**ANEXA I**

# REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

XALKORI 200 mg capsule

XALKORI 250 mg capsule

XALKORI 20 mg granule ambalate în capsule care trebuie deschise

XALKORI 50 mg granule ambalate în capsule care trebuie deschise

XALKORI 150 mg granule ambalate în capsule care trebuie deschise

**2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ**

XALKORI 200 mg capsule

Fiecare capsulă conţine crizotinib 200 mg.

XALKORI 250 mg capsule

Fiecare capsulă conţine crizotinib 250 mg.

XALKORI 20 mg granule ambalate în capsule care trebuie deschise

Fiecare capsulă conține crizotinib 20 mg.

*Excipient cu efect cunoscut*

Fiecare capsulă care trebuie deschisă conține sucroză 6 mg.

XALKORI 50 mg granule ambalate în capsule care trebuie deschise

Fiecare capsulă conține crizotinib 50 mg.

*Excipient cu efect cunoscut*

Fiecare capsulă care trebuie deschisă conține sucroză 14 mg.

XALKORI 150 mg granule ambalate în capsule care trebuie deschise

Fiecare capsulă conține crizotinib 150 mg.

*Excipient cu efect cunoscut*

Fiecare capsulă care trebuie deschisă conține sucroză 43 mg.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Capsulă

*XALKORI 200 mg capsule*

Capsulă de culoare alb opac şi roz opac, inscripţionată cu “Pfizer” pe capac şi “CRZ 200” pe corp.

*XALKORI 250 mg capsule*

Capsulă de culoare roz opac, inscripţionată cu “Pfizer” pe capac şi “CRZ 250” pe corp.

Granule în capsulă care trebuie deschisă

Granulele sunt de culoare albă sau aproape albă și sunt ambalate într-o capsulă opacă.

*XALKORI 20 mg granule ambalate ȋn capsule care trebuie deschise*

Capac albastru deschis imprimat cu „Pfizer” cu cerneală neagră și un corp alb imprimat cu „CRZ 20” cu cerneală neagră.

*XALKORI 50 mg granule ambalate ȋn capsule care trebuie deschise*

Capac gri imprimat cu „Pfizer” cu cerneală neagră și un corp gri deschis imprimat cu „CRZ 50” cu cerneală neagră.

*XALKORI 150 mg granule ambalate ȋn capsule care trebuie deschise*

Capac albastru deschis imprimat cu „Pfizer” cu cerneală neagră și un corp albastru deschis imprimat cu „CRZ 150” cu cerneală neagră.

**4. DATE CLINICE**

**4.1 Indicaţii terapeutice**

XALKORI în monoterapie este indicat pentru:

* Tratamentul de primă intenţie al adulţilor cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplazic (ALK-pozitiv)
* Tratamentul adulţilor cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, tratat anterior, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplazic (ALK-pozitiv)
* Tratamentul adulţilor cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, pozitiv pentru ROS1
* Tratamentul pacienţilor copii şi adolescenţi (vârsta ≥1 până la <18 ani) cu limfom anaplazic cu celule mari (ALCL) sistemic, recidivat sau refractar, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplazic (ALK-pozitiv).
* Tratamentul pacienţilor copii şi adolescenţi (vârsta ≥1 până la <18 ani) cu tumoră miofibroblastică inflamatorie (IMT) nerezecabilă, recurentă sau refractară, pozitivă pentru kinaza limfomului anaplazic (ALK-pozitivă).

**4.2 Doze şi mod de administrare**

Tratamentul cu XALKORI trebuie iniţiat şi supravegheat de un medic cu experienţă în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

Testarea ALK şi ROS1

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

Înainte de iniţierea tratamentului cu crizotinib, trebuie stabilit dacă există NSCLC cu mutaţie ALK-pozitivă, NSCLC cu mutaţie ROS1-pozitivă, ALCL cu mutaţie ALK-pozitivă sau IMT cu mutaţie ALK-pozitivă. Evaluarea trebuie efectuată de laboratoare cu competenţă demonstrată în tehnologia specifică care se utilizează (vezi pct. 4.4).

Doze

*Pacienţi adulţi cu NSCLC avansat ALK-pozitiv sau ROS1-pozitiv*

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

*Pacienţi copii şi adolescenţi cu ALCL ALK-pozitiv sau IMT ALK-pozitivă*

Schema recomandată pentru doza inițială de crizotinib la pacienții copii și adolescenți se bazează pe suprafața corporală (SC). Doza recomandată de crizotinib pentru pacienţi copii şi adolescenţi cu ALCL sau IMT este de 280 mg/m2 administrată pe cale orală de două ori pe zi până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

Doza recomandată pentru pacienții copii și adolescenți cu SC ≥ 1,34 m2 este prezentată în Tabelul 1. Dacă este necesar, obțineți doza dorită prin combinarea diferitelor concentrații ale capsulelor de crizotinib.

**Tabelul 1. Pacienți copii și adolescenți cu suprafața corporală (SC) ≥ 1,34 m2: doza inițială recomandată pentru crizotinib capsule\***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Suprafaţa corporală (SC)\*** | **Doza (de două ori pe zi)** | **Doza zilnică totală** |
| 1,34 – 1,51 m2 | 400 mg  (2 × 200 mg capsule) | 800 mg |
| 1,52 – 1,69 m2 | 450 mg  (1 × 200 mg capsule + 1 × 250 mg capsule) | 900 mg |
| ≥1,70 m2 | 500 mg  (2 × 250 mg capsule) | 1000 mg |
| \*Se referă la XALKORI 200 mg și 250 mg capsule.  **\*\*** Pentru pacienții copii și adolescenți cu SC < 1,34 m2, consultați Tabelul 2. | | |

Pentru pacienții copii și adolescenți cu SC < 1,34 m2, trebuie utilizate granule din formularea XALKORI capsule care trebuie deschise. Doza recomandată pentru pacienții copii și adolescenți cu SC < 1,34 m2 este prezentată în Tabelul 2.

Granulele sunt incluse în capsule cu 3 concentrații de dozare: 20 mg, 50 mg și 150 mg crizotinib. Dacă este necesar, obțineți doza dorită prin combinarea diferitelor concentrații de granule de crizotinib din capsulele care trebuie deschise. Nu vor fi necesare mai mult de 4 capsule pentru o singură doză (vezi Tabelul 2).

**Tabelul 2. Pacienți copii și adolescenți cu suprafața corporală (SC) între 0,38 m2 și 1,33 m2: doza inițială recomandată pentru crizotinib granule\***

| **Suprafață corporală (SC)\*\*** | **Doză (de două ori pe zi)** | **Doza zilnică totală** |
| --- | --- | --- |
| între 0,38 și 0,46 m2 | 120 mg  (1 × 20 mg + 2 × 50 mg) | 240 mg |
| între 0,47 și 0,51 m2 | 140 mg  (2× 20 mg + 2 × 50 mg) | 280 mg |
| între 0,52 și 0,61 m2 | 150 mg  (1 × 150 mg) | 300 mg |
| între 0,62 și 0,80 m2 | 200 mg  (1 × 50 mg + 1 × 150 mg) | 400 mg |
| între 0,81 și 0,97 m2 | 250 mg  (2 × 50 mg + 1 × 150 mg) | 500 mg |
| între 0,98 și 1,16 m2 | 300 mg  (2 × 150 mg) | 600 mg |
| între 1,17 și 1,33 m2 | 350 mg  (1 × 50 mg + 2 × 150 mg) | 700 mg |
| \* Se referă la 20 mg, 50 mg și 150 mg de granule de crizotinib în capsule care trebuie deschise.  \*\* Doza recomandată pentru pacienții cu SC mai mică de 0,38 m2 nu a fost stabilită. Pentru pacienții copii și adolescenți cu SC ≥ 1,34 m2, vezi Tabelul 1. | | |

Administrați crizotinib la pacienții copii și adolescenți sub supravegherea unui adult.

*Ajustări ale dozei*

Întreruperea administrării dozelor şi/sau reducerea dozei pot fi necesare în funcţie de profilul de siguranţă şi de tolerabilitate al fiecărui pacient.

Pacienţi adulţi cu NSCLC avansat ALK-pozitiv sau ROS1-pozitiv

La 1722 pacienţi adulţi cu NSCLC ALK-pozitiv sau ROS1-pozitiv trataţi cu crizotinib în studiile clinice, cele mai frecvente reacţii adverse (≥ 3%) asociate cu întreruperea administrării dozelor au fost neutropenie, creştere a valorilor serice ale transaminazelor, vărsături şi greaţă. Cele mai frecvente reacţii adverse (≥ 3%) asociate cu reducerea dozei au fost creştere a valorilor serice ale transaminazelor şi neutropenie. În cazul în care este necesară reducerea dozei la pacienţii trataţi cu crizotinib 250 mg administrat oral de două ori pe zi, atunci doza de crizotinib trebuie redusă cum se arată mai jos.

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

În tabelele 3 şi 4 sunt prezentate recomandări cu privire la reducerea dozei pentru toxicităţile hematologice şi non-hematologice. Pentru pacienţii trataţi cu o doză de crizotinib mai mică de 250 mg de două ori pe zi, vor fi urmate recomandările de reducere a dozei furnizate în tabelele 3 şi 4.

**Tabelul 3. Pacienţi adulţi: Modificare a dozei de XALKORI – toxicităţi hematologicea,b**

|  |  |
| --- | --- |
| **Gradul CTCAEc** | **Tratamentul cu XALKORI** |
| Grad 3 | Se întrerupe temporar până când evenimentul se remite la Grad ≤ 2, apoi se reia cu aceeaşi schemă terapeutică |
| Grad 4 | Se întrerupe temporar, până când evenimentul se remite la Grad ≤ 2, apoi se reia cu următoarea doză mai scăzutăd, e |

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

b. Pentru pacienţii la care se dezvoltă neutropenie şi leucopenie, vezi şi pct. 4.4 şi 4.8.

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

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

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

**Tabelul 4. Pacienţi adulţi: Modificarea dozei de XALKORI – toxicităţi non-hematologice**

| **Gradul CTCAEa** | **Tratamentul cu XALKORI** |
| --- | --- |
| Creştere de Grad 3 sau 4 a valorilor serice ale alanin aminotransferazei (ALT) sau aspartat aminotransferazei (AST), cu bilirubinemie totală de Grad ≤ 1 | Se întrerupe temporar administrarea până când evenimentul se remite la Grad ≤ 1 sau până la valoarea iniţială, apoi se reia doza de 250 mg o dată pe zi şi se creşte la 200 mg de două ori pe zi dacă este tolerată clinicb, c |
| Creştere de Grad 2, 3 sau 4 a valorilor serice ale ALT sau AST, cu creştere concomitentă de Grad 2, 3 sau 4 a bilirubinemiei totale (în absenţa colestazei sau hemolizei) | Se oprește permanent |
| Boală pulmonară interstiţială (BPI)/pneumonită de orice grad | Se întrerupe temporar dacă se suspectează apariţia BPI/pneumonitei şi se oprește definitiv dacă se diagnostichează BPI/pneumonita indusă de tratamentd |
| Prelungirea intervalului QTc de Grad 3 | Se întrerupe temporar până când evenimentul se remite la Grad ≤ 1, se verifică şi, dacă este necesar, se corectează echilibrul electrolitic, apoi se reia cu următoarea doză mai scăzutăb, c |
| Prelungirea intervalului QTc de Grad 4 | Se oprește permanent |
| Bradicardie Grad 2, 3d, e  Simptomatică, poate fi severă şi semnificativă din punct de vedere medical, este indicată intervenţie medicală | Se întrerupe temporar până când evenimentul se remite la Grad ≤ 1 sau la o frecvenţă cardiacă de 60 sau mai mare  Se evaluează medicamentele administrate concomitent, cunoscute că ar putea determina bradicardie, precum şi medicamentele antihipertensive  Dacă se identifică medicamente administrate concomitent care ar putea cauza apariţia evenimentului şi se întrerupe administrarea acestora sau dacă se ajustează doza acestora, se reia terapia cu doza anterioară când evenimentul se remite la Grad ≤ 1 sau la o frecvenţă cardiacă de 60 sau mai mare  Dacă nu se identifică medicamente administrate concomitent care ar putea cauza apariţia evenimentului sau dacă administrarea acestora nu este întreruptă sau dacă nu li se modifică doza, se reia doza terapia cu anterioarăc când evenimentul se remite la Grad ≤ 1 sau la o frecvenţă cardiacă de 60 sau mai mare |
| Bradicardie Grad 4d,e,f  Consecinţe cu potenţial letal, este indicată intervenţie de urgenţă | Se oprește permanent dacă nu se identifică medicamente administrate concomitent care ar putea cauza apariţia evenimentului  Dacă se identifică medicamente administrate concomitent care ar putea cauza apariţia evenimentului şi se întrerupe administrarea acestora sau dacă se ajustează doza acestora, se reia terapia cu doza de 250 mg o dată pe zic când evenimentul se remite la Grad ≤ 1 sau la o frecvenţă cardiacă de 60 sau mai mare, cu monitorizare frecventă |
| Tulburări de vedere de Grad 4 (pierdere a vederii) | Se întrerupe în timpul evaluării pierderii severe de vedere |

1. Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse ale Institutului Naţional de Cancer (INC)
2. Administrarea XALKORI trebuie oprită permanent în cazul altor recidive de Grad ≥ 3. Vezi pct. 4.4 şi 4.8.
3. Pentru pacienţii trataţi cu doza de 250 mg o dată pe zi sau a căror doză a fost redusă la 250 mg o dată pe zi, administrarea se întrerupe în timpul evaluării.
4. Vezi pct. 4.4 şi 4.8.
5. Frecvenţă cardiacă mai mică de 60 de bătăi pe minut (bpm).
6. Se oprește permanent în cazul recidivei.

Pacienţi copii şi adolescenţi cu ALCL ALK-pozitiv sau IMT ALK-pozitivă

Dacă este necesară o reducere a dozei pentru pacienţii copii și adolescenți trataţi cu doza iniţială recomandată, atunci doza de XALKORI pentru pacienții copii și adolescenți cu SC < 1,34 m2 trebuie redusă aşa cum este prezentat în tabelul 5.

**Tabelul 5. Pacienţi copii şi adolescenţi cu suprafața corporală (SC) ≥1 ,34 m2: Reduceri recomandate ale dozei de XALKORI capsule\***

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Suprafaţa corporală (SC)\*\*** | **Prima reducere a dozei** | | **A doua reducere a dozei\*\*\*** | |
| **Doza**  (De două ori pe zi\*) | **Doza totală zilnică** | **Doza**  (De două ori pe zi\*) | **Doza totală zilnică** |
| 1,34 – 1,69 m2 | 250 mg | 500 mg | 200 mg | 400 mg |
| ≥1,70 m2 | 400 mg | 800 mg | 250 mg | 500 mg |
| \* Se referă la XALKORI 200 mg și 250 mg capsule.  \*\* Pentru pacienții copii și adolescenți cu SC < 1,34 m2, vezi Tabelul 6.  \*\*\* Întrerupeţi permanent la pacienţi care sunt incapabili să tolereze crizotinib după 2 reduceri ale dozei. | | | | |

Dacă este necesară o reducere a dozei pentru pacienții copii și adolescenți tratați cu doza inițială recomandată, atunci doza de XALKORI pentru pacienții copii și adolescenți cu SC < 1,34 m2 trebuie redusă așa cum este prezentat în Tabelul 6.

**Tabelul 6. Pacienți copii și adolescenți cu suprafața corporală (SC) între 0,38 m2 și 1,33 m2: Reduceri recomandate ale dozelor de XALKORI granule\***

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Suprafață corporală (SC)\*\*** | **Prima reducere de doză:** | | **A doua reducere de doză\*\*\*** | |
| **Doză**  **(de două ori pe zi)** | **Doza zilnică totală** | **Doză**  **(de două ori pe zi)** | **Doza zilnică totală** |
| între 0,38 și 0,46 m2 | 90 mg  (2 × 20 mg + 1 × 50 mg) | 180 mg | 70 mg  (1 × 20 mg + 1 × 50 mg) | 140 mg |
| între 0,47 și 0,51 m2 | 100 mg  (2 × 50 mg) | 200 mg | 80 mg  (4 × 20 mg) | 160 mg |
| între 0,52 și 0,61 m2 | 120 mg  (1 × 20 mg + 2 × 50 mg) | 240 mg | 90 mg  (2 × 20 mg + 1 × 50 mg) | 180 mg |
| între 0,62 și 0,80 m2 | 150 mg  (1 × 150 mg) | 300 mg | 120 mg  (1 × 20 mg + 2 × 50 mg) | 240 mg |
| între 0,81 și 0,97 m2 | 200 mg  (1 × 50 mg + 1 × 150 mg) | 400 mg | 150 mg  (1 × 150 mg) | 300 mg |
| între 0,98 și 1,16 m2 | 220 mg  (1 × 20 mg + 1 × 50 mg + 1 × 150 mg) | 440 mg | 170 mg  (1 × 20 mg + 1 × 150 mg) | 340 mg |
| între 1,17 și 1,33 m2 | 250 mg  (2 × 50 mg + 1 × 150 mg) | 500 mg | 200 mg  (1 × 50 mg + 1 × 150 mg) | 400 mg |
| \* Se referă la 20 mg, 50 mg și 150 mg de granule de crizotinib în capsule care trebuie deschise.  **\*\*** Pentru copii și adolescenți cu SC ≥ 1,34 m2, vezi Tabelul 5.  **\*\*\*** Administrarea se oprește definitiv dacă pacientul nu poate tolera crizotinib după 2 reduceri de doză. | | | | |

Modificările recomandate ale dozei pentru reacţii adverse hematologice şi non-hematologice la pacienţii copii şi adolescenţi cu ALCL ALK-pozitiv sau IMT ALK-pozitivă sunt prezentate în tabelele 7 şi respectiv 8.

**Tabelul  7. Pacienţi copii şi adolescenţi: Modificări ale dozei de XALKORI pentru reacţii adverse hematologice**

|  |  |
| --- | --- |
| **Gradul CTCAEa** | **Doza de XALKORI** |
| **Numărul absolut de neutrofile (ANC)** | |
| Scădere de gradul 4 a numărului de neutrofile | Prima apariţie: Se întrerupe temporar până când evenimentul se remite la Grad ≤2, apoi se reia cu următoarea doză mai scăzută.  A doua apariţie:   * Se oprește permanent în cazul recidivei complicate de neutropenie febrilă sau infecţie. * Pentru neutropenie necomplicată de gradul 4, fie se opreşte permanent, fie se întrerupe temporar până când evenimentul se remite la Grad ≤2, apoi se reia cu următoarea doză mai scăzută.b |
| **Numărul de trombocite** | |
| Scădere de gradul 3 a numărului de trombocite (cu sângerare concomitentă) | Se întrerupe temporar până când evenimentul se remite la Grad ≤2, apoi se reia cu aceeaşi doză. |
| Scădere de gradul 4 a numărului de trombocite | Se întrerupe temporar până când evenimentul se remite la Grad ≤2, apoi se reia cu următoarea doză mai scăzută. Se oprește permanent în cazul recidivei. |
| **Anemie** | |
| Gradul 3 | Se întrerupe temporar până când evenimentul se remite la Grad ≤2, apoi se reia cu aceeaşi doză. |
| Gradul 4 | Se întrerupe temporar până când evenimentul se remite la Grad ≤2, apoi se reia cu următoarea doză mai scăzută. Se oprește permanent în cazul recidivei. |
| a. Grade bazate pe Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse (CTCAE) ale Institutului Naţional de Cancer (INC), versiunea 4.0.  b. Se opreşte permanent la pacienţii care nu sunt capabili să tolereze XALKORI după 2 reduceri ale dozei, cu excepţia cazului în care este indicat altfel în tabelele 5 și 6. | |

Se recomandă monitorizarea hemoleucogramei complete, inclusiv formula leucocitară, săptămânal pentru prima lună de tratament şi apoi cel puţin lunar, cu monitorizare mai frecventă dacă apar anomalii de gradul 3 sau 4, febră sau infecţii.

