neuropatia (sensazione di intorpidimento o di punture di spillo alle articolazioni o alle estremità).
- Alterazione del senso del gusto.
- Dolore all'addome.
- Riduzione del numero dei globuli rossi (anemia).
- Eruzione cutanea.
- Diminuzione della frequenza cardiaca.

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a una persona su 10)

- Indigestione.
- Aumento dei livelli di creatinina nel sangue (può indicare un funzionamento non corretto dei reni).
- Aumento dei livelli dell'enzima fosfatasi alcalina nel sangue (un indicatore di disfunzione o lesione di organo, in particolare di fegato, pancreas, ossa, tiroide o colecisti).
- Ipofosfatemia (bassi livelli dei fosfati nel sangue, che possono causare confusione o debolezza muscolare).
- Sacche chiuse di liquido nei reni (cisti renali).
- Svenimento.
- Infiammazione dell'esofago.
- Diminuzione dei livelli di testosterone, un ormone sessuale maschile.
- Insufficienza cardiaca.

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a una persona su 100)

- Perforazione nello stomaco o nell'intestino.
- Sensibilità alla luce del sole (fotosensibilità).
- Aumento dei livelli nel sangue nelle analisi che verificano la presenza di danni ai muscoli (livelli elevati di creatinfosfochinasi).

Altri effetti indesiderati di XALKORI in bambini e adolescenti con ALCL positivo per ALK o IMT positivo per ALK possono essere:

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- Anomalie negli esami del sangue per il fegato.
- Disturbi visivi (lampi di luce, visione annebbiata, sensibilità alla luce, mosche volanti o visione doppia, che si manifestano spesso subito dopo l'inizio del trattamento con XALKORI).
- Dolore all'addome.
- Aumento dei livelli di creatinina nel sangue (può indicare un funzionamento non corretto dei reni).
- Anemia (riduzione del numero dei globuli rossi).
- Conta piastrinica bassa negli esami del sangue (può aumentare il rischio di sanguinamento e lividi).
- Stanchezza.
- Diminuzione dell'appetito.
- Stitichezza.
- Edema (eccesso di liquidi nei tessuti corporei, che causa gonfiore delle mani e dei piedi).
- Aumento dei livelli dell'enzima fosfatasi alcalina nel sangue (un indicatore di disfunzione o lesione di organo, in particolare di fegato, pancreas, ossa, tiroide o colecisti).
- Neuropatia (sensazione di intorpidimento o di punture di spillo alle articolazioni o alle estremità).
- Capogiri.
- Indigestione.
- Alterazione del senso del gusto.
- Ipofosfatemia (bassi livelli dei fosfati nel sangue, che possono causare confusione o debolezza muscolare).

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a una persona su 10)

- Eruzione cutanea.
- Infiammazione dell'esofago.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il **sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare XALKORI

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flacone e sulla scatola dopo "SCAD". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Conservare a temperatura inferiore a 25°C..
- Non usi questo medicinale se nota che la confezione è danneggiata o presenta segni di manomissione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Getti l'involucro vuoto delle capsule di XALKORI granuli orali nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene XALKORI

- Il principio attivo di XALKORI è crizotinib.
XALKORI 20 mg granuli in capsule da aprire: ogni capsula contiene 20 mg di crizotinib
XALKORI 50 mg granuli in capsule da aprire: ogni capsula contiene 50 mg di crizotinib
XALKORI 150 mg granuli in capsule da aprire: ogni capsula contiene 150 mg di crizotinib
- Gli altri componenti sono (vedere anche il paragrafo 2 "XALKORI contiene saccarosio"):
Contenuto dei granuli: alcol stearilico, polossamero, saccarosio, talco (E553b), ipromellosa (E464), macrogol (E1521), gliceril monostearato (E471), trigliceridi a catena media.
Involucro della capsula: gelatina, titanio diossido (E171), blu brillante (E133) o ferro ossido nero (E172).
Inchiostro: gomma lacca (E904), glicole propilenico (E1520), potassio idrossido (E525), ferro ossido nero (E172).

Descrizione dell'aspetto di XALKORI e contenuto della confezione

XALKORI granuli è di colore da bianco a bianco sporco in capsule da aprire.