**Tabelul  8. Pacienţi copii şi adolescenţi: Modificări ale dozei de XALKORI pentru reacţii adverse non-hematologice**

| **Gradul CTCAEa** | **Doza de XALKORI** |
| --- | --- |
| Creşterea ALT sau AST de Gradul 3 sau 4 cu bilirubină totală de Gradul ≤1 | Se întrerupe temporar până când evenimentul se remite la Grad ≤1, apoi se reia cu următoarea doză mai scăzută. |
| Creşterea ALT sau AST de Gradul 2, 3 sau 4 cu creşterea concomitentă a bilirubinei totale de Gradul 2, 3 sau 4 (în absenţa colestazei sau hemolizei) | Se oprește permanent. |
| Boală pulmonară interstiţială/pneumonită legată de medicament, de orice grad | Se oprește permanent. |
| Prelungirea intervalului QTc de Gradul 3 | Se întrerupe temporar până când evenimentul se remite la nivelul de la momentul iniţial sau la un interval QTc mai mic de 481 ms, apoi se reia cu următoarea doză mai scăzută. |
| Prelungirea intervalului QTc de Gradul 4 | Se oprește permanent. |
| Bradicardie de Gradul 2, 3b  Simptomatică, poate fi severă şi semnificativă din punct de vedere medical, se indică intervenţia medicală | Se întrerupe temporar până când evenimentul se remite la o frecvenţă cardiacă de repaus în concordanţă cu vârsta pacientului (pe baza percentilei 2,5 conform normelor specifice vârstei) după cum urmează:   * 1 până la <2 ani: 91 bpm sau mai mult * 2 până la 3 ani: 82 bpm sau mai mult * 4 până la 5 ani: 72 bpm sau mai mult * 6 până la 8 ani: 64 bpm sau mai mult * >8 ani: 60 bpm sau mai mult |
| Bradicardie de Gradul 4b,c  Consecinţe care pun viaţa în pericol, se indică intervenţia medicală de urgenţă | Se oprește permanent dacă nu este identificată o medicaţie administrată concomitent care contribuie la simptome.  Dacă este identificată şi întreruptă medicaţia administrată concomitent care contribuie la simptome, sau dacă doza acesteia este ajustată, se reia la cel de-al doilea nivel de reducere a dozei din tabelul 5c până la remiterea la Gradul ≤1 sau la criteriile de frecvenţă cardiacă enumerate pentru managementul bradicardiei simptomatice sau severe, semnificativă din punct de vedere medical, cu monitorizare frecventă. |
| Greaţă de Gradul 3  Aport oral inadecvat pentru mai mult de 3 zile, necesită intervenţie medicală | Gradul 3 (în ciuda terapiei medicale maximale): Se întrerupe temporar până la remitere, apoi se reia cu următoarea doză mai scăzută.d |
| Vărsături de Gradul 3, 4  Mai mult de 6 episoade în 24 ore pentru mai mult de 3 zile, necesită intervenţie medicală, adică, hrănire pe sondă sau spitalizare; consecinţe care pun viaţa în pericol, se indică intervenţie de urgenţă | Gradul 3 sau 4 (în ciuda terapiei medicale maximale): Se întrerupe temporar până la remitere, apoi se reia cu următoarea doză mai scăzută.d |
| Diaree de Gradul 3, 4  Creştere la 7 sau mai multe scaune pe zi faţă de momentul iniţial, incontinenţă, se indică spitalizarea; consecinţe care pun viaţa în pericol, se indică intervenţie de urgenţă | Gradul 3 sau 4 (în ciuda terapiei medicale maximale): Se întrerupe temporar până la remitere, apoi se reia cu următoarea doză mai scăzută.d |
| Tulburări oculare de Gradul 1 (simptome uşoare), 2 (simptome moderate care afectează capacitatea de a efectua activităţi ale vieţii zilnice adaptate vârstei) | Gradul 1 sau 2: Monitorizaţi simptomele şi raportaţi orice simptome unui specialist oftalmolog. Luaţi în considerare reducerea dozei pentru tulburări de vedere de Gradul 2. |
| Tulburări oculare de Gradul 3, 4 (pierderea vederii, scădere marcată a vederii) | Gradul 3 sau 4: Se întrerupe temporar până la evaluarea pierderii severe a vederii. Se oprește permanent dacă la evaluare nu este găsită nicio altă cauză. |
| a. Grade bazate pe Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse (CTCAE) ale Institutului Naţional de Cancer (INC), versiunea 4.0.  b. Frecvenţa cardiacă de repaus mai mică decât percentila 2,5 conform normelor specifice vârstei.  c. Se oprește permanent în cazul recidivei.  d. Se opreşte permanent la pacienţii care nu sunt capabili să tolereze crizotinib după 2 reduceri ale dozei, cu excepţia cazului în care este indicat altfel în tabelele 5 și 6. | |

*Insuficienţă hepatică*

Crizotinib este metabolizat extensiv în ficat. Tratamentul cu crizotinib trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică (vezi tabelele 4 şi 8 şi pct. 4.4, 4.8 şi 5.2).

Ajustări pentru pacienţii adulţi cu NSCLC avansat ALK-pozitiv sau ROS1-pozitiv

Nu se recomandă ajustarea dozei iniţiale de crizotinib la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară (fie valoarea serică a AST > limita superioară a valorilor normale (LSVN) şi bilirubinemia totală ≤ LSVN sau orice valoare serică a AST şi bilirubinemie totală > LSVN, dar ≤ 1,5 × LSVN) pe baza clasificării Institutului Naţional de Cancer (INC). Se recomandă ca doza iniţială de crizotinib pentru pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (orice valoare serică a AST şi bilirubinemie totală > 1,5 × LSVN şi ≤ 3 × LSVN) să fie de 200 mg de două ori pe zi. Se recomandă ca doza iniţială de crizotinib pentru pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (orice valoare serică a AST şi bilirubinemie totală > 3 × LSVN) să fie de 250 mg o dată pe zi (vezi pct. 5.2). Nu a fost studiată ajustarea dozei de crizotinib conform clasificării Child-Pugh la pacienții cu insuficiență hepatică.

Ajustări pentru pacienţii copii şi adolescenţi cu ALCL ALK-pozitiv sau IMT ALK-pozitivă

Ajustările pentru pacienţii copii şi adolescenţi se bazează pe studiul clinic efectuat la pacienţi adulţi (vezi pct. 5.2). Nu se recomandă ajustarea dozei iniţiale de crizotinib la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară(fie valoarea serică a AST > LSVN şi bilirubinemia totală ≤ LSVN, fie orice valoare serică a AST şi bilirubinemie totală > LSVN, dar ≤ 1,5 × LSVN). Doza iniţială recomandată de crizotinib pentru pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (orice valoare serică a AST şi bilirubinemie totală > 1,5 × LSVN şi ≤ 3 × LSVN) este prima reducere a dozei pe baza SC aşa cum se prezintă în tabelele 5 și 6. Doza iniţială recomandată de crizotinib pentru pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (orice valoare serică a AST şi bilirubinemie totală > 3 × LSVN) este a doua reducere a dozei pe baza SC aşa cum se prezintă în tabelele 5 și 6.

*Insuficienţă renală*

Ajustări pentru pacienţii adulţi cu NSCLC avansat ALK-pozitiv sau ROS1-pozitiv

Nu se recomandă ajustarea dozei iniţiale la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară (60 ≤ clearance al creatininei [Clcr] < 90 ml/minut) sau moderată (30 ≤ Clcr < 60 ml/minut), deoarece analiza farmacocinetică populaţională nu a indicat nicio schimbare semnificativă din punct de vedere clinic a expunerii la crizotinib la starea de echilibru la aceşti pacienţi. Concentraţiile plasmatice de crizotinib pot fi crescute la pacienţii cu insuficienţă renală severă (Clcr < 30 ml/minut). La pacienţii cu insuficienţă renală severă care nu necesită dializă peritoneală sau hemodializă, doza iniţială de crizotinib trebuie ajustată la 250 mg, administrată oral, o dată pe zi. Doza poate fi crescută la 200 mg de 2 ori pe zi, pe baza siguranţei şi tolerabilităţii individuale, după cel puţin 4 săptămâni de tratament (vezi pct. 4.4 şi 5.2).

Ajustări pentru pacienţii copii şi adolescenţi cu ALCL ALK-pozitiv sau IMT ALK-pozitivă

Ajustările pentru pacienţii copii şi adolescenţi se bazează pe informaţiile de la pacienţi adulţi (vezi pct. 5.2). Nu se recomandă ajustarea dozei iniţiale la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară (60 ≤ clearance al creatininei [Clcr] < 90 ml/minut) sau moderată (30 ≤ Clcr < 60 ml/minut), calculată folosind ecuaţia Schwartz. Doza iniţială recomandată de crizotinib pentru pacienţii cu insuficienţă renală severă (Clcr < 30 ml/minut) care nu necesită dializă, este cea de-a doua reducere a dozei pe baza SC aşa cum se prezintă în tabelele 5 și 6. Doza poate fi crescută la prima reducere a dozei pe baza SC aşa cum se prezintă în tabelele 5 și 6 şi pe baza siguranţei şi toleranţei individuale, după cel puţin 4 săptămâni de tratament.

*Vârstnici*

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

*Copii şi adolescenţi*

Siguranţa şi eficacitatea crizotinib la pacienţii copii şi adolescenţi cu NSCLC ALK-pozitiv sau ROS1-pozitiv nu au fost stabilite. Nu sunt date disponibile.

Siguranţa şi eficacitatea crizotinib au fost stabilite la pacienţii copii şi adolescenţi cu ALCL sistemic, recidivat sau refractar, ALK-pozitiv cu vârsta de la 3 la <18 ani sau cu IMT nerezecabilă, recurentă sau refractară, ALK-pozitivă cu vârsta de la 2 la <18 ani (vezi pct. 4.8 și 5.1). Nu sunt disponibile date privind siguranţa şi eficacitatea tratamentului cu crizotinib la pacienţii copii şi adolescenţi cu ALCL ALK-pozitiv cu vârsta sub 3 ani sau la pacienţii copii şi adolescenţi cu IMT ALK-pozitivă cu vârsta sub 2 ani.

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

XALKORI poate fi luat fie după o masă, fie pe nemâncate. Granulele XALKORI nu trebuie presărate pe alimente. Grepfrutul sau sucul de grepfrut trebuie evitate, deoarece pot creşte concentraţia plasmatică de crizotinib. Sunătoarea trebuie evitată, deoarece poate scădea concentraţia plasmatică de crizotinib (vezi pct. 4.5).

Dacă o doză este omisă, atunci trebuie luată de îndată ce pacientul sau îngrijitorul îşi aminteşte, cu excepţia cazului în care sunt mai puţin de 6 ore până la următoarea doză programată, caz în care pacientul nu trebuie să mai ia doza omisă. Pacienţii nu trebuie să ia 2 doze în acelaşi timp pentru a compensa o doză omisă.

*XALKORI 200 mg și 250 mg capsule*

Capsulele XALKORI de 200 mg și 250 mg trebuie înghițite întregi, de preferință cu apă, și nu trebuie zdrobite, dizolvate sau deschise.

*XALKORI granule ambalate în capsule care trebuie deschise*

Granulele din capsulele care trebuie deschise nu trebuie mestecate, zdrobite sau presărate pe alimente. Învelișul capsulei nu trebuie să fie înghițit, ci deschis cu grijă, după cum urmează:

- Se ține capsula astfel încât inscripția „Pfizer” să se afle în partea de sus și se lovește ușor capsula pentru a vă asigura că toate granulele se află în jumătatea inferioară a capsulei.

- Se strânge ușor partea de jos a capsulei.

- Se ține cu grijă și și se răsucesc părțile de sus și cea de jos ale capsulei în direcții opuse și se trage pentru a deschide capsula.

- Granulele pot fi administrate în 2 feluri după deschiderea capsulei (capsulelor):

1. Golirea conținutului direct în gura pacientului; SAU

2. Golirea conținutului într-un dispozitiv de dozare orală uscat, obținut din comerț (de exemplu, lingură, cupă pentru medicamente). Apoi, granulele sunt administrate în gura pacientului cu ajutorul dispozitivului de dozare.

- Indiferent de opțiunea utilizată, se lovește ușor capsula pentru a se asigura că toate granulele sunt administrate.

Dacă întreaga doză prescrisă de granule ambalate în capsule care trebuie deschise nu poate fi administrată dintr-o dată, atunci granulele ambalate în capsule care trebuie deschise trebuie administrate în porții până când se administrează întreaga doză prescrisă. Imediat după administrarea fiecărei porții, trebuie să se administreze o cantitate suficientă de apă pentru a se asigura că întreaga cantitate de medicament a fost înghițită. După ce medicamentul a fost înghițit, pot fi ingerate alte lichide sau alimente (cu excepția celor menționate la pct. 4.5, *Medicamente care pot crește concentrațiile plasmatice ale crizotinib*).

În prospect sunt furnizate pictograme detaliate privind modul de administrare a granulelor ambalate în capsule care trebuie deschise.

*Pacienţi copii şi adolescenţi cu ALCL ALK-pozitiv sau IMT ALK-pozitivă*

Se recomandă utilizarea antiemeticelor înainte de şi în timpul tratamentului cu crizotinib pentru a preveni greaţa şi vărsăturile la pacienţii copii şi adolescenţi cu ALCL ALK-pozitiv sau IMT ALK-pozitivă. Se recomandă agenţii antiemetici şi antidiareici standard pentru a gestiona toxicităţile gastro-intestinale. Se recomandă terapia de susţinere cum este hidratarea pe cale orală sau intravenoasă, aşa cum este indicat clinic (vezi pct. 4.4).

**4.3 Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la crizotinib sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

**4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Evaluarea existenţei mutaţiilor ALK şi ROS1

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

Hepatotoxicitate

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

Boală interstiţială pulmonară/pneumonită

BPI/pneumonita severă, care pune viaţa în pericol sau letală pot apărea la pacienţii trataţi cu crizotinib. Pacienţii cu simptome pulmonare care manifestă semne de BPI/pneumonită trebuie monitorizaţi. În cazul în care se suspectează BPI/pneumonita, tratamentul cu crizotinib trebuie întrerupt temporar. Diagnosticul diferenţial în cazul pacienţilor cu afecţiuni similare BPI cum sunt pneumonita, pneumonita post iradiere, pneumonita de hipersensibilizare, pneumonita interstiţială, fibroza pulmonară, sindromul de detresă respiratorie acută (SDRA), alveolita, infiltratul pulmonar, pneumonia, edemul pulmonar, boala pulmonară obstructivă cronică, revărsatul pleural, pneumonia de aspiraţie, bronşita, bronşiolita obliterativă şi bronşiectaziile trebuie efectuat şi cu BPI/pneumonita indusă medicamentos. Trebuie excluse alte potenţiale cauze ale BPI/pneumonitei, iar administrarea crizotinib trebuie oprită permanent la pacienţii diagnosticaţi cu BPI/pneumonită indusă de tratament (vezi pct. 4.2 şi 4.8).

Prelungire a intervalului QT

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

Bradicardie

Bradicardia, indiferent de cauză, a fost raportată în studiile clinice la 13% dintre pacienţii adulţi cu NSCLC ALK-pozitiv sau ROS1-pozitiv şi la 17% dintre pacienţii copii şi adolescenţi cu ALCL ALK-pozitiv sau IMT ALK-pozitivă trataţi cu crizotinib. Pacienţii aflaţi în tratament cu crizotinib pot dezvolta o bradicardie simptomatică (de exemplu, sincopă, ameţeli, hipotensiune arterială). Este posibil ca efectul complet al crizotinibului asupra reducerii frecvenţei cardiace să nu apară decât după câteva săptămâni de la începutul tratamentului. Se va evita cât mai mult posibil utilizarea crizotinibului concomitent cu alte medicamente cu efect bradicardic (de exemplu, beta-blocante, blocante non-dihidropiridinice ale canalelor de calciu cum sunt verapamil şi diltiazem, clonidină, digoxină), din cauza riscului crescut de apariţie a bradicardiei simptomatice. Se va monitoriza în mod regulat frecvenţa cardiacă şi tensiunea arterială. Nu este necesară modificarea dozei în cazul existenţei unei bradicardii asimptomatice. Pentru tratamentul pacienţilor care dezvoltă bradicardie simptomatică, vezi pct. Ajustări ale dozei şi Reacţii adverse (vezi pct. 4.2 şi 4.8).

Insuficienţă cardiacă

În cadrul studiilor clinice cu crizotinib şi pe perioada monitorizării după punerea pe piaţă la pacienţii adulţi au fost raportate reacţii adverse severe, cu potenţial letal sau letale, de insuficienţă cardiacă (vezi pct. 4.8).

Pacienţii cu sau fără tulburări cardiace preexistente cărora li se administrează crizotinib trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor de insuficienţă cardiacă (dispnee, edem, creştere rapidă în greutate determinată de retenţia de lichide). Dacă se observă astfel de simptome, trebuie luată în considerare întreruperea administrării dozei, reducerea dozei sau oprirea administrării, după cum este cazul.

Neutropenie şi leucopenie

În studiile clinice efectuate cu crizotinib la pacienţii adulţi cu NSCLC fie ALK-pozitiv, fie ROS1-pozitiv, neutropenia de Grad 3 sau 4 a fost raportată foarte frecvent (12%). În studiile clinice cu crizotinib la pacienţii copii şi adolescenţi cu ALCL ALK-pozitiv sau IMT ALK-pozitivă, neutropenia de Grad 3 sau 4 a fost raportată foarte frecvent (68%). Leucopenia de Grad 3 sau 4 a fost raportată frecvent (3%) la pacienţii adulţi cu NSCLC fie ALK-pozitiv sau ROS1-pozitiv şi foarte frecvent (24%) la pacienţii copii şi adolescenţi cu ALCL ALK-pozitiv sau IMT ALK-pozitivă (vezi pct. 4.8). În studiile clinice efectuate cu crizotinib, la mai puţin de 0,5% dintre pacienţii adulţi cu NSCLC fie ALK-pozitiv, fie ROS1-pozitiv s-a dezvoltat neutropenie febrilă. La pacienţii copii şi adolescenţi cu ALCL ALK-pozitiv sau IMT ALK-pozitivă, neutropenia febrilă a fost raportată frecvent la un pacient (2,4%). În funcţie de evoluţia clinică, pacienţii trebuie monitorizaţi prin hemoleucogramă completă, inclusiv numărătoarea diferenţiată a leucocitelor, cu repetarea mai frecventă a testării dacă se observă modificări de Grad 3 sau 4 sau dacă apar febră sau infecţii (vezi pct. 4.2).

Perforaţie gastro-intestinală

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

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

Tratamentul cu crizotinib trebuie întrerupt la pacienţii care dezvoltă perforaţii gastro-intestinale. Pacienţii trebuie informaţi cu privire la primele semne ale perforaţiilor gastro-intestinale şi sfătuiţi să se adreseze rapid unui medic în cazul apariţiei acestora.

Efecte renale

Creşterea creatininei serice şi scăderea clearance-ului creatininei au fost observate la pacienţii din studiile clinice cu crizotinib. Insuficienţa renală şi insuficienţa renală acută au fost raportate la pacienţii trataţi cu crizotinib în studiile clinice şi după punerea pe piaţă. Au fost observate, de asemenea, la pacienţii adulţi, cazuri care au dus la deces, cazuri care au necesitat hemodializă şi cazuri cu hiperkaliemie de Gradul 4. Se recomandă monitorizarea funcţiei renale a pacienţilor la momentul de referinţă şi în timpul tratamentului cu crizotinib, cu o atenţie specială pentru cei cu factori de risc sau antecedente de insuficienţă renală (vezi pct. 4.8).

Insuficienţă renală

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

Tulburări de vedere

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

În studiile clinice cu crizotinib la pacienţii copii şi adolescenţi cu ALCL ALK-pozitiv sau IMT ALK-pozitivă, tulburările de vedere au apărut la 25 din 41 (61%) de pacienţi copii şi adolescenţi (vezi pct. 4.8).

Pentru pacienţii copii şi adolescenţi cu ALCL sau IMT, trebuie efectuată o examinare oftalmologică la momentul iniţial înainte de a începe tratamentul cu crizotinib. Se recomandă examinări oftalmologice de urmărire, inclusiv examinarea retinei, în interval de 1 lună de la iniţierea crizotinib, la fiecare 3 luni ulterior, şi cu ocazia fiecărui nou simptom vizual. Profesioniştii din domeniul sănătăţii trebuie să informeze pacienţii şi îngrijitorii despre simptomele toxicităţii oculare şi de riscul potenţial de pierdere a vederii. Pentru tulburări de vedere de Gradul 2, simptomele trebuie monitorizate şi raportate unui specialist oftalmolog având în vedere o reducere a dozei. Crizotinib trebuie întrerupt temporar până la evaluarea oricărei tulburări de vedere de Gradul 3 sau 4, iar crizotinib trebuie oprit permanent pentru pierdere severă de vedere de Gradul 3 sau 4, cu excepţia cazului în care este identificată o altă cauză (vezi pct. 4.2 tabelul 8).

La orice pacient cu pierderi severe ale vederii nou apărute (având cea mai bună acuitate vizuală corectată sub 6/60 la unul sau ambii ochi), tratamentul cu crizotinib trebuie întrerupt (vezi pct. 4.2). Trebuie efectuată evaluarea ofalmologică, ce constă în determinarea celei mai bune acuități vizuale corectate, realizarea de fotografii de retină, câmpuri vizuale, tomografie în coerență optică (OCT) și alte evaluări considerate necesare pentru pierderile de vedere nou apărute sau pentru alte simptome legate de vedere, aşa cum este justificat clinic (vezi pct. 4.2 şi 4.8). Nu există suficiente informații pentru a caracteriza riscurile reluării tratamentului cu crizotinib la pacienții care dezvoltă simptome vizuale sau pierderi de vedere. Decizia de a relua tratamentul cu crizotinib trebuie să aibă în vedere beneficiul potențial faţă de riscuri pentru pacient.

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

Fotosensibilitate

Fotosensibilitatea a fost raportată la pacienţii trataţi cu Xalkori (vezi pct. 4.8). Pacienţii trebuie să fie sfătuiţi să evite expunerea prelungită la soare în timp ce iau Xalkori şi, în timp ce se află la exterior, să ia măsuri de protecţie (de exemplu, să folosească îmbrăcăminte de protecţie şi/sau cremă pentru protecţie solară).

Interacţiuni medicamentoase

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

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

Interacțiune medicament – alimente

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

Absenţa aspectului histologic de adenocarcinom (NSCLC)

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

XALKORI 200 mg și 250 mg capsule

*Dietă cu restricție de sodiu*

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

XALKORI granule ambalate în capsule care trebuie deschise

*Dietă cu restricție de sucroză*

Pacienții cu probleme ereditare rar întâlnite de intoleranță la fructoză, malabsorbție glucoză-galactoză sau insuficiență a sucrazei-izomaltazei nu trebuie să ia acest medicament.

Copii şi adolescenţi

*Toxicitate gastro-intestinală*

Crizotinib poate provoca toxicităţi gastro-intestinale severe la pacienţii copii şi adolescenţi cu ALCL ALK-pozitiv sau IMT ALK-pozitivă. La pacienţii copii şi adolescenţi fie cu ALCL ALK-pozitiv, fie cu IMT ALK-pozitivă, vărsăturile şi diareea au apărut la 95% şi respectiv 85%.