XALKORI 20 mg granuli in capsule da aprire si compone di un cappuccio azzurro con la scritta in inchiostro nero "Pfizer" e di un corpo bianco con la scritta in inchiostro nero "CRZ 20".

XALKORI 50 mg granuli in capsule da aprire si compone di un cappuccio grigio con la scritta in inchiostro nero "Pfizer" e di un corpo grigio chiaro con la scritta in inchiostro nero "CRZ 50".

XALKORI 150 mg granuli in capsule da aprire si compone di un cappuccio azzurro con la scritta in inchiostro nero "Pfizer" e un corpo azzurro con la scritta in inchiostro nero "CRZ 150".

È disponibile in flaconi di plastica da 60 capsule da aprire.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

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

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

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 Unlimited Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

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

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 5 251 4000

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: +36 1488 37 00

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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 farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Sverige

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il MM/AAAA

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale e informazioni in diverse lingue sono disponibili scansionando il codice QR sul cartone esterno con un dispositivo mobile.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

7. Istruzioni per l'uso

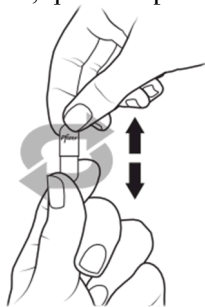
Leggere per intero il paragrafo 7 prima di utilizzare XALKORI granuli in capsule da aprire.

Materiali necessari per la somministrazione di XALKORI granuli:

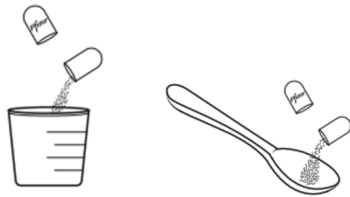
- XALKORI granuli contenuti in capsule, come prescritto dal medico
- Un cucchiaino o un bicchierino dosatore opzionale reperito dal consumatore

Preparazione di XALKORI granuli (passaggi da 1 a 3):

Passaggio 1	Prelevare il numero di capsule richieste per la dose prescritta di XALKORI granuli da ciascun flacone.
Passaggio 2	• Tenere la capsula in modo che la scritta "Pfizer" si trovi in alto. • Picchiare sulla capsula per assicurarsi che i granuli cadano sul fondo. Schiacciare delicatamente il fondo della capsula per allentare la parte superiore della capsula dal fondo. 

Passaggio 3	Tenere e ruotare con attenzione la parte superiore e inferiore dell'involucro della capsula in direzioni opposte, quindi separarle per aprire la capsula. 
---------------------------	---

Somministrazione di XALKORI granuli (passaggio 4): i granuli orali possono essere somministrati al paziente in **2 modi**.

Passaggio 4	Opzione 1 (Versare direttamente nella bocca del paziente)	• Versare tutti i granuli di 1 capsula direttamente nella bocca del paziente. • Picchiettare delicatamente sul corpo della capsula con un dito come necessario per il completo trasferimento dei granuli. • Immediatamente dopo aver somministrato XALKORI granuli, somministrare una quantità di acqua sufficiente per assicurarsi che tutti i granuli siano stati ingeriti. • Se è richiesta più di 1 capsula per la dose prescritta, ripetere la somministrazione dei granuli orali da ciascuna capsula aperta seguita dall'assunzione di acqua. 
	Opzione 2 (Versare da un dosatore)	• Versare nel dosatore asciutto i granuli contenuti nelle capsule che compongono la dose prescritta. • Versare i granuli dal dosatore nella bocca del paziente. • Immediatamente dopo aver somministrato XALKORI granuli, somministrare una quantità di acqua sufficiente per assicurarsi che tutti i granuli siano stati ingeriti. • Se il paziente non è in grado di assumere la dose prescritta in una sola volta, somministrare i granuli orali in porzioni della quantità opportuna per il paziente, seguite dall'assunzione di acqua, fino a somministrare l'intera dose prescritta. 

Una volta completato il passaggio 4, è possibile somministrare altri liquidi o alimenti, ad eccezione del pompelmo o del succo di pompelmo.

Rivolgersi al medico o al farmacista per qualsiasi dubbio in merito alla procedura di preparazione o somministrazione della dose prescritta di XALKORI granuli al paziente.