Se recomandă utilizarea antiemeticelor înainte de şi în timpul tratamentului cu crizotinib pentru a preveni greaţa şi vărsăturile. Se recomandă agenţii antiemetici şi antidiareici standard pentru a gestiona toxicităţile gastro-intestinale. Dacă pacienţii copii şi adolescenţi dezvoltă greaţă de Gradul 3 care durează mai mult de 3 zile sau diaree sau vărsături de Gradul 3 sau 4 în ciuda tratamentului medicamentos maximal, se recomandă întreruperea temporară a crizotinib până când se remit, şi apoi reluarea crizotinib la următoarea doză mai scăzută. Se recomandă terapie de susţinere precum hidratarea, suplimentarea electroliţilor şi suportul nutriţional, aşa cum este indicat clinic (vezi pct. 4.2).

**4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune**

Studii privind interacțiunile cu alte medicamente au fost efectuate la adulți.

Interacţiuni farmacocinetice

*Medicamente care pot creşte concentraţiile plasmatice ale crizotinib*

Administrarea concomitentă a crizotinib cu inhibitori puternici ai CYP3A este de aşteptat să crească concentraţiile plasmatice ale crizotinib. Administrarea orală concomitentă a unei doze unice de 150 mg crizotinibcu ketoconazol (200 mg de două ori pe zi), un inhibitor puternic al CYP3A, a determinat creşteri ale expunerii sistemice la crizotinib, cu valori ale ariei de sub curba concentraţiei plasmatice în funcţie de timp, de la momentul zero la infinit (ASCinf) şi ale concentraţiei plasmatice maxime observate (Cmax) pentru crizotinib care au fost de aproximativ 3,2 ori şi, respectiv, 1,4 ori mai mari decât cele observate când crizotinib a fost administrat în monoterapie.

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

De aceea, trebuie evitată administrarea concomitentă a inhibitorilor puternici ai CYP3A (inclusiv, dar nu limitat la atazanavir, ritonavir, cobicistat, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicină, telitromicină şi eritromicină), cu excepţia cazului în care, beneficiul potenţial pentru pacient depăşeşte riscul, caz în care pacienţii trebuie atent monitorizaţi pentru reacţiile adverse la crizotinib (vezi pct. 4.4).

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

De asemenea, grepfrutul sau sucul de grepfrut pot creşte concentraţiile plasmatice ale crizotinib şi trebuie evitate (vezi pct. 4.2 şi 4.4).

*Medicamente care pot scădea concentraţiile plasmatice ale crizotinib*

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

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

*Administrarea concomitentă cu medicamente care cresc pH-ul gastric*

Solubilitatea în apă a crizotinibului depinde de pH, o valoare scăzută a pH-ului (acid) determinând o solubilitate crescută.

XALKORI 200 mg și 250 mg capsule

Administrarea unei doze unice de 250 mg de crizotinib capsule după un tratament cu esomeprazol 40 mg o dată pe zi, timp de 5 zile, a determinat o diminuare cu aproximativ 10% a expunerii totale la crizotinib (ASCinf) şi nu a determinat nicio modificare a expunerii plasmatice maxime (Cmax); nivelul de modificare al expunerii totale nu a fost considerat semnificativ din punct de vedere clinic.

XALKORI granule ambalate în capsule care trebuie deschise

Administrarea unei doze unice de 250 mg de crizotinib granule orale ambalate în capsule care trebuie deschise după un tratament cu esomeprazol 40 mg o dată pe zi, timp de 5 zile, a determinat o diminuare cu aproximativ 19% a ASCinf crizotinib și o diminuare a Cmax. Nivelul de modificare al expunerii totale nu a fost considerat semnificativ din punct de vedere clinic.

Nu este necesară ajustarea dozei iniţiale când crizotinibul este administrat concomitent cu medicamente care cresc pH-ul gastric (cum sunt inhibitorii pompei protonice, blocanţii H2 sau antiacidele).

*Medicamente ale căror concentraţii plasmatice pot fi influenţate de crizotinib*

După 28 de zile de tratament cu crizotinib 250 mg, administrat de două ori pe zi la pacienţii cu neoplasm, ASCinf a midazolam administrat oral a fost de 3,7 mai mare decât cea observată când midazolam a fost administrat în monoterapie, sugerând faptul că, crizotinib este un inhibitor moderat al CYP3A. Prin urmare, administrarea crizotinib concomitent cu substraturi CYP3A cu indice terapeutic îngust, care includ, dar nu se limitează la alfentanil, cisapridă, ciclosporină, derivaţi de ergot, fentanil, pimozidă, chinidină, sirolimus şi tacrolimus trebuie evitată (vezi pct. 4.4). În cazul în care utilizarea concomitentă este necesară, trebuie efectuată monitorizarea clinică.

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

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

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

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

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

Interacţiuni farmacodinamice

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

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

**4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea**

Femeile aflate la vârsta fertilă

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

Contracepţia la bărbaţi şi femei

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

Sarcina

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

Nu există date pentru femeile gravide care utilizează crizotinib. Acest medicament nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepţia cazului în care starea clinică a mamei necesită tratament. Femeia gravidă sau pacientele care rămân gravide în timpul administrării crizotinib, sau pacienţii bărbaţi trataţi, ca parteneri ai femeilor gravide, trebuie înştiinţaţi cu privire la riscul potenţial asupra fătului.

Alăptarea

Nu se cunoaşte dacă crizotinib şi metaboliţii acestuia sunt excretaţi în laptele uman. Din cauza efectelor potenţial dăunătoare asupra sugarului, mamele trebuie sfătuite să evite alăptarea în timpul tratamentului cu XALKORI (vezi pct. 5.3).

Fertilitatea

Pe baza rezultatelor nonclinice de siguranţă, fertilitatea masculină şi feminină poate fi compromisă de tratamentul cu XALKORI (vezi pct. 5.3). Atât bărbaţii cât şi femeile trebuie sfătuiţi înainte de tratament cu privire la modul de menţinere a fertilităţii.

**4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje**

XALKORI are influenţă mică asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje. Trebuie manifestată precauţie la conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor, deoarece pacienţii pot prezenta bradicardie simptomatică (de exemplu, sincopă, ameţeli, hipotensiune arterială), tulburări de vedere sau fatigabilitate în timpul tratamentului cu XALKORI (vezi pct. 4.2, 4.4 şi 4.8)*.*

**4.8 Reacţii adverse**

Rezumatul profilului de siguranţă la pacienţii adulţi cu NSCLC avansat ALK-pozitiv sau ROS1-pozitiv

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

Cele mai grave reacţii adverse la 1722 pacienţi cu NSCLC avansat, fie cu mutaţia ALK-pozitivă, fie ROS1-pozitivă, au fost hepatotoxicitatea, BPI/pneumonita, neutropenia şi prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.4). Cele mai frecvente reacţii adverse (≥ 25%) la pacienţii cu NSCLC, fie cu mutaţia ALK-pozitivă, fie ROS1-pozitivă au fost tulburările de vedere, greaţa, diareea, vărsăturile, edemul, constipaţia, creşterea valorilor serice ale transaminazelor, fatigabilitatea, apetitul alimentar scăzut, ameţelile şi neuropatia.

Cele mai frecvente reacţii adverse (≥ 3%, frecvenţă indiferent de cauză) asociate cu întreruperea administrării medicamentului au fost neutropenia (11%), creşterea valorilor serice ale transaminazelor (7%), vărsăturile (5%) şi greaţa (4%). Cele mai frecvente reacţii adverse asociate cu reducerea dozelor (≥ 3%, frecvenţă indiferent de cauză) au fost creşterea valorilor serice ale transaminazelor (4%) şi neutropenia (3%). Reacţiile adverse, indiferent de cauză, asociate cu oprirea permanentă a tratamentului au survenit la 302 (18%) pacienţi, dintre care cele mai frecvente (≥ 1%) au fost BPI (1%) şi creşterea valorilor serice ale transaminazelor (1%).

Lista reacţiilor adverse prezentate sub formă de tabel

Tabelul 9 prezintă reacţiile adverse raportate la 1722 pacienţi cu NSCLC avansat, fie cu mutaţia ALK-pozitivă, fie ROS1-pozitivă cărora li s-a administrat crizotinib în 2 studii randomizate de fază 3 (1007 şi 1014) şi 2 studii clinice cu un singur braţ de tratament (1001 şi 1005) (vezi pct. 5.1).

Reacţiile adverse enumerate în tabelul 9 sunt prezentate în funcţie de clasificarea pe aparate, organe şi sisteme şi de categoriile de frecvenţă care sunt definite folosind convenţia următoare: foarte frecvente(≥ 1/10), frecvente(≥ 1/100 şi < 1/10), mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100), rare (≥ 1/10000 şi < 1/1000), foarte rare (< 1/10000), cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

**Tabelul 9. Reacţii adverse raportate în studiile clinice efectuate cu crizotinib pentru NSCLC (N=1722)**

| **Aparate, sisteme şi organe** | **Foarte frecvente** | **Frecvente** | **Mai puţin frecvente** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tulburări hematologice şi limfatice** | Neutropeniea (22%)  Anemieb (15%)  Leucopeniec (15%) |  |  |
| **Tulburări metabolice şi de nutriţie** | Scădere a apetitului alimentar (30%) | Hipofosfatemie (6%) |  |
| **Tulburări ale sistemului nervos** | Neuropatied (25)  Disgeuzie (21%) |  |  |
| **Tulburări oculare** | Tulburări de vederee (63%) |  |  |
| **Tulburări cardiace** | Ameţelif (26%)  Bradicardieg (13%) | Insuficienţă cardiacăh (1%)  Prelungire a intervalului QT pe electrocardiogramă (4%)  Sincopă (3%) |  |
| **Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale** |  | Boală pulmonară interstiţialăi (3%) |  |
| **Tulburări gastro-intestinale** | Vărsături (51%)  Diaree (54%)  Greaţă (57%)  Constipaţie (43%)  Durere abdominalăj (21%) | Esofagităk (2%)  Dispepsie (8%) | Perforaţie gastro-intestinalăl (< 1%) |
| **Tulburări hepatobiliare** | Transaminaze crescutem (32%) | Fosfatază alcalină serică crescută (7%) | Insuficienţă hepatică (< 1%) |
| **Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat** | Erupţie cutanată tranzitorie (13%) |  | Fotosensibilitate (< 1%) |
| **Tulburări renale şi ale căilor urinare** |  | Chist renaln (3%)  Creatinină serică crescutăo (8%) | Insuficienţă renală acută (< 1%)  Insuficienţă renală (< 1%) |
| **Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare** | Edemp (47%)  Fatigabilitate (30%) |  |  |
| **Investigaţii diagnostice** |  | Scădere a concentraţiei de testosteron în sângeq (2%) | Creştere a concentraţiei de creatinfosfokinază în sânge (< 1%)\* |

Termenii referitori la evenimente care reprezintă acelaşi concept sau afecţiune medicală au fost grupaţi împreună şi raportaţi ca reacţie adversă unică la medicament în Tabelul 9. Termenii efectiv raportaţi în studiu până la data limită de colectare a datelor şi care contribuie la reacţiile adverse la medicament relevante sunt indicaţi între paranteze, aşa cum sunt enumeraţi mai jos.

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

1. Neutropenie (neutropenie febrilă, neutropenie, scădere a numărului de neutrofile).
2. Anemie (anemie, scădere a hemoglobinei, anemie hipocromă).
3. Leucopenie (leucopenie, scădere a numărului de celule albe).
4. Neuropatie (senzaţie de arsură, disestezie, furnicături, tulburări de mers, hiperestezie, hipoestezie, hipotonie, disfuncţie motorie, atrofie musculară, slăbiciune musculară, nevralgie, nevrită, neuropatie periferică, neurotoxicitate, parestezie, neuropatie motorie periferică, neuropatie senzitivo-motorie periferică, neuropatie senzitivă periferică, paralizie a nervului peronier, polineuropatie, tulburare senzorială, senzaţie de arsură la nivelul pielii).
5. Tulburare de vedere (diplopie, aură, fotofobie, fotopsie, vedere înceţoşată, reducere a acuităţii vizuale, perceperea de imagini cu o luminozitate intensă, tulburări de vedere, persistenţă a imaginii vizuale, flocoane vitreene).
6. Ameţeli (tulburări de echilibru, ameţeli, vertij postural, presincopă).
7. Bradicardie (bradicardie, ritm cardiac scăzut, bradicardie sinusală).
8. Insuficienţă cardiacă (insuficienţă cardiacă, insuficienţă cardiacă congestivă, scădere a fracţiei de ejecţie, insuficienţă ventriculară stângă, edem pulmonar). În cadrul studiilor clinice (n=1722), 19 (1,1%) pacienţi trataţi cu crizotinib au prezentat insuficienţă cardiacă, indiferent de grad, dintre care 8 (0,5%) cazuri au fost de Grad 3 sau 4 şi 3 (0,2%) cazuri au fost letale.
9. Boală pulmonară interstiţială (sindrom de detresă respiratorie acută, alveolită, boală pulmonară interstiţială, pneumonită).
10. Durere abdominală (disconfort abdominal, durere abdominală, durere la nivelul abdomenului inferior, durere la nivelul abdomenului superior, sensibilitate abdominală).
11. Esofagită (esofagită, ulcer esofagian).
12. Perforaţie gastro-intestinală (perforaţie gastro-intestinală, perforaţie intestinală, perforaţia intestinului gros).
13. Valori serice crescute ale transaminazelor (valoare serică crescută a alaninaminotransferazei, valoare serică crescută a aspartataminotransferazei, valoare serică crescută a gama-glutamiltransferazei, valoari crescute ale enzimelor hepatice, funcţie hepatică afectată, rezultate anormale ale testelor funcţiei hepatice, valori serice crescute ale transaminazelor).
14. Chist renal (abces renal, chist renal, hemoragie la nivelul chistului renal, infecţie la nivelul chistului renal).
15. Creatinină serică crescută (creatinină serică crescută, clearance-ul renal al creatininei scăzut).
16. Edem (edem facial, edem generalizat, tumefacţie locală, edem localizat, edem, edem periferic, edem periorbital).
17. Scădere a concentraţiei de testosteron în sânge (scădere a concentraţiei de testosteron în sânge, hipogonadism, hipogonadism secundar).

Rezumatul profilului de siguranţă la pacienţii copii şi adolescenţi

Analiza populaţională de siguranţă pentru 110 pacienţi copii şi adolescenţi cu toate tipurile de tumori (vârsta 1 până la <18 ani), care a inclus 41 pacienţi cu ALCL sistemic, recidivat sau refractar, ALK‑pozitiv sau cu IMT nerezecabilă, recurentă sau refractară ALK‑ pozitivă, se bazează pe pacienţi cărora li s-a administrat crizotinib din 2 studii cu un singur braţ, studiul 0912 (n=36) şi studiul 1013 (n=5). În studiul 0912, pacienţilor li s-a administrat crizotinib la o doză iniţială de 100 mg/m2, 130 mg/m2, 165 mg/m2, 215 mg/m2, 280 mg/m2 sau 365 mg/m2 de două ori pe zi. În studiul 1013, crizotinib a fost administrat la o doză iniţială de 250 mg de două ori pe zi. A existat o grupă cu un total de 25 pacienţi copii şi adolescenţi cu ALCL ALK‑pozitiv cu vârsta de la 3 la <18 ani şi 16 pacienţi copii şi adolescenţi cu IMT ALK‑pozitivă cu vârsta de la 2 la <18 ani. Experienţa în utilizarea crizotinib la pacienţii copii şi adolescenţi din diferitele subgrupe (vârstă, sex şi rasă) este limitată şi nu permite să se tragă concluzii definitive. Profilurile de siguranţă au fost în concordanţă în cadrul subgrupelor de vârstă, sex şi rasă, deşi au existat uşoare diferenţe la frecvenţa reacţiilor adverse în cadrul fiecărei subgrupe. Cele mai frecvente reacţii adverse (≥80%) raportate la toate subgrupele (vârstă, sex şi rasă) au fost creşterea valorilor serice ale transaminazelor, vărsăturile, neutropenia, greaţa, diareea şi leucopenia. Cea mai frecventă reacţie adversă gravă (90%) a fost neutropenia.

Durata mediană a tratamentului pentru pacienţii copii şi adolescenţi cu toate tipurile de tumori a fost de 2,8 luni. Oprirea permanentă a tratamentului din cauza unui eveniment advers a avut loc la 11 (10%) pacienţi. Întreruperea dozelor şi reducerea dozei au avut loc la 47 (43%) şi respectiv 15 (14%) pacienţi. Cele mai frecvente reacţii adverse (>60%) au fost valori crescute ale transaminazelor, vărsăturile, neutropenia, greaţa, diareea şi leucopenia. Cea mai frecventă reacţie adversă de Gradul 3 sau 4  (≥40%) a fost neutropenia.

Durata mediană a tratamentului pentru pacienţii copii şi adolescenţi cu ALCL ALK‑pozitiv a fost de 5,1 luni. Oprirea permanentă a tratamentului din cauza unui eveniment advers a avut loc la 1 pacient (4%). Unsprezece din 25 (44%) de pacienţi cu ALCL ALK‑pozitiv au oprit permanent tratamentul cu crizotinib datorită faptului că au avut ulterior un transplant de celule stem hematopoietice (TCSH). Întreruperea dozelor şi reducerea dozei au avut loc la 17 (68%) şi respectiv 4 (16%) pacienţi. Cele mai frecvente reacţii adverse (≥80%) au fost diareea, vărsăturile, valori crescute ale transaminazelor, neutropenia, leucopenia şi greaţa. Cele mai frecvente reacţii adverse de Gradul 3 sau 4  (≥40%) au fost neutropenia, leucopenia şi limfopenia.

Durata mediană a tratamentului pentru pacienţii copii şi adolescenţi cu IMT ALK‑pozitivă a fost de 21,8 luni. Oprirea permanentă a tratamentului din cauza unui eveniment advers a avut loc la 4 (25%) pacienţi. Întreruperea dozelor şi reducerea dozei au avut loc la 12 (75%) şi respectiv 4 (25%) pacienţi. Cele mai frecvente reacţii adverse (≥80%) au fost neutropenia, greaţa şi vărsăturile. Cea mai frecventă reacţie adversă de Gradul 3 sau 4 (≥40%) a fost neutropenia.

Profilul de siguranţă al crizotinib la pacienţii copii şi adolescenţi cu ALCL ALK‑pozitiv sau IMT ALK‑pozitivă a fost în general concordant cu cel stabilit anterior la adulţi cu NSCLC avansat ALK-pozitiv sau ROS1-pozitiv, cu câteva variaţii ale frecvenţelor. Reacţiile adverse de Gradul 3 sau 4 ca neutropenia, leucopenia şi diareea au fost raportate cu frecvenţe mai mari (diferenţă de ≥10%) la pacienţii copii şi adolescenţi fie cu ALCL ALK‑pozitiv, fie IMT ALK‑pozitivă, decât la pacienţii adulţi cu NSCLC avansat ALK-pozitiv sau ROS1-pozitiv. Vârsta, comorbidităţile şi afecţiunile de fond sunt diferite la aceste 2 grupe de pacienţi, ceea ce ar putea să explice diferenţele de frecvenţă.

Reacţiile adverse la pacienţii copii şi adolescenţi pentru toate tipurile de tumori enumerate în tabelul 10 sunt prezentate în funcţie de clasificarea pe aparate, organe şi sisteme şi de categoriile de frecvenţă care sunt definite folosind convenţia următoare: foarte frecvente (≥ 1/10), frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10), mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100), rare (≥ 1/10000 şi < 1/1000), foarte rare (< 1/10000), cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

**Tabelul 10. Reacţii adverse raportate la pacienţii copii şi adolescenţi (N=110)**

|  | Toate tipurile de tumori  (N=110) | |
| --- | --- | --- |
| **Aparate, sisteme şi organe** | Foarte frecvente | Frecvente |
| **Tulburări hematologice şi limfatice** | Neutropeniea (71%)  Leucopenieb (63%)  Anemiec (52%)  Trombocitopenied (21%) |  |
| **Tulburări metabolice şi de nutriţie** | Hipofosfatemie (30%)  Scădere a apetitului alimentar (39%) |  |
| **Tulburări ale sistemului nervos** | Neuropatiee (26%)  Disgeuzie (10%) |  |
| **Tulburări oculare** | Tulburări de vederef (44%) |  |
| **Tulburări cardiace** | Bradicardieg (14%)  Ameţeli (16%) | Prelungire a intervalului QT pe electrocardiogramă (4%) |
| **Tulburări gastro-intestinale** | Vărsături (77%)  Diaree (69%)  Greaţă (71%)  Constipaţie (31%)  Dispepsie (10%)  Durere abdominalăh (43%) | Esofagită (4%) |
| **Tulburări hepatobiliare** | Transaminaze crescutei (87%)  Fosfatază alcalină serică crescută (19%) |  |
| **Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat** |  | Erupţie cutanată tranzitorie (3%) |
| **Tulburări renale şi ale căilor urinare** | Creatinină serică crescută (45%) |  |
| **Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare** | Edemj (20%)  Fatigabilitate (46%) |  |
| Data limită de colectare a datelor: 03 Sept 2019.  Termenii evenimentelor care reprezintă acelaşi concept medical sau afecţiune au fost grupaţi împreună şi raportaţi ca o reacţie adversă unică la medicament în tabelul 10. Termenii raportaţi efectiv în studiu până la data limită de colectare a datelor şi care contribuie la reacţia adversă la medicament relevantă sunt prezentaţi în paranteze, aşa cum sunt enumeraţi mai jos.  a. Neutropenie (neutropenie febrilă, neutropenie, scădere a numărului de neutrofile).  b. Leucopenie (leucopenie, scădere a numărului de celule albe).  c. Anemie (anemie, anemie macrocitară, anemie megaloblastică, hemoglobină, scăderea hemoglobinei, anemie hipercromă, anemie hipocromă, anemie hipoplastică, anemie microcitară, anemie normocromă normocitară).  d. Trombocitopenie (scădere a numărului de trombocite, trombocitopenie).  e. Neuropatie (senzaţie de arsură, tulburări de mers, slăbiciune musculară, parestezie, neuropatie motorie periferică, neuropatie senzitivă periferică).  f. Tulburare de vedere (fotofobie, fotopsie, vedere înceţoşată, reducere a acuităţii vizuale, tulburări de vedere, flocoane vitreene).  g. Bradicardie (bradicardie, bradicardie sinusală).  h. Durere abdominală (disconfort abdominal, durere abdominală, durere la nivelul abdomenului inferior, durere la nivelul abdomenului superior, sensibilitate abdominală).  i. Valori serice crescute ale transaminazelor (valoare serică crescută a alaninaminotransferazei, valoare serică crescută a aspartataminotransferazei, valoare serică crescută a gama-glutamiltransferazei).  j. Edem (edem facial, edem localizat, edem, edem periferic, edem periorbital). | | |

Deşi nu toate reacţiile adverse observate la grupa de pacienţi adulţi au fost observate în studiile clinice la pacienţii copii şi adolescenţi, aceleaşi reacţii adverse pentru pacienţii adulţi trebuie avute în vedere şi la pacienţii copii şi adolescenţi. Aceleaşi atenţionări şi precauţii pentru pacienţii adulţi trebuie, de asemenea, să fie avute în vedere pentru pacienţii copii şi adolescenţi.

Descrierea reacţiilor adverse selectate

*Hepatotoxicitate*

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru a evidenţia dezvoltarea hepatotoxicităţii şi trebuie trataţi conform recomandărilor de la pct. 4.2 şi 4.4.

Pacienţi adulţi cu NSCLC

S-a înregistrat hepatotoxicitate indusă de medicament care a dus la deces la 0,1% din totalul de 1722 pacienţi adulţi cu NSCLC trataţi cu crizotinib în studiile clinice. Creşterile concomitente ale valorilor serice ale ALT şi/sau AST ≥ 3 × LSVN şi ale bilirubinemiei totale ≥ 2 × LSVN, fără creşterea semnificativă a comcentrației plasmatice a fosfatazei alcaline (≤ 2 x LSVN) au fost observate la mai puţin din 1% dintre pacienţii trataţi cu crizotinib.

Creşteri ale valorilor serice ale ALT sau AST la Grad 3 sau 4 au fost observate la 187 (11%), respectiv la 95 (6%) dintre pacienţii adulţi. Şaptesprezece (1%) pacienţi au necesitat oprirea permanentă a tratamentului din cauza valorilor serice ale crescute aletransaminazelor, ceea ce sugerează că aceste evenimente au putut fi abordate, în general, prin modificări ale dozei, aşa cum sunt definite în Tabelul 4 (vezi pct. 4.2). În Studiul 1014, randomizat, de fază 3, creşteri ale valorilor serice ale ALT sau AST la Grad 3 sau 4 au fost observate la 15%, respectiv 8% dintre pacienţii trataţi cu crizotinib, comparativ cu 2%, respectiv 1% dintre pacienţii cărora li s-a administrat chimioterapie. În Studiul 1007, randomizat, de fază 3, creşteri ale valorilor serice ale ALT sau AST la Grad 3 sau 4 au fost observate la 18%, respectiv 9% dintre pacienţii cărora li s-a administrat crizotinib şi la 5%, respectiv < 1% dintre pacienţii cărora li s-a administrat chimioterapie.

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

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

Pacienţi copii şi adolescenţi

În studiile clinice la 110 pacienţi copii şi adolescenţi cu diferite tipuri de tumori, trataţi cu crizotinib, 70% şi respectiv 75% dintre pacienţi au avut creşteri ale AST şi ALT, cu creşteri de Gradul 3 şi 4 la 7% şi respectiv 6% dintre pacienţi.

*Tulburări gastro-intestinale*

Terapia de susţinere trebuie să includă utilizarea medicamentelor antiemetice. Pentru terapia suplimentară de susţinere pentru pacienţii copii şi adolescenţi, vezi pct. 4.4.

Pacienţi adulţi cu NSCLC

Greaţa (57%), diareea (54%), vărsăturile (51%) şi constipaţia (43%) au fost evenimentele gastro-intestinale cel mai frecvent raportate la pacienţii adulţi cu NSCLC avansat fie ALK-pozitiv, fie ROS1-pozitiv, indiferent de cauză. Majoritatea evenimentelor au fost uşoare până la moderate ca severitate. Intervalul median până la debutul greţurilor şi vărsăturilor a fost de 3 zile, iar frecvenţa acestor simptome a scăzut după 3 săptămâni de tratament. Intervalul median până la debutul diareei şi constipaţiei a fost de 13, respectiv 17 zile. Terapia de susţinere pentru diaree şi constipaţie trebuie să includă utilizarea medicamentelor standard antidiareice şi, respectiv, laxative.

În studiile clinice la pacienţii adulţi cu NSCLC trataţi cu crizotinib au fost raportate evenimente de perforaţii gastro-intestinale. S-au raportat cazuri letale de perforaţie gastro-intestinală în timpul utilizării după punerea pe piaţă a crizotinib (vezi pct. 4.4).

Pacienţi copii şi adolescenţi

În studiile clinice, vărsăturile (77%), diareea (69%), greaţa (71%), durerea abdominală (43%) şi constipaţia (31%) au fost evenimentele gastro-intestinale cel mai frecvent raportate indiferent de cauză la 110 pacienţi copii şi adolescenţi cu o varietate de tipuri de tumori tratate cu crizotinib. Pentru acei pacienţi fie cu ALCL ALK-pozitiv, fie cu IMT ALK-pozitivă trataţi cu crizotinib, vărsăturile (95%), diareea (85%), greaţa (83%), durerea abdominală (54%) şi constipaţia (34%) au fost evenimentele gastro-intestinale cel mai frecvent raportate indiferent de cauză (vezi pct. 4.4). Crizotinib poate provoca toxicităţi gastro-intestinale severe la pacienţi copii şi adolescenţi cu ALCL sau IMT (vezi pct. 4.4).

*Prelungirea intervalului QT*

Prelungirea intervalului QT poate determina aritmii şi reprezintă un factor de risc pentru deces subit. Prelungirea intervalului QT se poate manifesta clinic sub formă de bradicardie, ameţeli şi sincopă. Tulburările electrolitice, deshidratarea şi bradicardia pot creşte suplimentar riscul de prelungire a QTc şi, de aceea, la pacienţii cu toxicitate GI se recomandă monitorizarea periodică ECG şi a concentraţiilor de electroliţi (vezi pct. 4.4).

Pacienţi adulţi cu NSCLC

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

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

Pacienţi copii şi adolescenţi

În cadrul studiilor clinice cu crizotinib la 110 pacienţi copii şi adolescenţi cu o varietate de tipuri tumorale, prelungirea pe electrocardiogramă a intervalului QT a fost raportată la 4% din pacienţi.

*Bradicardia*

Utilizarea concomitentă a altor medicamente care pot determina bradicardie trebuie evaluată cu grijă. Pacienţii care dezvoltă bradicardie simptomatică trebuie trataţi conform recomandărilor de la pct. Ajustări ale dozei şi Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare (vezi pct. 4.2, 4.4 şi 4.5).

Pacienţi adulţi cu NSCLC

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

Pacienţi copii şi adolescenţi

În cadrul studiilor clinice cu crizotinib la 110 pacienţi copii şi adolescenţi cu o varietate de tipuri tumorale, bradicardia, indiferent de cauză, a fost raportată la 14% din pacienţi, inclusiv bradicardie de Gradul 3 la 1% din pacienţi.

*Boala interstiţială pulmonară/pneumonita*

Pacienţii cu simptome pulmonare care manifestă semne de BPI/pneumonită trebuie monitorizaţi. Alte potenţiale cauze ale BPI/pneumonitei trebuie excluse (vezi pct. 4.2 şi 4.4).

Pacienţi adulţi cu NSCLC

BPI/pneumonita severă, care pune viaţa în pericol sau letală pot apărea la pacienţii trataţi cu crizotinib. În cadrul studiilor la pacienţi adulţi (N=1722) cu NSCLC, fie ALK-pozitiv, fie ROS1-pozitiv, 50 (3%) pacienţi trataţi cu crizotinib au dezvoltat BPI de toate gradele, indiferent de cauză, inclusiv 18 (1%) pacienţi cu Grad 3 sau 4 şi 8 (< 1%) pacienţi cu cazuri letale. Conform evaluării unui Comitet Independent de Revizuire (CIR) efectuate pacienţilor cu NSCLC ALK-pozitiv (N=1669), 20 (1,2%) pacienţi au avut BPI/pneumonită, inclusiv 10 (< 1%) pacienţi cu cazuri letale. Aceste cazuri au apărut în general în primele 3 luni după iniţierea tratamentului.

Pacienţi copii şi adolescenţi

BPI/pneumonita a fost raportată în cadrul studiilor clinice cu crizotinib la pacienţi copii şi adolescenţi cu o varietate de tipuri tumorale la 1 pacient (1%), care a fost pneumonită de Gradul 1.

*Tulburări de vedere*

Evaluarea oftalmologică se recomandă în cazul în care tulburarea de vedere persistă sau se agravează. Trebuie realizate examinări oftalmologice la momentul iniţial şi de urmărire pentru pacienţii copii şi adolescenţi (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Pacienţi adulţi cu NSCLC

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

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

Pe baza Chestionarului pentru evaluarea simptomelor vizuale (VSAQ-ALK), pacienţii adulţi trataţi cu crizotinib în Studiul 1007 şi Studiul 1014 au raportat o incidenţă mai mare a tulburărilor de vedere, în comparaţie cu pacienţii trataţi cu chimioterapie. Debutul tulburărilor de vedere a fost înregistrat, în general, în prima săptămână de la administrarea medicamentului. La majoritatea pacienţilor din braţul de tratament cu crizotinib din Studiile 1007 şi 1014, randomizate, de fază 3 (> 50%) au fost raportate tulburări de vedere; acestea au apărut în 4 până la 7 zile pe săptămână, au durat maximum 1 minut şi nu au influenţat deloc sau au influenţat puţin activităţile zilnice (scoruri de 0 până la 3 dintr-un scor maxim de 10), conform raportărilor din chestionarul VSAQ-ALK.

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

La pacienții adulţi cu pierderi ale vederii de Grad 4, tratamentul cu crizotinib trebuie întrerupt și trebuie efectuată evaluarea oftalmologică.

Pacienţi copii şi adolescenţi

În cadrul studiilor clinice cu crizotinib la 110 pacienţi copii şi adolescenţi cu o varietate de tipuri tumorale, tulburările de vedere au fost raportate la 48 (44%) pacienţi. Cele mai frecvente simptome vizuale au fost vedere încețoșată (20%) şi reducerea acuității vizuale (11%).

În cadrul studiilor clinice cu crizotinib, 41 pacienţi cu ALCL ALK-pozitiv sau cu IMT ALK-pozitivă, au fost raportate tulburări de vedere la 25 (61%) de pacienţi. Din aceşti pacienţi copii şi adolescenţi care au prezentat tulburări de vedere, un pacient cu IMT a prezentat tulburare a nervului optic cu miopie de Gradul 3, care a fost prezentă ca Gradul 1 la momentul iniţial. Cele mai frecvente simptome vizuale au fost vedere încețoșată (24%), reducerea acuității vizuale (20%), fotopsie (17%) şi flocoane vitreene (15%). Toate au fost de Gradul 1 sau 2.

*Tulburări la nivelul sistemului nervos*

Pacienţi adulţi cu NSCLC

Neuropatia, indiferent de cauză, definită ca în tabelul 9, a apărut la 435 (25%) dintre cei 1722 pacienţi adulţi cu NSCLC avansat, fie ALK-pozitiv, fie ROS1-pozitiv trataţi cu crizotinib. De asemenea, disgeuzia a fost foarte frecvent raportată în aceste studii şi a avut, în principal, o severitate de Grad 1.

Pacienţi copii şi adolescenţi

În cadrul studiilor clinice cu crizotinib la 110 pacienţi copii şi adolescenţi cu o varietate de tipuri tumorale, au fost raportate neuropatia şi disgeuzia la 26% şi respectiv 9% din pacienţi.

*Chistul renal*

Pacienţii care dezvoltă chisturi renale trebuie monitorizaţi periodic, prin investigaţii imagistice şi analize de urină.

Pacienţi adulţi cu NSCLC

Chisturile renale complexe, indiferent de cauză, s-au dezvoltat la 52 (3%) dintre cei 1722 pacienţi adulţi cu NSCLC avansat, fie ALK-pozitiv, fie ROS1-pozitiv trataţi cu crizotinib. La anumiţi pacienţi s-a observat invazia locală a chistului, depăşind rinichiul.

Pacienţi copii şi adolescenţi

În cadrul studiilor clinice cu crizotinib la 110 pacienţi copii şi adolescenţi cu o varietate de tipuri tumorale, nu au fost raportate chisturi renale.

*Neutropenia şi leucopenia*

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

Pacienţi adulţi cu NSCLC

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

În cadrul studiilor la pacienţi adulţi (N=1722) cu NSCLC avansat, fie ALK-pozitiv, fie ROS1-pozitiv, leucopenia de Grad 3 a fost observată la 48 (3%) pacienţi trataţi cu crizotinib. Intervalul median până la debutul leucopeniei de orice grad a fost de 85 de zile. Leucopenia a fost asociată cu reducerea dozei pentru < 0,5% dintre pacienţi şi nu a fost asociată cu întreruperea permanentă a tratamentului cu crizotinib la niciunul dintre pacienţi.

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

Pacienţi copii şi adolescenţi

În cadrul studiilor clinice cu crizotinib la 110 pacienţi copii şi adolescenţi cu o varietate de tipuri tumorale, neutropenia a fost raportată la 71% din pacienţi, inclusiv neutropenie de Gradul 3 sau 4 observată la 58 pacienţi (53%). Neutropenia febrilă a fost dezvoltată de 4 pacienţi (3,6%). Leucopenia a fost raportată la 63% din pacienţi, inclusiv leucopenie de Gradul 3 sau 4 observată la 18 pacienţi (16%).

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, astfel cum este menţionat în [Anexa V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Supradozaj**

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

**5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE**

**5.1 Proprietăţi farmacodinamice**

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

Mecanism de acţiune

Crizotinib este un inhibitor selectiv, cu moleculă mică, al receptorului tirozin kinazic (RTK) ALK şi al variantelor oncogene ale acesteia (de exemplu fuziune ALK sau mutaţii ale ALK). De asemenea, crizotinib este un inhibitor al RTK pentru factorul de creştere a hepatocitelor (HGFR, c-Met), al ROS1 (c-ros) şi al RTK Recepteur d’Origine Nantais (RON). În teste biochimice, crizotinib a demonstrat inhibarea dependentă de concentraţie a activităţii kinazice a ALK, ROS1 şi c-Met şi în culturi celulare a inhibat fosforilarea şi a modulat fenotipurile dependente de kinază. Crizotinib a demonstrat activitate inhibitorie puternică şi selectivă asupra creşterii şi proliferării şi a indus apoptoza în liniile celulare tumorale care au prezentat evenimente de fuziune a ALK (inclusiv proteina echinodermică asociată microtubulilor tip 4 [EML4]-ALK şi nucleofosmina [NPM]-ALK), evenimente de fuziune a ROS1 sau amplificarea genelor *ALK* sau *MET*. Crizotinib a demonstrat eficacitate antitumorală, inclusiv activitate marcată antitumorală citoreductoare, la şoarecii cu xenogrefe tumorale care exprimau proteina de fuziune ALK. Eficacitatea anti-tumorală a crizotinib în tumori, *in vivo,* a fost dependentă de doză şi corelată cu inhibarea farmacodinamică a fosforilării proteinelor de fuziune ALK (inclusiv EML4-ALK şi NPM-ALK). Crizotinib a demonstrat, de asemenea, o activitate antitumorală marcată în studiile cu xenogrefe la şoareci, unde tumorile au fost generate folosind un grup de linii celulare NIH-3T3 pentru a exprima fuziunile cheie ale ROS1 identificate la tumorile umane. Eficacitatea antitumorală a crizotinib a fost dependentă de doză şi a demonstrat o corelare cu inhibiţia fosforilării ROS1 *in vivo*. Studiile *in vitro* la 2 linii celulare derivate din ALCL (SU DHL 1 şi Karpas‑299, ambele conţinând NPM‑ALK) au demonstrat că crizotinib a fost capabil să inducă apoptoza, iar la celulele Karpas‑299, crizotinib a inhibat proliferarea şi semnalizarea mediată de ALK la doze clinic posibil de atins. Datele *in vivo* obţinute pe un model Karpas‑299 au demonstrat regresia completă a tumorii la o doză de 100 mg/kg o dată pe zi.

Studii clinice

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

Eficacitatea şi siguranţa crizotinib în tratamentul pacienţilor cu NSCLC metastatic, ALK-pozitiv, netrataţi anterior sistemic pentru stadiul avansat al afecțiunii au fost demonstrate în Studiul clinic 1014, multinaţional, randomizat, în regim deschis.

Populaţia întreagă de analiză a inclus 343 pacienţi cu NSCLC avansat, ALK-pozitiv, depistaţi prin hibridizare fluorescentă in situ (Fluorescence In Situ Hybridization-FISH), înainte de randomizare: 172 pacienţi au fost randomizaţi în braţul de tratament cu crizotinib şi 171 pacienţi au fost randomizaţi în braţul de tratament cu chimioterapie (pemetrexed + carboplatină sau cisplatină; până la 6 cicluri de tratament). Caracteristicile demografice şi tumorale ale întregii populaţii a studiului au fost 62% de sex feminin, vârsta mediană de 53 de ani, starea generală conform evaluării Grupului Estic de Cooperare în Oncologie (ECOG) la momentul iniţial de 0 sau 1 (95%), 51% caucazieni şi 46% asiatici, 4% fumători în prezent, 32% foşti fumători şi 64% nu au fumat niciodată. Caracteristicile tumorale ale întregii populaţii a studiului au fost boală metastatică la 98% dintre pacienţi, 92% dintre tumorile pacienţilor au fost clasificate ca având histologie de adenocarcinom, iar 27% dintre pacienţi au avut metastaze cerebrale.

Pacienţii au avut posibilitatea de a continua tratamentul cu crizotinib şi după progresia afecțiunii conform Criteriilor de Evaluare a Răspunsului în Tumorile Solide (RECIST), pe baza deciziei investigatorului, câtă vreme pacientul înregistra beneficiu clinic. Şaizeci şi cinci dintre cei 89 (73%) pacienţi trataţi cu crizotinib şi 11 dintre cei 132 (8,3%) pacienţi trataţi prin chimioterapie au continuat tratamentul cel puţin 3 săptămâni după progresia obiectivă a afecțiunii. Pacienţii randomizaţi în braţul de tratament cu chimioterapie au avut posibilitatea de a trece pe tratament cu crizotinib în caz de progresie a afecțiunii conform definiţiei RECIST, confirmată printr-o evaluare radiologică independentă (ERI). O sută patruzeci şi patru (84%) pacienţi din braţul de tratament cu chimioterapie au fost trecuţi pe tratament ulterior cu crizotinib.

Crizotinib a prelungit în mod semnificativ supravieţuirea fără progresie (SFP), acesta fiind criteriul principal al studiului, în comparaţie cu chimioterapia, conform evaluărilor ERI. Beneficiul SFP al crizotinib a fost consecvent în toate subgrupurile de caracteristici iniţiale ale pacienţilor, cum sunt vârsta, sexul, rasa, statusul de fumător, timpul scurs de la diagnosticare, starea generală conform evaluării ECOG şi prezenţa metastazelor cerebrale. A existat o îmbunătăţire numerică a supravieţuirii generale (SG) la pacienţii trataţi cu crizotinib, cu toate că această îmbunătăţire nu a fost semnificativă statistic. Datele de eficacitate din Studiul 1014, randomizat, de fază 3 sunt rezumate în Tabelul 11, iar curbele Kaplan-Meier pentru SFP şi SG sunt ilustrate în Figura 1, respectiv Figura 2.

**Tabelul 11. Rezultatele de eficacitate din Studiul 1014, randomizat, de fază 3 (populaţia**

**întreagă de analiză) la pacienţi cu NSCLC avansat, ALK-pozitiv, netratat anterior**\*

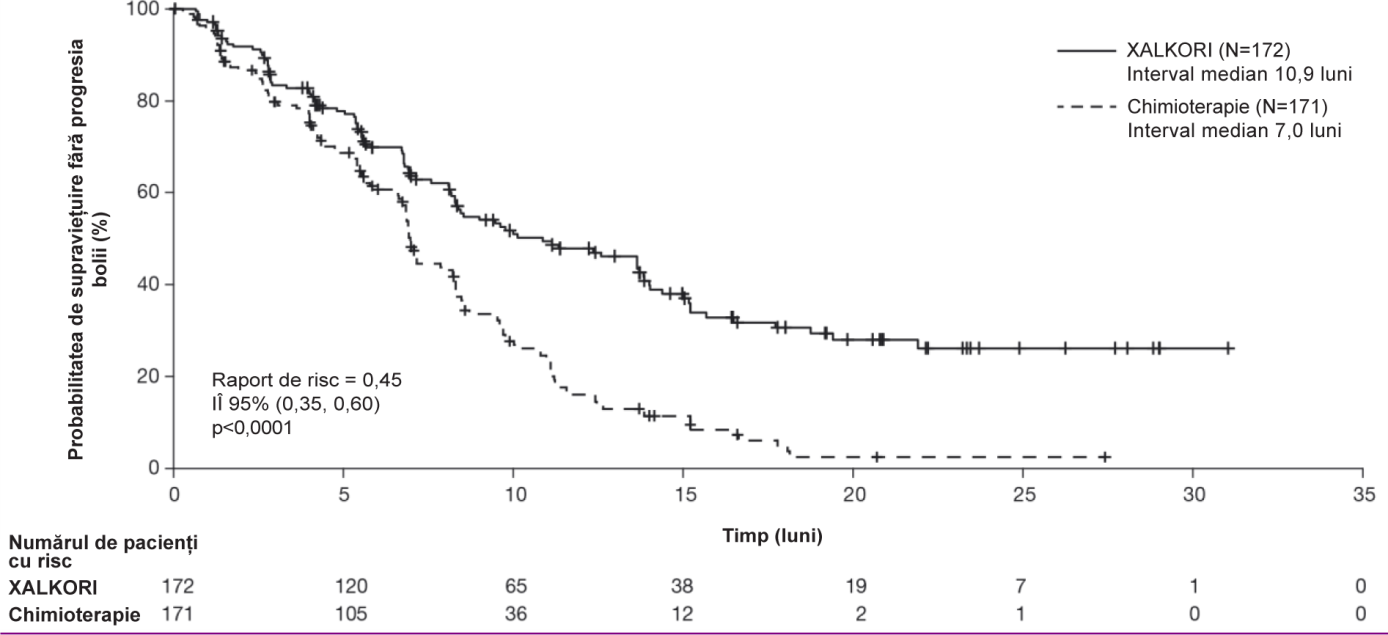
|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parametru de răspuns** | **Crizotinib**  **N=172** | **Chimioterapie**  **N=171** |
| **Supravieţuire fără progresia afecțiunii (în funcţie de ERI)** |  |  |
| Pacienţi cu evenimente, n (%) | 100 (58%) | 137 (80%) |
| SFP mediană exprimată în luni (IÎ 95%) | 10,9 (8,3,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

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

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

1. SFP mediană a fost de 6,9 luni (IÎ 95%: 6,6, 8,3) pentru pemetrexed/cisplatină (RR=0,49; valoarea p < 0,0001 pentru crizotinib în comparaţie cu pemetrexed/cisplatin) şi 7 luni (IÎ 95%: 5,9; 8,3) pentru pemetrexed/carboplatină (RR=0,45; valoarea p < 0,0001 pentru crizotinib în comparaţie cu pemetrexed/carboplatină).
2. Pe baza analizei stratificate a riscului proporţional Cox.
3. Pe baza testului log-rank stratificat (unilateral).
4. Actualizare pe baza analizei finale a SG. Analiza SG nu a fost ajustată pentru efectele de confuzie potenţiale ale schimbării tratamentului (144 [84%] pacienţi din braţul cu chimioterapie au primit tratament ulterior cu crizotinib).
5. RRO a fost 47% (IÎ 95%: 37, 58) pentru pemetrexed/cisplatină (valoarea p < 0,0001 în comparaţie cu crizotinib) şi 44% (IÎ 95%: 32, 55) pentru pemetrexed/carboplatină (valoarea p < 0,0001 în comparaţie cu crizotinib).
6. Pe baza testului stratificat Cochran-Mantel-Haenszel (bilateral).
7. Estimată cu ajutorul metodei Kaplan-Meier.

**Figura 1. Curbele Kaplan-Meier pentru supravieţuirea fără progresie (pe baza ERI) în funcţie de braţul de tratament din Studiul 1014, randomizat, de fază 3 (întreaga populaţie de analiză) la pacienţi cu NSCLC avansat, ALK-pozitiv, netratat anterior**



Abrevieri: IÎ = interval de încredere; N = număr de pacienţi; p = valoarea p.

**Figura 2. Curbele Kaplan-Meier pentru supravieţuirea generală în funcţie de braţul de tratament în Studiul 1014, randomizat, de fază 3 (întreaga populaţie de analiză) la pacienţi cu NSCLC avansat, ALK-pozitiv, netratat anterior**



**Numărul de pacienţi cu risc**

**XALKORI**

**Chimioterapie**

XALKORI (N=172)

Intervalul median neatins

Chimioterapie (N=171)

Intervalul median 47,5 luni

**Timp (luni)**

**Probabilitatea de supravieţuire (%)**

Raport de risc = 0,76

IÎ 95% (0,55, 1,05)

p = 0,0489

Abrevieri: IÎ = interval de încredere; N = număr de pacienţi; p = valoarea p.

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

Simptomele raportate de pacienţi şi datele referitoare la calitatea globală a vieţii au fost evaluate cu ajutorul chestionarului EORTC QLQ-C30 şi al modulului pentru neoplasm bronho-pulmonar al acestuia (EORTC-QLC-LC13). În total, 166 pacienţi din braţul de tratament cu crizotinib şi 163 pacienţi din braţul de tratament cu chimioterapie au completat chestionarele EORTC QLQ-C30 şi LC13 la momentul iniţial şi la cel puţin o vizită ulterioară momentului iniţial. S-a observat o îmbunătăţire semnificativ superioară a calităţii globale a vieţii în cadrul braţului de tratament cu crizotinib în comparaţie cu braţul de tratament cu chimioterapie (diferenţa totală a modificării faţă de punctajele de la vizita iniţială 13,8; valoare p < 0,0001).

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

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

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

Eficacitatea şi siguranţa crizotinib în tratamentul pacienţilor cu NSCLC metastatic, ALK‑pozitiv, care au beneficiat de tratament anterior sistemic pentru stadiul avansat al afecțiunii, au fost demonstrate în Studiul 1007, multinaţional, randomizat, în regim deschis.

Populaţia întreagă de analiză a inclus 347 pacienţi cu NSCLC avansat, ALK-pozitiv, identificaţi prin FISH anterior randomizării. O sută şaptezeci şi trei (173) pacienţi au fost randomizaţi în braţul de tratament cu crizotinib şi 174 pacienţi au fost randomizaţi în braţul de tratament cu chimioterapie (pemetrexed sau docetaxel). Caracteristicile demografice şi tumorale ale întregii populaţii a studiului au fost 56% de sex feminin, vârsta mediană de 50 de ani, starea generală conform evaluării ECOG la momentul iniţial de 0 (39%) sau 1 (52%), 52% caucazieni şi 45% asiatici, 4% fumători în prezent, 33% foşti fumători şi 63% nu au fumat nicidată, 93% în stadiul de boală cu metastaze şi 93% dintre tumorile pacienţilor au fost clasificate ca având histologie de adenocarcinom.

Pacienţii au avut posibilitatea de a continua tratamentul repartizat şi după progresia afecțiunii conform criteriilor RECIST, pe baza deciziei investigatorului, câtă vreme pacientul înregistra beneficiu clinic. Cincizeci şi opt din 84 (69%) pacienţi trataţi cu crizotinib şi 17 din 119 (14%) pacienţi trataţi cu chimioterapie au continuat tratamentul timp de cel puţin 3 săptămâni după progresia obiectivă a afecțiunii. Pacienţii randomizaţi în braţul de tratament cu chimioterapie au putut trece pe tratament cu crizotinib în cazul progresiei afecțiunii conform definiţiei RECIST, confirmată prin ERI.

În comparaţie cu chimioterapia, crizotinib a prelungit în mod semnificativ SFP, evaluată prin ERI, acesta fiind obiectivul principal al studiului. Beneficiul crizotinib în ceea ce priveşte SFP s-a păstrat în subgrupele de pacienţi împărţiţi în funcţie de caracteristicile iniţiale, precum vârstă, sex, rasă, statusul de fumător, durata din momentul diagnosticului, scorul pentru starea generală conform evaluării ECOG, prezenţa metastazelor cerebrale şi tratamentul anterior cu ITK al EGFR.

Datele de eficacitate din Studiul 1007 sunt prezentate în tabelul 12 şi curbele Kaplan-Meier pentru SFP şi SG sunt ilustrate în figura 3, respectiv figura 4.

**Tabelul 12. Rezultatele de eficacitate din Studiul 1007, randomizat, de fază 3, la pacienţi cu NSCLC avansat, ALK-pozitiv (întreaga populaţie pentru analiză)\***

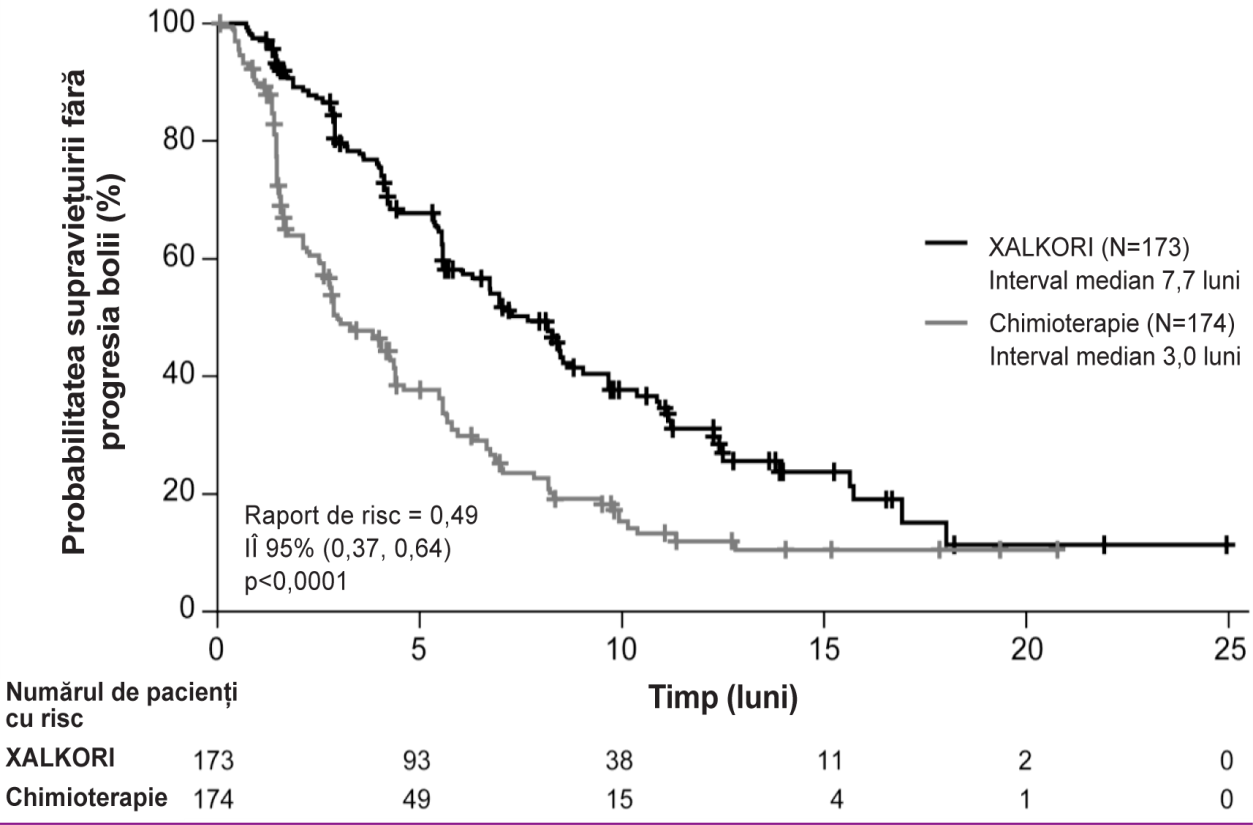
|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parametru de răspuns** | **Crizotinib**  **N=173** | **Chimioterapie**  **N=174** |
| **Supravieţuire fără progresia afecțiunii (în funcţie de ERI)** |  |  |
| Pacienţi cu evenimente, n (%) | 100 (58%) | 127 (73%) |
| Tip de eveniment, n (%) |  |  |
| Progresia afecțiunii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

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

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

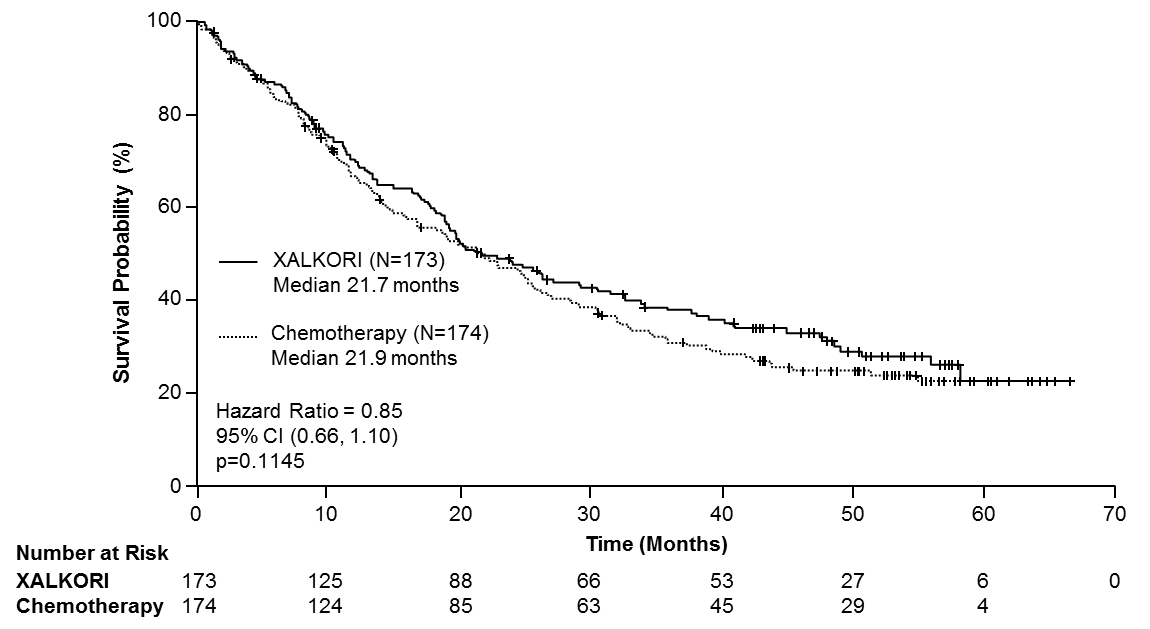
1. SFP mediană a fost de 4,2 luni (IÎ 95%: 2,8; 5,7) pentru pemetrexed (RR=0,59; valoarea p=0,0004 pentru XALKORI în comparaţie cu pemetrexed) şi 2,6 luni (IÎ 95%: 1,6; 4,0) cu docetaxel (RR=0,30; valoarea p < 0,0001 pentru crizotinib în comparaţie cu docetaxel).
2. Pe baza analizei stratificate a riscului proporţional Cox.
3. Pe baza testului log-rank stratificat (unilateral).
4. Actualizată pe baza analizei finale SG. Analiza finală SG nu a fost ajustată pentru efectele de confuzie potenţiale ale schimbării tratamentului (154 [89%] pacienţi au fost trecuţi pe tratament ulterior cu crizotinib).
5. Estimată utilizând metoda Kaplan-Meier.
6. RRO a fost 29% (IÎ 95%: 21, 39) pentru pemetrexed (valoarea p < 0,0001 în comparaţie cu crizotinib) şi 7% (IÎ 95%: 2, 16) pentru docetaxel (valoarea p < 0,0001 în comparaţie cu crizotinib).
7. Pe baza testului stratificat Cochran-Mantel-Haenszel (bilateral).

**Figura 3. Curbele Kaplan-Meier pentru supravieţuirea fără progresia afecțiunii (pe baza ERI) în funcţie de braţul de tratament în Studiul 1007, randomizat, de fază 3 (întreaga populaţie de analiză) la pacienţi cu NSCLC avansat, ALK-pozitiv, tratat anterior**



Abrevieri: IÎ = interval de încredere; N = număr de pacienţi; p = valoarea p.

**Figura 4. Curbele Kaplan-Meier pentru supravieţuirea generală în funcţie de braţul de tratament în Studiul 1007, randomizat, de fază 3 (întreaga populaţie de analiză) la pacienţi cu NSCLC avansat, ALK-pozitiv, tratat anterior**



Chimioterapie (N=174)

Interval median 21,9 luni

XALKORI (N=173)

Interval median 21,7 luni

**XALKORI**

**Chimioterapie**

**Numărul de pacienţi cu risc**

**Probabilitatea supravieţuirii (%)**

**Perioada (luni)**

Raport de risc = 0,85

IÎ 95% (0,66, 1,10)

p=0,1145

Abrevieri: IÎ = interval de încredere; N = număr de pacienţi; p = valoarea p.

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

Simptomele raportate de pacienţi şi datele referitoare la calitatea globală a vieţii au fost colectate cu ajutorul EORTC QLQ-C30 şi al modulului pentru neoplasm bronho-pulmonar al acestuia (EORTC QLQ-LC13) la vizita iniţială (Ziua 1 Ciclul 1) şi în Ziua 1 a fiecărui ciclu de tratament ulterior. În total, 162 pacienţi din braţul de tratament cu crizotinib şi 151 pacienţi din braţul de tratament cu chimioterapie au completat chestionarele EORTC QLQ-C30 şi LC-13 în momentul iniţial şi la cel puţin o vizită ulterioară.

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

În comparaţie cu chimioterapia, crizotinib a demonstrat o îmbunătăţire semnificativă faţă de momentul iniţial în ceea ce priveşte alopecia (ciclurile de la 2 la 15; valoarea p < 0,05), tusea (ciclurile de la 2 la 20; valoarea p < 0,0001), dispneea (ciclurile de la 2 la 20; valoarea p < 0,0001), hemoptizia (ciclurile de la 2 la 20; valoarea p < 0,05), durerea la nivelul braţului sau umărului (ciclurile de la 2 la 20; valoarea p < 0,0001), durerea în piept (ciclurile de la 2 la 20; valoarea p < 0,0001) şi durerile în alte părţi (ciclurile de la 2 la 20; valoarea p < 0,05). În comparaţie cu chimioterapia, crizotinib a determinat o agravare mult mai mică faţă de momentul iniţial a neuropatiei periferice (ciclurile de la 6 la 20; valoarea p < 0,05), disfagiei (ciclurile de la 5 la 11; valoarea p < 0.05) şi a gustului amar (ciclurile de la 2 la 20; valoarea p < 0,05).

Crizotinib a determinat beneficii în ceea ce priveşte calitatea vieţii, în general, cu o îmbunătăţire semnificativă faţă de momentul iniţial în braţul de tratament cu crizotinib, comparativ cu braţul de tratament cu chimioterapie (ciclurile de la 2 la 20; valoarea p < 0,05).

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

Utilizarea crizotinib în monoterapie în tratamentul pacienţilor cu NSCLC în stadiu avansat, ALK‑pozitiv, a fost investigată în 2 studii multinaţionale, cu un singur braţ de tratament (Studiile 1001 şi 1005). Dintre pacienţii înrolaţi în aceste studii, pacienţilor descrişi mai jos li s-a administrat anterior terapie sistemică pentru boală avansată local sau metastatică. Criteriul principal de eficacitate în ambele studii a fost rata răspunsului obiectiv (RRO), conform RECIST.

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

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

Datele de eficacitate din Studiile 1001 şi 1005 sunt prezentate în tabelul 13.

**Tabelul 13. Rezultatele de eficacitate la pacienţi cu NSCLC în stadiu avansat, ALK-pozitiv, din Studiile 1001 şi 1005**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parametrul de eficacitate** | **Studiul 1001** | **Studiul 1005** |
| **N=125a** | **N=765a** |
| Rata răspunsului obiectivb [% (IÎ 95%)] | 60 (51, 69) | 48 (44, 51) |
| Timpul până la răspunsul tumoral [mediana (interval)] săptămâni | 7,9 (2,1, 39,6) | 6,1 (3, 49) |
| Durata răspunsuluic [mediana (IÎ 95%)]săptămâni | 48,1 (35,7, 64,1) | 47,3 (36, 54) |
| Supravieţuirea fără progresia afecțiuniic [mediana (IÎ 95%)] luni | 9,2 (7,3, 12,7) | 7,8 (6,9, 9,5)d |
|  | **N=154e** | **N=905e** |
| Număr de decese, n (%) | 83 (54%) | 504 (56%) |
| Supravieţuire generalăc [mediană (IÎ 95%)] luni | 28,9 (21,1, 40,1) | 21,5 (19,3, 23,6) |

Abrevieri: IÎ = interval de încredere; N/n = număr de pacienţi; SFP = supravieţuire fără progresia afecţiunii.

1. La datele limită de colectare a datelor, 1 iunie 2011 (Studiul 1001) şi 15 februarie 2012 (Studiul 1005).
2. Trei pacienţi nu au fost evaluabili pentru răspuns în Studiul 1001 şi 42 pacienţi nu au fost evaluabili pentru răspuns în Studiul 1005.
3. Estimată utilizând metoda Kaplan-Meier.
4. Datele referitoare la SFP din Studiul 1005 au inclus 807 pacienţi din populaţia pentru analiza de siguranţă care au fost identificaţi cu ajutorul testului FISH (data limită de colectare a datelor 15 februarie 2012).
5. La data limită de colectare a datelor 30 noiembrie 2013.

*NSCLC avansat, ROS1-pozitiv*

Utilizarea crizotinib în monoterapie în tratamentul pacienţilor cu NSCLC avansat, ROS1-pozitiv, a fost investigată în Studiul 1001 multicentric, multinaţional, cu un singur braţ de tratament. Au fost înrolaţi în total în studiu 53 pacienţi cu NSCLC avansat, ROS1-pozitiv la data limită de colectare a datelor, inclusiv 46 pacienţi cu NSCLC avansat, ROS1-pozitiv tratat anterior şi un număr limitat de pacienţi (N=7) cărora nu li s-a administrat tratament sistemic anterior. Criteriul principal de eficacitate a fost RRO, conform RECIST. Criteriile secundare de eficacitate au inclus timpul de răspuns tumoral (TRT), durata răspunsului (DR), SFP şi SG. Pacienţilor li s-a administrat crizotinib 250 mg pe cale orală, de două ori pe zi.

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

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

Datele de eficacitate de la pacienţii cu NSCLC avansat, ROS1-pozitiv din Studiul 1001 sunt prezentate în tabelul 14.

**Tabelul 14. Rezultatele de eficacitate la pacienţi cu NSCLC avansat, ROS1-pozitiv, din Studiul 1001**

|  |  |
| --- | --- |
| **Parametrul de eficacitate** | **Studiul 1001**  **N=53a** |
| Rata răspunsului obiectiv [% (IÎ 95%)] | 72 (58, 83) |
| Timpul până la răspunsul tumoral [mediana (interval)] săptămâni | 8 (4, 104) |
| Durata răspunsuluib [mediana (IÎ 95%)]luni | 24,7 (15,2, 45,3) |
| Supravieţuirea fără progresia afecțiuniib [mediana (IÎ 95%)] luni | 19,3 (15,2, 39,1) |
| SGb [mediana (IÎ 95%)] luni | 51,4 (29,3, NA) |

Abrevieri: IÎ = interval de încredere; N= număr de pacienţi; NA = neatins; SG=supraviețuirea globală.

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

1. La data limită de colectare a datelor 30 iunie 2018.
2. Estimată utilizând metoda Kaplan-Meier.

Absenţa aspectului histologic de adenocarcinom

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

Informaţia este disponibilă de la 45 pacienţi cu răspuns evaluabil, cu NSCLC tratat anterior, fără aspect histologic de adenocarcinom (inclusiv 22 de pacienţi cu CCS), din Studiul 1005. Răspunsuri parţiale au fost observate la 20 din 45 pacienţi cu NSCLC non-adenocarcinomatos pentru o RRO de 44% şi la 9 din 22 pacienţi cu NSCLC CCS pentru o RRO de 41%, ambele fiind mai mici decât RRO raportată în Studiul 1005 (54%) pentru toţi pacienţii.

Repetarea tratamentului cu crizotinib

Nu sunt disponibile date de siguranţă şi eficacitate cu privire la repetarea tratamentului cu crizotinib la pacienţii cărora li s-a administrat crizotinib în linii de terapie anterioare.

Vârstnici

Din 171 pacienţi cu NSCLC ALK-pozitiv trataţi cu crizotinib în Studiul 1014, randomizat, de fază 3, 22 (13%) au fost în vârstă de 65 de ani şi peste, şi din cei 109 pacienţi cu NSCLC ALK-pozitiv din braţul de tratament cu chimioterapie care au trecut pe tratament cu crizotinib, 26 (24%) au fost în vârstă de 65 de ani şi peste. Din 172 pacienţi cu NSCLC ALK-pozitiv trataţi cu crizotinib în Studiul 1007, randomizat, de fază 3, 27 (16%) au fost în vârstă de 65 de ani şi peste. Din 154 şi 1063 pacienţi cu NSCLC ALK-pozitiv din Studiile cu un singur braţ de tratament 1001 şi 1005, 22 (14%) şi 173 (16%) au avut vârsta de 65 de ani sau peste. La pacienţii cu NSCLC ALK-pozitiv, frecvenţa reacţiilor adverse a fost în general similară la pacienţii cu vârste < 65 de ani şi la cei cu vârste ≥ 65 de ani, cu excepţia edemului şi constipaţiei, care au fost raportate cu o frecvenţă mai mare în rândul pacienţilor cu vârste ≥ 65 de ani trataţi cu crizotinib (diferenţă ≥ 15%) din Studiul 1014. Niciun pacient din braţul de tratament cu crizotinib din Studiile 1007 şi 1014, randomizate, de fază 3, respectiv din Studiul 1005, cu un singur braţ de tratament nu a avut vârsta > 85 ani. A existat un singur pacient cu NSCLC ALK-pozitiv cu vârsta > 85 de ani din cei 154 de pacienţi din Studiul 1001, cu un singur braţ de tratament (vezi şi pct. 4.2 şi 5.2). Din 53 pacienţi cu NSCLC ROS1-pozitiv din studiul cu un singur braţ de tratament 1001, 15 (28%) au fost în vârstă de 65 de ani şi peste. Nu a existat niciun pacient cu NSCLC ROS1-pozitiv cu vârsta > 85 de ani în Studiul 1001.

Copii şi adolescenţi

Siguranţa şi eficacitatea crizotinib au fost stabilite la pacienţi copii şi adolescenţi cu ALCL sistemic, recidivat sau refractar, ALK-pozitiv cu vârsta de la 3 la <18 ani sau cu IMT nerezecabilă, recurentă sau refractară, ALK-pozitivă cu vârsta de la 2 la <18 ani (vezi pct. 4.2 şi 4.8). Nu există date privind siguranţa sau eficacitatea tratamentului cu crizotinib la pacienţii copii şi adolescenţi cu ALCL ALK-pozitiv cu vârsta sub 3 ani sau la pacienţii copii şi adolescenţi cu IMT ALK-pozitivă cu vârsta sub 2 ani.

*Pacienţi copii şi adolescenţi cu ALCL ALK-pozitiv (vezi pct. 4.2 şi 5.2)*

Utilizarea crizotinib ca agent unic în tratamentul pacienţilor copii şi adolescenţi cu ALCL sistemic, recidivat sau refractar, a fost investigată în studiul 0912 (n=22). Toţi pacienţii înrolaţi primiseră tratament sistemic anterior pentru boala lor: 14 avuseseră 1 linie anterioară de tratament sistemic, 6 avuseseră 2 linii anterioare de tratament sistemic, şi 2 avuseseră mai mult de 2 linii anterioare de tratament sistemic. Din cei 22 de pacienţi înrolaţi în studiul 0912, 2 primiseră anterior un transplant de măduvă osoasă. Nu sunt disponibile în prezent date clinice despre pacienţii copii şi adolescenţi care au fost supuşi transplantului de celule stem hematopoietice (TCSH) care urmează tratament cu crizotinib. Pacienţii cu tumori primare sau metastazate la nivelul sistemului nervos central (SNC) au fost excluşi din studiu. Cei 22 de pacienţi înrolaţi în studiul 0912 au primit o doză iniţială de crizotinib de 280 mg/m2 (16 pacienţi) sau 165 mg/m2 (6 pacienţi) de două ori pe zi. Criteriile finale de eficacitate din studiul 0912 au inclus RRO, TRT şi DR conform analizei independente. Timpul median de urmărire a fost de 5,5 luni.

Caracteristicile demografice au fost 23% sex feminin; vârsta mediană 11 ani; 50% albi şi 9% asiatici. Statusul de performanţă la momentul iniţial, măsurat prin scorul Lansky Play (pacienţi ≤16 ani) sau scorul de performanţă Karnofsky (pacienţi >16 ani) a fost 100 (50% din pacienţi) sau 90 (27% din pacienţi). Înrolarea pacienţilor în funcţie de vârstă a fost 4 pacienţi de la 3 la <6 ani, 11 pacienţi de la 6 la <12 ani şi 7 pacienţi de la 12 la <18 ani. Nu au fost înrolaţi în studiu pacienţi cu vârsta sub 3 ani.

Datele de eficacitate, aşa cum au fost evaluate prin analiză independentă, sunt prezentate în tabelul 15.

**Tabelul 15. Rezultate de eficacitate pentru ALCL sistemic ALK‑pozitiv din studiul 0912**

| **Parametru de eficacitatea** | **N=22b** |
| --- | --- |
| RRO, [% (IÎ 95%)]c  Răspuns complet, n (%)  Răspuns parţial, n (%) | 86 (67, 95)  17 (77)  2 (9) |
| TRTd  Mediana (interval) luni | 0,9 (0,8, 2,1) |
| DRd,e  Mediana (interval) luni | 3,6 (0,0, 15,0) |
| Abrevieri: IÎ=interval de încredere; DR=durata răspunsului; N/n=număr de pacienţi; RRO=rata răspunsului obiectiv; TRT=timpul până la răspunsul tumoral.  a. Aşa cum a fost evaluat de Comitetul independent de analiză utilizând criteriile de răspuns ale Clasificării Lugano.  b. La data limită de colectare a datelor 19 ianuarie 2018.  c. IÎ 95% pe baza metodei scorului Wilson.  d. Estimat utilizând statistică descriptivă.  e. Zece din 19 (53%) pacienţi au efectuat transplant de celule stem hematopoietice după apariţia unui răspuns obiectiv. DR pentru pacienţii care au fost supuşi transplantului a fost cenzurată la momentul ultimei lor evaluări tumorale înainte de transplant. | |

*Pacienţi copii şi adolescenţi cu IMT ALK‑pozitivă (vezi pct. 4.2 şi 5.2)*

Utilizarea crizotinib ca agent unic în tratamentul pacienţilor copii şi adolescenţi cu IMT nerezecabilă, recurentă sau refractară, ALK-pozitivă, a fost investigată în studiul 0912 (n=14). Majoritatea pacienţilor (12 din 14) înrolaţi avuseseră intervenţii chirurgicale (8 pacienţi) sau tratament sistemic anterior (7 pacienţi: 5 avuseseră 1 linie anterioară de tratament sistemic, 1 avusese 2 linii anterioare de tratament sistemic, şi 1 avusese mai mult de 2 linii anterioare de tratament sistemic) pentru boala lor. Pacienţii cu tumori primare sau metastazate la nivelul sistemului nervos central (SNC) au fost excluşi din studiu. Cei 14 pacienţi înrolaţi în studiul 0912 au primit o doză iniţială de crizotinib de 280 mg/m2 (12 pacienţi), 165 mg/m2 (1 pacient) sau 100 mg/m2 (1 pacient) de două ori pe zi. Criteriile finale de eficacitate din studiul 0912 au inclus RRO, TRT şi DR conform analizei independente. Timpul median de urmărire a fost de 17,6 luni.

Caracteristicile demografice au fost 64% sex feminin; vârsta mediană 6,5 ani; 71% albi. Statusul de performanţă la momentul inițial, măsurat prin scorul Lansky Play (pacienţi ≤16 ani) sau scorul de performanţă Karnofsky (pacienţi >16 ani) a fost 100 (71% din pacienţi), 90 (14% din pacienţi) sau 80 (14% din pacienţi). Înrolarea pacienţilor în funcţie de vârstă a fost 4 pacienţi de la 2 la <6 ani, 8 pacienţi de la 6 la <12 ani şi 2 pacienţi de la 12 la <18 ani. Nu au fost înrolaţi în studiu pacienţi cu vârsta sub 2 ani.

Datele de eficacitate, aşa cum au fost evaluate prin analiză independentă, sunt prezentate în tabelul 16.

**Tabelul 16. Rezultate de eficacitate pentru IMT ALK-pozitivă din studiul 0912**

| **Parametru de eficacitatea** | **N=14b** |
| --- | --- |
| RRO, [% (IÎ 95%)]c  Răspuns complet, n (%)  Răspuns parţial, n (%) | 86 (60, 96)  5 (36)  7 (50) |
| TRTd  Mediana (interval) luni | 1,0 (0,8, 4,6) |
| DRd,e  Mediana (interval) luni | 14,8 (2,8, 48,9) |
| Abrevieri: IÎ=interval de încredere; DR=durata răspunsului; N/n=număr de pacienţi; RRO=rata răspunsului obiectiv; TRT=timpul până la răspunsul tumoral.  a. Aşa cum a fost evaluat de Comitetul independent de analiză.  b. La data limită de colectare a datelor 19 ianuarie 2018.  c. IÎ 95% pe baza metodei scorului Wilson.  d. Estimat utilizând statistică descriptivă.  e. Niciunul din cei 12 pacienţi cu răspuns tumoral obiectiv nu a avut urmărire a progresiei bolii, şi DR pentru aceştia a fost cenzurată la momentul ultimei evaluări tumorale. | |

*Pacienţi copii şi adolescenţi cu NSCLC ALK‑pozitiv sau ROS1‑pozitiv*

Agenţia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligaţia de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu XALKORI la toate subgrupele de copii şi adolescenţi în NSCLC(vezi pct. 4.2 pentru informaţii privind utilizarea la copii şi adolescenţi).

**5.2 Proprietăţi farmacocinetice**

Proprietățile farmacocinetice ale crizotinibului au fost caracterizate la adulți, cu excepția cazului în care există indicații specifice pentru pacienții copii și adolescenți.

Absorbţie

*XALKORI 200 mg și 250 mg capsule*

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

O masă bogată în grăsimi a redus ASCinf şi Cmax ale crizotinib cu aproximativ 14%, după administrarea unei doze unice de 250 mg la voluntari sănătoşi. Crizotinib poate fi administrat împreună cu sau fără alimente (vezi pct. 4.2).

*XALKORI granule ambalate în capsule care trebuie deschise*

În urma administrării orale în doză unică, în stare de repaus alimentar, crizotinib granule ambalate în capsule care trebuie deschise este bioechivalent cu crizotinib capsule.

Crizotinib granule orale ambalate în capsule care trebuie deschise administrat cu o masă bogată în grăsimi/în calorii a redus ASCinf și Cmax ale crizotinib cu aproximativ 15% și, respectiv, 23%, comparativ cu aceeași formulare administrată în condiții de repaus alimentar. Crizotinib granule ambalate în capsule care trebuie deschise poate fi administrat cu sau fără alimente (vezi pct. 4.2).

Distribuţie

Media geometrică a volumului de distribuţie (Vse) al crizotinib a fost de 1772 l după administrarea intravenoasă a unei doze de 50 mg, indicând distribuţia extensivă la nivel tisular.

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

Metabolizare

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

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

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

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

Eliminare

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

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

Administrarea concomitentă cu medicamente care sunt substraturi ale transportorilor

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

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

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

Efect asupra altor proteine transportoare

*In vitro,* crizotinib nu este un inhibitor al pompei de export a sărurilor biliare (BSEP) în concentraţii relevante din punct de vedere clinic.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienţi

*Insuficienţa hepatică*

Crizotinib este metabolizat extensiv în ficat. Pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară conform clasificării INC (fie valoare serică a AST > LSVN şi bilirubinemie totală ≤ LSVN sau orice valoare serică a AST şi bilirubinemie totală > LSVN, dar ≤ 1,5 x LSVN), moderată (orice valoare serică a AST şi bilirubinemie totală > 1,5 × LSVN şi ≤ 3 × LSVN) sau severă (orice valoare serică a AST şi bilirubinemie totală > 3 × LSVN) sau cu funcţie hepatică normală (valoare serică a AST şi bilirubinemie totală ≤ LSVN), care au fost perechi de control pentru insuficienţa hepatică uşoară sau moderată, au fost înrolaţi într-un studiu clinic deschis nerandomizat (Studiul 1012).

După administrarea dozei de 250 mg crizotinib de două ori pe zi, pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară (N=10) au demonstrat expunere sistemică la crizotinib la starea de echilibru similară cu cea observată la pacienţii cu funcţie hepatică normală (N=8), cu raporturi ale mediei geometrice pentru aria de sub curba concentraţiei plasmatice în funcție de timp ca parametru pentru expunerea zilnică la starea de echilibru (ASCzilnic) şi Cmax de 91,1% şi, respectiv, 91,2%. Nu se recomandă ajustarea dozei iniţiale la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară.

După administrarea dozei de 200 mg crizotinib de două ori pe zi, pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (N=8) au demonstrat expunere sistemică mai mare la crizotinib, în comparaţie cu pacienţi cu funcţie hepatică normală (N=9), la aceeaşi valoare dozei, cu raporturi ale mediei geometrice pentru ASCzilnic şi Cmax de 150% şi, respectiv, 144%. Totuşi, expunerea sistemică la crizotinib la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată în cazul administrării dozei de 200 mg de două ori pe zi a fost comparabilă cu cea observată la pacienţii cu funcţie hepatică normală în cazul administrării dozei de 250 mg de două ori pe zi, cu raporturi ale mediei geometrice pentru ASCzilnic şi Cmax de 114% şi, respectiv, 109%.

Parametrii expunerii sistemice la crizotinib ASCzilnic şi Cmax la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (N=6) la care s-a administrat o doză de crizotinib de 250 mg o dată pe zi au fost de aproximativ 64,7% şi respectiv 72,6% din cei observați la pacienţii cu funcţie hepatică normală la care s-a administrat o doză de crizotinib de 250 mg de două ori pe zi.

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

*Insuficienţa renală*

Pacienţi cu insuficienţă renală uşoară (60 ≤ Clcr <90 ml/min) şi moderată (30 ≤ Clcr < 60 ml/min) au fost incluşi în studiile clinice 1001 şi 1005, cu un singur braţ de tratament. A fost evaluat efectul funcţiei renale măsurate pe baza Clcr de referinţă asupra concentraţiilor minime de crizotinib (Cmin, se) observate la starea de echilibru. În Studiul 1001, media geometrică ajustată a Cmin, se la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară (N=35) şi moderată (N=8) a fost cu 5,1%, respectiv 11% mai mare decât la pacienţii cu funcţie renală normală. În Studiul 1005, media geometrică ajustată a Cmin, se de crizotinib în grupurile de pacienţi cu insuficienţă renală uşoară (N=191) şi moderată (N=65) a fost cu 9,1%, respectiv 15% mai mare decât la pacienţii cu funcţie renală normală. În plus, analiza farmacocinetică populaţională utilizând date din Studiile 1001, 1005 şi 1007 a indicat faptul că Clcr nu are un efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii crizotinibului. Datorită creşterilor mici ale expunerii la crizotinib (5%-15%), nu se recomandă ajustarea dozei iniţiale la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată.

După administrarea unei doze unice de 250 mg la subiecţi cu insuficienţă renală severă (Clcr< 30 ml/min) care nu necesitau dializă peritoneală sau hemodializă, ASCinf şi Cmax de crizotinib au crescut cu 79% şi, respectiv, 34%, comparativ cu subiecţii cu funcţie renală normală. Se recomandă o ajustare a dozei de crizotinib când se administrează la pacienţi cu insuficienţă renală severă care nu necesită dializă peritoneală sau hemodializă (vezi pct. 4.2 şi 4.4).

*Copii şi adolescenţi pentru pacienţii cu cancer*

La regimul de dozare de 280 mg/m2 de două ori pe zi (aproximativ de 2 ori doza recomandată la adult), concentraţia de crizotinib observată înaintea dozei (Ctrough) în starea de echilibru este similară indiferent de quartilele de greutate corporală. Ctrough medie observată în starea de echilibru la pacienţii copii şi adolescenți la 280 mg/m2 de două ori pe zi este de 482 ng/ml, în timp ce Ctrough medie observată în starea de echilibru la pacienţii adulţi cu cancer la 250 mg de două ori pe zi în cadrul diferitelor studii clinice, a variat de la 263 până la 316 ng/ml.

La pacienții copii și adolescenți, greutatea corporală are un efect semnificativ asupra farmacocineticii crizotinibului, cu expuneri mai scăzute la crizotinib observate la pacienții cu greutate corporală mai mare.

*Vârstă*

Pe baza analizei farmacocinetice populaţionale din datele referitoare la adulți din Studiile 1001, 1005 şi 1007, vârsta nu are niciun efect asupra farmacocineticii crizotinibului (vezi pct. 4.2 şi 5.1).

*Greutate corporală şi sex*

Pe baza analizei farmacocinetice din datele referitoare la adulți din Studiile 1001, 1005 şi 1007, nu a existat niciun efect semnificativ din punct de vedere clinic al greutăţii corporale sau al sexului asupra farmacocineticii crizotinibului.

*Rasă*

Pe baza analizei farmacocinetice a populaţiei din datele Studiilor 1001, 1005 şi 1007, aria de sub curba concentraţiei plasmatice în funcție detimp (ASCse) (IÎ 95%) la starea de echilibru estimată a fost cu 23%-37% mai mare la pacienţii asiatici (N=523), decât la pacienţii aparținând altor rase (N=691).

În cadrul studiilor cu pacienţi cu NSCLC în stadiu avansat, ALK-pozitiv (N=1669), următoarele reacţii adverse au fost raportate cu o diferenţă absolută de ≥ 10% la pacienţii asiatici (N=753), faţă de pacienţii aparținând altor rase (N=916): creştere a valorilor serice ale transaminazelor, scădere a apetitului alimentar, neutropenie şi leucopenie. Nu s-a raportat nicio reacţie adversă la medicament cu o diferenţă absolută de ≥ 15%.

*Vârstnici*

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

Electrofiziologie cardiacă

Potenţialul crizotinib de a determina prelungirea intervalului QT a fost evaluat la pacienţii cu NSCLC fie ALK-pozitiv, fie ROS1-pozitiv cărora li s-a administrat 250 mg crizotinib de două ori pe zi. Serii triple de ECG au fost colectate după o doză unică şi la starea de echilibru, pentru a evalua efectul crizotinib asupra intervalelor QT. S-a constatat că treizecişipatru din 1619 pacienţi (2,1%) cu cel puţin o evaluare ECG ulterioară evaluării iniţiale au prezentat QTcF ≥ 500 msec şi 79 din 1585 pacienţi (5,0%) cu o evaluare ECG iniţială şi cel puţin o evaluare ECG ulterioară celei iniţiale au avut o creştere faţă de iniţial a QTcF ≥ 60 msec conform interpretării automate a dispozitivului de înregistrare a ECG (vezi pct. 4.4).

Un substudiu ECG care a utilizat măsurători ECG manuale, realizate în regim orb, a fost desfăşurat pe 52 pacienţi cu NSCLC ALK-pozitiv cărora li s-a administrat crizotinib 250 mg de două ori pe zi. Unsprezece (21%) pacienţi au înregistrat o creştere faţă de momentul iniţial a valorii QTcF ≥ 30 şi < 60 msec şi 1 pacient (2%) a înregistrat o creştere faţă de momentul iniţial a valorii QTcF ≥ 60 msec. Niciun pacient nu a prezentat un maxim al QTcF ≥ 480 msec. Analiza tendinţei centrale a indicat faptul că toate limitele superioare ale IÎ 90% pentru modificarea medie faţă de momentul iniţial, conform metodei CMMP, a QTcF la toate momentele de timp din Ziua 1 a Ciclului 2 au fost < 20 msec. O analiză farmacocinetică/farmacodinamică a sugerat o relaţie între concentraţiile plasmatice de crizotinib şi QTc. În plus, s-a descoperit o asociere între creşterea concentraţiei plasmatice de crizotinib şi scăderea frecvenţei cardiace (vezi pct. 4.4), cu o reducere medie maximă de 17,8 bătăi pe minut (bpm) după 8 ore în Ziua 1 a Ciclului 2.

**5.3 Date preclinice de siguranţă**

În studii privind toxicitatea după doze repetate, efectuate la şobolan şi câine, cu durata de până la 3 luni, principalele efecte la nivelul organelor ţintă au fost corelate cu sistemul gastro-intestinal (emeză, modificări ale materiilor fecale, congestie), hematopoietic (hipocelularitate medulară), cardiovascular (blocare mixtă a canalelor ionice, scăderea frecvenţei cardiace şi a tensiunii arteriale, creşterea intervalelor LVEDP, QRS şi PR şi scăderea contractilităţii miocardice) sau reproducător (degenerescenţă testiculară a spermatocitelor în faza pachitenă, necroză unicelulară a foliculilor ovarieni). Valorile concentraţiilor plasmatice la care nu se observă reacţii adverse (NOAEL) pentru aceste constatări au fost fie sub-terapeutice, fie de până la de 1,3 ori mai mari decât expunerea clinică la om pe baza ASC. Alte rezultate au inclus un efect la nivel hepatic (creşterea nivelului transaminazelor hepatice) şi al funcţiei retiniene şi potenţial de fosfolipidoză la nivelul mai multor organe, fără toxicităţi asociate.

Crizotinib nu a fost mutagen *in vitro* la testul de depistare a mutaţiilor bacteriene (Ames). Crizotinib a determinat aneuploidie într-un test *in vitro* pemicronucleu care a utilizat celule de hamster chinezesc şi într-un test *in vitro* pe limfocite umane de identificare a aberaţiilor cromozomiale. Mici creşteri ale aberaţiilor cromozomiale structurale la concentraţii citotoxice au fost observate în limfocitele umane. Nivelurile fără efect vizibil (NOEL) pentru aneuploidie au fost de aproximativ 1,8 până la 2,1 ori mai mari decât expunerea clinică la om pe baza ASC.

Nu s-au efectuat studii privind carcinogenicitatea cu crizotinib.

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

Crizotinib nu a avut efecte teratogene la femelele gestante de şobolan sau iepure. Pierderea post-implantare a fost crescută la doze ≥ 50 mg/kg şi zi (aproximativ de 0,4 până la 0,5 ori ASC la doza recomandată la om) la şobolani şi greutatea fetală redusă a fost considerată reacţie adversă la şobolan şi iepure la doze de 200 mg/kg şi zi şi, respectiv, 60 mg/kg şi zi (aproximativ de 1,2 până la 2,0 ori expunerea clinică la om, pe baza ASC).

Osificarea întârziată a oaselor lungi în formare a fost observată la şobolani imaturi, la doza de 150 mg/kg şi zi, după administrarea o dată pe zi timp de 28 zile (aproximativ de 3,3 până la 3,9 ori expunerea clinică la om, pe baza ASC). Alte toxicităţi de interes potenţial pentru pacienţii copii şi adolescenţi nu au fost evaluate la animalele tinere.

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

**6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE**

**6.1 Lista excipienţilor**

XALKORI 200 mg și 250 mg capsule

*Conţinutul capsulei*

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Celuloză microcristalină

Hidrogenofosfat de calciu anhidru

Amidonglicolat de sodiu (Tip A)

Stearat de magneziu

*Capsula*

Gelatină

Dioxid de titan (E171)

Oxid roşu de fer (E172)

*Cerneală pentru inscripţionare*

Şelac (E904)

Propilenglicol (E1520)

Hidroxid de potasiu (E525)

Oxid negru de fer (E172)

XALKORI 20 mg, 50 mg și 150 mg granule ambalate în capsule care trebuie deschise

*Conținutul granulelor*

Alcool stearic

Poloxamer

Sucroză

Talc (E553b)

Hipromeloză (E464)

Macrogol (E1521)

Gliceril monostearat (E471)

Trigliceride cu lanț mediu

*Capsula*

Gelatină

Dioxid de titan (E171)

Albastru strălucitor (E133) sau Oxid negru de fer (E172)

*Cerneală pentru inscripționare*

Șelac (E904)

Propilenglicol (E1520)

Hidroxid de potasiu (E525)

Oxid negru de fer (E172)

**6.2 Incompatibilităţi**

Nu este cazul.

**6.3 Perioada de valabilitate**

XALKORI 200 mg și 250 mg capsule

4 ani.

XALKORI 20 mg, 50 mg și 150 mg granule ambalate în capsule care trebuie deschise

2 ani.

**6.4 Precauţii speciale pentru păstrare**

XALKORI 200 mg și 250 mg capsule

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de păstrare.

XALKORI 20 mg, 50 mg și 150 mg granule ambalate în capsule care trebuie deschise

A se păstra la temperaturi sub 25oC.

**6.5 Natura şi conţinutul ambalajului**

XALKORI 200 mg și 250 mg capsule

Flacoane din PEÎD cu capac din polipropilenă ce conţin 60 capsule.

Blistere din folie-PVC ce conţin 10 capsule.

Fiecare cutie conţine 60 capsule.

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

XALKORI 20 mg, 50 mg și 150 mg granule ambalate în capsule care trebuie deschise

XALKORI granule se livrează în flacoane din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) cu un sistem de închidere cu siguranță pentru copii (CR) din polipropilenă și un sigiliu cu inducție termică din folie de aluminiu/polietilenă care conține 60 de capsule care trebuie deschise.

**6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual, de exemplu învelișurile capsulelor cu granule de la formularea de capsule care trebuie deschise trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale. Învelișul/învelișurile capsulelor goale de XALKORI granule trebuie aruncate la gunoiul menajer.

**7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgia

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

XALKORI 200 mg capsule

EU/1/12/793/001

EU/1/12/793/002

XALKORI 250 mg capsule

EU/1/12/793/003

EU/1/12/793/004

XALKORI 20 mg granule ambalate în capsule care trebuie deschise

EU/1/12/793/005

XALKORI 50 mg granule ambalate în capsule care trebuie deschise

EU/1/12/793/006

XALKORI 150 mg granule ambalate în capsule care trebuie deschise

EU/1/12/793/007

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI**

Data primei autorizări: 23 Octombrie 2012

Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei: 16 Iulie 2021

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>*.*

**ANEXA II**

**A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

**B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA**

**C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

**D. condiŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

# A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele şi adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

*XALKORI 200 mg și 250 mg capsule*

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

Mooswaldallee 1  
79108 Freiburg Im Breisgau  
Germania

*XALKORI 20 mg, 50 mg și 150 mg granule ambalate în capsule care trebuie deschise*

Pfizer Service Company BV

Hermeslaan 11

1932 Zaventem

Belgia

# B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA

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

# C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

* **Rapoartele periodice actualizate privind siguranţa (RPAS)**

Cerinţele pentru depunerea RPAS privind siguranţa pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referinţă şi frecvenţe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menţionatăla articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE şi orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

# D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activităţile şi intervenţiile de farmacovigilenţă necesare detaliate în PMR aprobat şi prezentat în modulul 1.8.2 al autorizaţiei de punere pe piaţă şi orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

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

DAPP va agrea conţinutul şi formatul materialului educaţional cu autoritatea naţională competentă. Textul final utilizat în materialul educaţional trebuie să fie în acord cu informaţiile aprobate ale produsului.

DAPP trebuie să asigure ca, la lansare şi după aceea, tuturor profesioniştilor din domeniul sănătăţii care este de aşteptat să utilizeze şi/sau să prescrie XALKORI să li se furnizeze un pachet educaţional.

Pachetul educaţional trebuie să conţină următoarele:

1. Rezumatul caracteristicilor produsului şi Prospectul cu informaţii pentru pacient.

2. Broşura pacientului (textul agreat de CHMP).

3. Cardul pacientului (textul agreat de CHMP).

Broşura cu informaţii pentru pacient trebuie să conţină următoarele elemente cheie:

* Scurtă introducere despre crizotinib şi scopul instrumentelor de minimizare a riscului.
* Informaţii despre cum se ia crizotinib, inclusiv cu ce trebuie făcut dacă o doză este omisă.
* Descrierea reacţiilor adverse grave asociate cu crizotinib, inclusiv cum se tratează acestea şi anunţarea imediată a medicului dacă pacientul dezvoltă:
  + Probleme de respiraţie asociate cu pneumonita/BPI
  + Senzaţie de leşin, leşin, disconfort în piept sau bătăi neregulate ale inimii asociate cu bradicardia, prelungirea intervalului QT şi insuficienţa cardiacă
  + Anomalii ale analizelor de sânge ale ficatului asociate cu hepatotoxicitate
  + Modificări de vedere, inclusiv orientare pentru a evalua simptomele vizuale la grupa de pacienţi copii şi adolescenţi
  + Afecţiuni ale stomacului asociate cu perforaţia gastro-intestinală
* Importanţa anunţării medicului, asistentei medicale sau farmacistului dacă pacientul utilizează orice alte medicamente
* Informaţia că crizotinib nu trebuie utilizat în timpul sarcinii şi necesitatea de a utiliza mijloace sigure de contracepţie (în afară de contraceptivele orale) în timpul tratamentului.

Cardul pacientului trebuie să conţină elementele cheie discutate în Broşura cu informaţii pentru pacient. Rolul/utilizarea cardului detaşabil al pacientului este să fie arătat profesioniştilor din domeniul sănătăţii din afara echipei de îngrijiri de sănătate a pacientului.

**ANEXA III**

**ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL**

# A. ETICHETAREA

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**

**ETICHETA DE FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

XALKORI 200 mg capsule

crizotinib

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conţine crizotinib 200 mg.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

60 capsule

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

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

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

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

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgia

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/12/793/002

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

XALKORI200 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conţine identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIA PENTRU BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

XALKORI 200 mg capsule

crizotinib

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conţine crizotinib 200 mg.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

60 capsule

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

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

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

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

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgia

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/12/793/001

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

XALKORI200 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conţine identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

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

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

XALKORI 200 mg capsule

crizotinib

**2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

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

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAŢII**

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**

**ETICHETA DE FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

XALKORI 250 mg capsule

crizotinib

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conţine crizotinib 250 mg.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

60 capsule

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

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

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

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

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgia

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/12/793/004

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

XALKORI250 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conţine identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIA PENTRU BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

XALKORI 250 mg capsule

crizotinib

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conţine crizotinib 250 mg.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

60 capsule

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

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

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

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

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgia

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/12/793/003

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

XALKORI250 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conţine identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

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

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

XALKORI 250 mg capsule

crizotinib

**2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

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

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAŢII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE PENTRU FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

XALKORI 20 mg granule ambalate în capsule care trebuie deschise

crizotinib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține crizotinib 20 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține sucroză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

60 capsule care trebuie deschise

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Nu înghițiți capsulele.

<introduceți codul QR>

Scanați codul QR pentru mai multe informații.

URL: [www.pfizer.com](http://www.pfizer.com)

Administrare orală.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la temperaturi sub 25oC.

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

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgia

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/12/793/005

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

XALKORI 20 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**

**ETICHETA FLACONULUI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

XALKORI 20 mg granule ambalate în capsule care trebuie deschise

crizotinib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține crizotinib 20 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține sucroză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

60 capsule care trebuie deschise

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Nu înghițiți capsulele.

Administrare orală.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la temperaturi sub 25oC.

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

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pfizer Europe MA EEIG

1050 Bruxelles

Belgia

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/12/793/005

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**17. IDENTIFICA–OR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Nu este cazul

**18. IDENTIFICA–OR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

Nu este cazul

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE PENTRU FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

XALKORI 50 mg granule ambalate în capsule care trebuie deschise

crizotinib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține crizotinib 50 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține sucroză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

60 capsule care trebuie deschise

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Nu înghițiți capsulele.

<introduceți codul QR>

Scanați codul QR pentru mai multe informații.

URL: [www.pfizer.com](http://www.pfizer.com)

Administrare orală.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la temperaturi sub 25oC.

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

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgia

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/12/793/006

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

XALKORI 50 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**

**ETICHETA FLACONULUI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

XALKORI 50 mg granule ambalate în capsule care trebuie deschise

crizotinib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține crizotinib 50 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține sucroză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

60 capsule care trebuie deschise

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Nu înghițiți capsulele.

Administrare orală.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la temperaturi sub 25oC.

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

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pfizer Europe MA EEIG

1050 Bruxelles

Belgia

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/12/793/006

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Nu este cazul

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

Nu este cazul

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE PENTRU FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

XALKORI 150 mg granule ambalate în capsule care trebuie deschise

crizotinib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține crizotinib 150 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține sucroză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

60 capsule care trebuie deschise

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Nu înghițiți capsulele.

<introduceți codul QR>

Scanați codul QR pentru mai multe informații.

URL: [www.pfizer.com](http://www.pfizer.com)

Administrare orală.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la temperaturi sub 25oC.

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

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgia

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/12/793/007

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

XALKORI 150 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**

**ETICHETA FLACONULUI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

XALKORI 150 mg granule ambalate în capsule care trebuie deschise

crizotinib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține crizotinib 150 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține sucroză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

60 capsule care trebuie deschise

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Nu înghițiți capsulele.

Administrare orală.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la temperaturi sub 25oC.

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

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pfizer Europe MA EEIG

1050 Bruxelles

Belgia

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/12/793/007

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Nu este cazul

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

Nu este cazul

# B. PROSPECTUL

**Prospect: Informaţii pentru utilizator**

**XALKORI 200 mg capsule**

**XALKORI 250 mg capsule**

crizotinib

**Cuvintele „dumneavoastră” şi „al/a/ai/ale dumneavoastră” sunt utilizate atât pentru pacientul adult, cât şi pentru îngrijitorul pacientului copil sau adolescent.**

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să luaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**

* Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
* Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, sau farmacistului.
* Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.
* Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect:**

1. Ce este XALKORI şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi XALKORI

3. Cum să luaţi XALKORI 200 mg și 250 mg capsule

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează XALKORI

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**1. Ce este XALKORI şi pentru ce se utilizează**

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

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

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

XALKORIpoate reduce sau opri evoluţia cancerului pulmonar. El poate ajuta la reducerea dimensiunilor tumorii.

XALKORI este utilizat pentru a trata copii şi adolescenţi (vârsta ≥1 până la <18 ani) cu un tip de tumoră numit limfom anaplazic cu celule mari (ALCL) sau un tip de tumoră numit tumoră miofibroblastică inflamatorie (IMT) care prezintă o rearanjare specifică sau un defect al unei gene denumite kinaza limfomului anaplazic (ALK).

XALKORI poate fi prescris copiilor şi adolescenților pentru a trata ALCL dacă tratamentul anterior nu a ajutat la oprirea bolii.

XALKORI poate fi prescris copiilor şi adolescenților pentru a trata IMT dacă intervenţia chirurgicală nu a ajutat la oprirea bolii.

Acest medicament trebuie să vi se administreze şi trebuie să fiţi supravegheat de către un medic care are experienţă cu tratamentul cancerului. Dacă aveţi orice întrebări cu privire la mecanismul de acţiune al XALKORIsau de ce v-a fost prescris acest medicament, adresaţi-vămedicului dumneavoastră.

**2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi** **XALKORI**

**Nu luaţi XALKORI:**

* Dacă sunteţi alergic la crizotinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6, „Ce conţine XALKORI”), nu luaţi acest medicament.

**Atenţionări şi precauţii**

Adresaţi-vămedicului dumneavoastră înainte să luaţi XALKORI:

* Dacă aveţi o boală moderată sau severă a ficatului.
* Dacă aţi avut vreodată orice alte probleme cu plămânii. Unele probleme cu plămânii se pot agrava în timpul tratamentului cu XALKORI, deoarece XALKORI poate cauza inflamaţia plămânilor în timpul tratamentului. Simptomele pot fi similare celor din cancerul pulmonar. Spuneţi imediat medicului dumneavoastră dacă aveţi orice simptome noi sau dacă simptomele se agravează, inclusiv dificultăţi la respiraţie, scurtare a respiraţiei sau tuse însoţită sau nu de expectoraţie sau febră.
* Dacă vi s-a spus că aveţi o anomalie a traseului electric al inimii după efectuarea unei electrocardiograme (ECG), cunoscută sub numele de prelungire a intervalului QT.
* Dacă aveţi un ritm lent al bătăilor inimii.
* Dacă aţi avut vreodată probleme cu stomacul sau intestinele, cum sunt găuri (perforaţii), dacă vă cunoaşteţi cu afecţiuni care cauzează inflamaţie in interiorul abdomenului (diverticulită) sau dacă aveţi cancer răspândit în interiorul abdomenului (metastaze).
* Dacă aveţi tulburări de vedere (vedeţi scântei de lumină, aveți vedere înceţoşată şi vedere dublă).
* Dacă aveţi o boală severă a rinichilor.
* Dacă sunteţi tratat în prezent cu oricare dintre medicamentele enumerate la pct. „XALKORI împreună cu alte medicamente”.

Dacă oricare din situaţiile de mai sus vi se aplică, adresaţi-vă medicului dumneavoastră.

Adresaţi-vă de îndată medicului dumneavoastră după ce aţi luat XALKORI:

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

Majoritatea informaţiilor disponibile sunt valabile pentru pacienţii adulţi cu un anumit tip specific de histologie a NSCLC (adenocarcinom) ALK-pozitiv sau ROS1-pozitiv. Pentru alte histologii informaţiile sunt limitate.

**Copii şi adolescenţi**

Indicaţia pentru cancerul bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici nu este pentru copii şi adolescenţi. XALKORI trebuie administrat copiilor şi adolescenţilor sub supravegherea unui adult.

**XALKORI împreună cu alte medicamente**

Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luaţi orice alte medicamente, inclusiv medicamente din plante şi medicamente obţinute fără prescripţie medicală.

În special, următoarele medicamente pot creşte riscul reacţiilor adverse la XALKORI:

* Claritromicină, telitromicină, eritromicină, antibiotice utilizate pentru tratamentul infecţiilor bacteriene.
* Ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, utilizate pentru tratamentul infecţiilor fungice.
* Atazanavir, ritonavir, cobicistat, utilizate pentru tratamentul infecţiei HIV/SIDA.

Următoarele medicamente pot reduce eficacitatea XALKORI:

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

XALKORI poate creşte reacţiile adverse la următoarele medicamente:

* Alfentanil şi alte opioide cu durată scurtă de acţiune, cum este fentanil (calmante ale durerii utilizate pentru intervenţiile chirurgicale).
* Chinidină, digoxină, disopiramidă, amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă, verapamil, diltiazem, utilizate pentru tratarea problemelor inimii.
* Medicamente utilizate în tratamentul tensiunii arteriale mari, denumite beta-blocante, cum sunt atenolol, propranolol, labetalol.
* Pimozidă, utilizată pentru tratarea bolilor mintale.
* Metformină, utilizată pentru tratarea diabetului.
* Procainamidă, utilizată pentru tratarea aritmiilor cardiace.
* Cisapridă, utilizată pentru tratarea problemelor stomacului.
* Ciclosporină, sirolimus şi tacrolimus, utilizate la pacienţii cu transplant.
* Alcaloizi din ergot (de exemplu ergotamină, dihidroergotamină), utilizaţi pentru tratarea migrenei.
* Dabigatran, anticoagulant utilizat pentru a împiedica coagularea sângelui.
* Colchicină, utilizată pentru tratarea gutei.
* Pravastatină, utilizată pentru a reduce concentraţiile de colesterol din sânge.
* Clonidină, guanfacină, utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari.
* Meflochină, utilizată pentru prevenirea malariei.
* Pilocarpină, utilizată pentru tratarea glaucomului (o boală de ochi severă).
* Anticolinesterazice, utilizate pentru restabilirea funcţionării muşchilor.
* Antipsihotice, utilizate pentru tratarea bolilor mintale.
* Moxifloxacină, utilizată pentru tratarea infecţiilor bacteriene.
* Metadonă, utilizată pentru tratarea durerii şi pentru tratamentul dependenţei de opioide.
* Bupropionă, utilizată pentru tratarea depresiei şi pentru oprirea fumatului.
* Efavirenz, raltegravir, utilizate pentru tratarea infecţiei cu HIV.
* Irinotecan, un medicament chimioterapic utilizat pentru tratarea cancerului de colon şi rect.
* Morfină, utilizată pentru tratarea durerii acute şi a durerii din cancer.
* Naloxonă, utilizată pentru tratarea dependenţei de medicamente opiacee şi a sindromului de întrerupere.

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

**Contraceptive orale**

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

**XALKORI împreună cu alimente şi băuturi**

Puteţi lua XALKORI împreună cu sau fără alimente; cu toate acestea, trebuie să evitaţi să beţi suc de grepfrut sau să mâncaţi grepfrut în timpul tratamentului cu XALKORI,deoareceelepot modifica cantitatea de XALKORI în corpul dumneavoastră.

**Protecţie solară**

Evitaţi să petreceţi mult timp la lumina soarelui. XALKORI vă poate sensibiliza pielea la soare (fotosensibilitate) şi vă puteţi arde mai uşor. Trebuie să purtaţi îmbrăcăminte de protecţie şi/sau să folosiţi cremă pentru protecţie solară, care să vă acopere pielea pentru a vă proteja de arsuri solare dacă trebuie să vă expuneţi la lumina soarelui în timpul tratamentului cu XALKORI.

**Sarcina şi alăptarea**

Dacă sunteţi gravidă, intenţionaţi să rămâneţi gravidă sau alăptaţi, adresaţi-vă medicului sau farmacistului înainte de a lua acest medicament.

Se recomandă ca femeile să evite să rămână gravide, iar bărbaţii să nu conceapă un copil în timpul tratamentului cu XALKORI, deoarece acest medicament poate avea efecte dăunătoare asupra copilului. Dacă există orice posibilitate ca persoana care utilizează acest medicament să rămână gravidă sau să conceapă un copil, trebuie să utilizeze metode adecvate de contracepţie în timpul tratamentului şi timp de cel puţin 90 de zile după terminarea tratamentului, deoarece contraceptivele orale pot fi ineficace în timp ce luaţi XALKORI.

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

Dacă sunteţi gravidă sau alăptaţi, credeţi că sunteţi gravidă sau intenţionaţi să rămâneţi gravidă, adresaţi-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**

Trebuie să acordaţi grijă specială când conduceţi vehicule şi folosiţi utilaje, deoarece pacienţii care iau XALKORI pot avea tulburări de vedere, ameţeli şi oboseală.

**XALKORI conține sodiu**

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

**3. Cum să luaţi** **XALKORI 200 mg și 250 mg capsule**

Luaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteţi sigur.

* Doza recomandată pentru adulţi cu NSCLC este de o capsulă a 250 mg administrată oral, de două ori pe zi (cantitate totală 500 mg).
* Doza recomandată pentru copii şi adolescenţi cu ALCL ALK-pozitiv sau IMT ALK-pozitivă este de 280 mg/m2 pe cale orală de două ori pe zi. Doza recomandată va fi calculată de către medicul copilului şi depinde de suprafaţa corporală (SC) a copilului. Doza zilnică maximă la copii şi adolescenţi nu trebuie să depăşească 1000 mg. XALKORI trebuie administrat sub supravegherea unui adult.
* Luaţi doza recomandată o dată dimineaţa şi o dată seara.
* Luaţi capsulele aproximativ la aceleaşi ore în fiecare zi.
* Puteţi să luaţi capsulele cu sau fără alimente, evitând întotdeauna grepfrutul.
* Înghiţiţi capsulele întregi şi nu le zdrobiţi, nu le dizolvaţi sau nu le deschideţi.

Dacă este necesar, medicul dumneavoastră poate decide să reducă doza administrată oral. Medicul dumneavoastră poate decide să oprească definitiv tratamentul cu XALKORI, dacă nu puteţi tolera doza de XALKORI.

**Dacă luaţi mai mult XALKORI decât trebuie**

Dacă luaţi din greşeală prea multe capsule, spuneţi imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului. Este posibil să aveţi nevoie de îngrijire medicală.

**Dacă uitaţi să luaţi XALKORI**

Ce trebuie să faceţi dacă uitaţi să luaţi o capsulă depinde de intervalul de timp rămas până la următoarea doză.

* Dacă trebuie să luați următoarea doză peste **6 ore sau mai mult**, luaţi capsula uitată imediat ce vă amintiţi. Apoi luaţi capsula următoare, la ora obişnuită.
* Dacă următoarea dumeavoastră doză trebuie luată în **mai puţin de 6 ore**, nu luaţi capsula uitată. Apoi luaţi capsula următoare, la ora obişnuită.

Spuneţi medicului dumneavoastră despre doza uitată cu ocazia consultaţiei următoare.

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

Dacă vărsaţi după ce aţi luat o doză de XALKORI, nu luaţi încă o doză; luaţi numai doza următoare, la ora obişnuită.

**Dacă încetaţi să luaţi XALKORI**

Este important să luaţi XALKORI în fiecare zi, atât timp cât v-a prescris medicul dumneavoastră. Dacă nu puteţi să luaţi medicamentul conform instrucţiunilor medicului dumneavoastră sau dacă simţiţi că nu mai aveţi nevoie de acesta, adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră.

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

**4. Reacţii adverse posibile**

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

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect.

Deşi nu toate reacţiile adverse identificate la adulţii cu NSCLC au fost observate la copii şi adolescenţi cu ALCL sau IMT, aceleaşi reacţii adverse de la pacienţii adulţi cu cancer pulmonar trebuie avute în vedere şi la copiii şi adolescenţii cu ALCL sau IMT.

Unele reacţii adverse pot fi grave. Adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observaţi oricare dintre următoarele reacţii adverse grave (vezi, de asemenea şi pct. 2„Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi XALKORI”):

* **Insuficienţă hepatică**

Adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră dacă vă simţiţi mai obosit ca de obicei, dacă pielea dumneavoastră şi albul ochilor devin galbene, urina devine închisă la culoare sau de culoare maro (de culoarea ceaiului), aveţi greaţă, vărsături sau poftă de mâncare scăzută, aveţi dureri în partea dreaptă a stomacului, aveţi mâncărimi sau dacă vă apar vânătăi mai uşor decât de obicei. Medicul dumneavoastră vă poate face teste de sânge, pentru a vă verifica funcţia ficatului şi, dacă rezultatele sunt anormale, medicul dumneavoastră poate decide să reducă doza de XALKORI sau să vă oprească tratamentul.

* **Inflamaţie a plămânilor**

Adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră dacă aveţi dificultate la respiraţie, mai ales dacă este însoţită de tuse şi febră.

* **Reducere a numărului de celule albe ale sângelui (inclusiv neutrofile)**

Adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră dacă aveţi febră sau infecţie. Medicul dumneavoastră vă poate efectua teste ale sângelui şi, dacă rezultatele sunt anormale, medicul dumneavoastră poate decide să vă reducă doza de XALKORI.

* **Senzaţie de leşin, leşin sau disconfort în piept**

Adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră dacă aveţi aceste simptome, care pot fi semne de schimbări în activitatea electrică (observate pe electrocardiogramă) sau ritm anormal al bătăilor inimii. Medicul dumneavoastră vă poate efectua electrocardiograme pentru a verifica că nu aveți probleme cu inima în timpul tratamentului cu XALKORI.

* **Pierdere parțială sau completă a vederii, la unul sau ambii ochi**

Adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați orice probleme noi ale vederii, pierdere a vederii sau orice modificare de vedere, cum este dificultatea de a vedea cu unul sau ambii ochi. Medicul dumneavoastră vă poate întrerupe temporar sau definitiv tratamentul cu XALKORI, trimițându-vă la un oftalmolog.

Pentru copiii şi adolescenţii care iau XALKORI pentru a trata ALCL ALK-pozitiv sau IMT ALK-pozitivă: Medicul dumneavoastră trebuie să vă trimită la un oftalmolog înainte de a începe tratamentul cu XALKORI, şi în interval de 1 lună de la începerea XALKORI, pentru a verifica problemele de vedere. Trebuie să efectuaţi o examinare oculară la fiecare 3 luni în timpul tratamentului cu XALKORI şi mai frecvent dacă există orice alte noi probleme de vedere.

* **Probleme cu stomacul sau intestinul (gastro-intestinale) la copii şi adolescenţi cu ALCL ALK-pozitiv sau IMT ALK-pozitivă**

XALKORI poate provoca forme severe de diaree, greaţă sau vărsături. Adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră dacă în timpul tratamentului cu XALKORI dezvoltaţi probleme la înghiţire, vărsături sau diaree. Medicul dumneavoastră vă poate administra medicamente după cum este necesar pentru a preveni sau a trata diareea, greaţa şi vărsăturile. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda să beţi mai multe lichide sau vă poate prescrie suplimente cu electroliţi sau alte tipuri de susţinere nutriţională dacă se dezvoltă simptome severe.

**Alte reacţii adverse la XALKORI la adulţii cu NSCLC pot include:**

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

* Tulburări de vedere (vedeţi scântei de lumină, vedere înceţoşată, sensibilitate la lumină, flocoane sau vedere dublă, adesea apărând la scurt timp după începerea tratamentului cu XALKORI).
* Dureri de stomac incluzând vărsături, diaree, greaţă.
* Edeme (exces de lichid în ţesuturile organismului, producând umflare a mâinilor şi picioarelor).
* Constipaţie.
* Tulburări ale testelor funcţiei ficatului.
* Scădere a poftei de mâncare.
* Oboseală.
* Ameţeli.
* Neuropatie (senzaţie de amorţeală sau furnicături şi înţepături la nivelul articulaţiilor, extremităţilor sau muşchilor).
* Modificări ale gustului.
* Durere în abdomen.
* Reducere a numărului de celule roşii din sânge (anemie).
* Erupţii trecătoare pe piele.
* Bătăi lente ale inimii.

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

* Indigestie.
* Concentraţii crescute ale creatininei în sânge (pot indica faptul că rinichii nu funcţionează

corespunzător).

* Concentraţii crescute ale enzimei fosfatază alcalină în sânge (un indicator al funcţiei modificate a unor organe, în special a ficatului, pancreasului, oaselor, glandei tiroide sau vezicii biliare).
* Hipofosfatemie (concentraţii scăzute de fosfat în sânge, care pot produce confuzie sau slăbiciune musculară).
* Pungi de lichid în rinichi (chisturi ale rinichiului).
* Leşin
* Inflamare a esofagului
* Concentraţii scăzute de testosteron, un hormon masculin
* Insuficienţă cardiacă

*Reacţii adverse mai puţin frecvente* (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

* Găuri (perforaţii) la nivelul stomacului sau intestinelor.
* Sensibilitate la lumina soarelui (fotosensibilitate).
* Rezultate anormale la analizele de sânge prin care se verifică afectarea muşchilor (concentraţii crescute de creatinfosfokinază).

Alte reacţii adverse la XALKORI la copii şi adolescenţi cu ALCL ALK-pozitiv sau IMT ALK-pozitivă pot include:

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

* Tulburări ale testelor funcţiei ficatului.
* Tulburări de vedere (vedeţi scântei de lumină, vedere înceţoşată, sensibilitate la lumină, flocoane sau vedere dublă, adesea apărând la scurt timp după începerea tratamentului cu XALKORI).
* Durere în abdomen.
* Concentraţii crescute ale creatininei în sânge (pot indica faptul că rinichii nu funcţionează corespunzător).
* Anemie (reducerea numărului de celule roşii din sânge).
* Număr scăzut de trombocite la analizele de sânge (poate creşte riscul de sângerare şi învineţire).
* Oboseală.
* Scădere a poftei de mâncare.
* Constipaţie.
* Edeme (exces de lichid în ţesuturile organismului, producând umflare a mâinilor şi picioarelor).
* Concentraţii crescute ale enzimei fosfatază alcalină în sânge (un indicator al funcţiei modificate a unor organe, în special a ficatului, pancreasului, oaselor, glandei tiroide sau vezicii biliare).
* Neuropatie (senzaţie de amorţeală sau furnicături şi înţepături la nivelul articulaţiilor sau extremităţilor).
* Ameţeli.
* Indigestie.
* Modificări ale gustului.
* Hipofosfatemie (concentraţii scăzute de fosfat în sânge, care pot produce confuzie sau slăbiciune musculară).

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

* Erupţii trecătoare pe piele.
* Inflamare a esofagului.

**Raportarea reacţiilor adverse**

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

**5. Cum se păstrează XALKORI**

* Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.
* Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacon sau folia de blister şi pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
* Acest medicament nu necesită condiţii speciale de păstrare.
* Nu utilizaţi nicio cutie care este deteriorată sau dacă observaţi semne de deteriorare.

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

**6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii**

**Ce conţine XALKORI**

- Substanţa activă în XALKORI este crizotinib. XALKORI capsule sunt disponibile în concentraţii diferite.

XALKORI 200 mg capsule: fiecare capsulă conţine crizotinib 200 mg

XALKORI 250 mg capsule: fiecare capsulă conţine crizotinib 250 mg

- Celelalte componente sunt (vezi şi pct. 2 „XALKORI conţine sodiu”):

*Conţinutul capsulei:* dioxid de siliciu coloidal anhidru, celuloză microcristalină, hidrogenofosfat de calciu anhidru*,* amidonglicolat de sodiu (Tip A), stearat de magneziu.

*Capsula*: gelatină, dioxid de titan (E171) şi oxid roşu de fer (E172).

*Cerneală pentru inscripţionare*: şelac (E904), propilenglicol (E1520), hidroxid de potasiu (E525) şi oxid negru de fer (E172).

**Cum arată XALKORI şi conţinutul ambalajului**

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

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

Este disponibil în cutii cu blistere care conţin 60 capsule şi în flacoane din plastic ce conţin 60 capsule.

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

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgia

**Fabricantul**

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

Mooswaldallee 1

79108 Freiburg Im Breisgau

Germania

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  **Luxembourg/Luxemburg**  Pfizer NV/SA  Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11 | **Latvija**  Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  Tel: +371 670 35 775 |
| **България**  Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  Тел.: +359 2 970 4333 | **Lietuva**  Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  Tel: +370 5 251 4000 |
| **Česká republika**  Pfizer, spol. s r.o.  Tel: +420 283 004 111 | **Magyarország**  Pfizer Kft.  Tel.: +36 1488 37 00 |
| **Danmark**  Pfizer ApS  Tlf.: +45 44 20 11 00 | **Malta**  Vivian Corporation Ltd.  Tel: +356 21344610 |
| **Deutschland**  PFIZER PHARMA GmbH  Tel: +49 (0)30 550055‑51000 | **Nederland**  Pfizer bv  Tel: +31 (0)800 63 34 636 |
| **Eesti**  Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  Tel: +372 666 7500 | **Norge**  Pfizer AS  Tlf: +47 67 52 61 00 |
| **Ελλάδα**  Pfizer Ελλάς A.E.  Τηλ: +30 210 6785800 | **Österreich**  Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  Tel: +43 (0)1 521 15-0 |
| **España**  Pfizer, S.L.  Tel: +34 91 490 99 00 | **Polska**  Pfizer Polska Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 335 61 00 |
| **France**  Pfizer  Tél: +33 (0)1 58 07 34 40 | **Portugal**  Laboratórios Pfizer, Lda.  Tel: +351 21 423 5500 |
| **Hrvatska**  Pfizer Croatia d.o.o.  Tel: +385 1 3908 777 | **România**  Pfizer Romania S.R.L.  Tel: +40 (0) 21 207 28 00 |
| **Ireland**  Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company  Tel: +1800 633 363 (toll free)  Tel: +44 (0)1304 616161 | **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 |
| **Kύπρος**  Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)  Τηλ: +357 22817690 | **Sverige**  Pfizer AB  Tel: +46 (0)8 550 520 00 |

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

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>/.

**Prospect: Informații pentru utilizator**

**XALKORI 20 mg granule ambalate în capsule care trebuie deschise**

**XALKORI 50 mg granule ambalate în capsule care trebuie deschise**

**XALKORI 150 mg granule ambalate în capsule care trebuie deschise**

crizotinib

**Cuvintele „dumneavoastră” și „al/a/ai/ale dumneavoastră” sunt utilizate atât pentru pacientul adult, cât și pentru îngrijitorul pacientului copil sau adolescent.**

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

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

**Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este XALKORI și pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să știți înainte să luați XALKORI

3. Cum să administrați XALKORI granule ambalate în capsule care trebuie deschise

4. Reacții adverse posibile

5. Cum se păstrează XALKORI

6. Conținutul ambalajului și alte informații

7. Instrucțiuni de utilizare

**1. Ce este XALKORI și pentru ce se utilizează**

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

XALKORI este utilizat pentru a trata copii și adolescenți (vârsta ≥ 1 până la < 18 ani) cu un tip de tumoră numit limfom anaplazic cu celule mari (ALCL) sau un tip de tumoră numit tumoră miofibroblastică inflamatorie (IMT) care prezintă o rearanjare specifică sau un defect al unei gene denumite kinaza limfomului anaplazic (ALK).

XALKORI poate fi prescris copiilor și adolescenților pentru a trata ALCL dacă tratamentul anterior nu a ajutat la oprirea bolii.

XALKORI poate fi prescris copiilor și adolescenților pentru a trata IMT dacă intervenția chirurgicală nu a ajutat la oprirea bolii.

Acest medicament trebuie să vi se administreze și trebuie să fiți supravegheat doar de către un medic care are experiență cu tratamentul cancerului. Dacă aveți orice întrebări cu privire la mecanismul de acțiune al XALKORI sau de ce v-a fost prescris acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

**2. Ce trebuie să știți înainte să luați XALKORI**

**Nu luați XALKORI**

* Dacă sunteți alergic la crizotinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6, „Ce conține XALKORI”).

**Atenționări și precauții**

Adresați-vă medicului dumneavoastră înainte să luați XALKORI:

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

Dacă oricare din situațiile de mai sus vi se aplică, adresați-vă medicului dumneavoastră.

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

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

**Copii și adolescenți**

Indicația pentru cancerul bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici nu este pentru copii și adolescenți. Nu administrați acest medicament copiilor cu vârsta mai mică de 1 an cu ALCL ALK‑pozitiv sau IMT ALK‑pozitivă. XALKORI trebuie administrat copiilor și adolescenților sub supravegherea unui adult.

**XALKORI împreună cu alte medicamente**

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

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

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

Următoarele medicamente pot reduce eficacitatea XALKORI:

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

XALKORI poate crește reacțiile adverse la următoarele medicamente:

* Alfentanil și alte opioide cu durată scurtă de acțiune, cum este fentanil (calmante ale durerii utilizate pentru intervențiile chirurgicale).
* Chinidină, digoxină, disopiramidă, amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă, verapamil, diltiazem, utilizate pentru tratarea problemelor inimii.
* Medicamente utilizate în tratamentul tensiunii arteriale mari, denumite beta-blocante, cum sunt atenolol, propranolol, labetalol.
* Pimozidă, utilizată pentru tratarea bolilor mintale.
* Metformină, utilizată pentru tratarea diabetului.
* Procainamidă, utilizată pentru tratarea aritmiilor inimii.
* Cisapridă, utilizată pentru tratarea problemelor stomacului.
* Ciclosporină, sirolimus și tacrolimus, utilizate la pacienții cu transplant.
* Alcaloizi din ergot (de exemplu ergotamină, dihidroergotamină), utilizați pentru tratarea migrenei.
* Dabigatran, anticoagulant utilizat pentru a împiedica coagularea sângelui.
* Colchicină, utilizată pentru tratarea gutei.
* Pravastatină, utilizată pentru a reduce concentrațiile de colesterol din sânge.
* Clonidină, guanfacină, utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari.
* Meflochină, utilizată pentru prevenirea malariei.
* Pilocarpină, utilizată pentru tratarea glaucomului (o boală de ochi severă).
* Anticolinesterazice, utilizate pentru restabilirea funcționării mușchilor.
* Antipsihotice, utilizate pentru tratarea bolilor mintale.
* Moxifloxacină, utilizată pentru tratarea infecțiilor bacteriene.
* Metadonă, utilizată pentru tratarea durerii și pentru tratamentul dependenței de opioide.
* Bupropionă, utilizată pentru tratarea depresiei și pentru renunțarea la fumat.
* Efavirenz, raltegravir, utilizate pentru tratarea infecției cu HIV.
* Irinotecan, un medicament chimioterapic utilizat pentru tratarea cancerului de colon și rect.
* Morfină, utilizată pentru tratarea durerii acute și a durerii din cancer.
* Naloxonă, utilizată pentru tratarea dependenței de medicamente opiacee și a sindromului de sevraj.

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

**Contraceptive orale**

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

**XALKORI împreună cu alimente și băuturi**

Puteți lua XALKORI fie după o masă, fie pe nemâncate. Nu trebuie să presărați granulele de XALKORI pe alimente. Trebuie să evitați să beți suc de grepfrut sau să mâncați grepfrut în timpul tratamentului cu XALKORI, deoarece ele pot modifica cantitatea de XALKORI din corpul dumneavoastră.

**Protecție solară**

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

**Sarcina și alăptarea**

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

Se recomandă ca femeile să evite să rămână gravide, iar bărbații să nu conceapă un copil în timpul tratamentului cu XALKORI, deoarece acest medicament poate avea efecte dăunătoare asupra copilului. Dacă există orice posibilitate ca persoana care utilizează acest medicament să rămână gravidă sau să conceapă un copil, trebuie să utilizeze metode adecvate de contracepție în timpul tratamentului și timp de cel puțin 90 de zile după terminarea tratamentului, deoarece contraceptivele orale pot fi ineficace în timp ce luați XALKORI.

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

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

**Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

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

**XALKORI conține sucroză**

Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți o intoleranță la anumite zaharuri, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte să luați acest medicament.

**3.** **Cum să administrați XALKORI granule ambalate în capsule care trebuie deschise**

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

* Doza recomandată pentru copii și adolescenți cu ALCL ALK‑pozitiv sau IMT ALK‑pozitivă este de 280 mg/m2 pe cale orală de două ori pe zi. Doza recomandată va fi calculată de către medicul copilului și depinde de mărimea copilului (suprafața corporală, SC). Doza zilnică maximă la copii și adolescenți nu trebuie să depășească 1000 mg. XALKORI trebuie administrat sub supravegherea unui adult.
* Administrați doza recomandată o dată dimineața și o dată seara.
* Administrați granulele aproximativ la aceeași oră în fiecare zi.
* Granulele trebuie administrate pe gură și nu trebuie zdrobite, mestecate sau presărate pe alimente.
* Învelișul capsulei nu trebuie înghițit.

**Mod de administrare**

Pentru instrucțiuni detaliate privind modul de administrare a XALKORI granule, citiți pct. 7 „Instrucțiuni de utilizare” de la sfârșitul acestui prospect.

* Țineți capsula astfel încât inscripția „Pfizer” să se afle în partea de sus și loviți ușor capsula pentru a vă asigura că toate granulele se află în jumătatea de jos a capsulei.
* Strângeți ușor partea de jos a capsulei.
* Scoateți prin răsucire partea superioară a capsulei.
* Turnați granulele direct în gura copilului SAU turnați granulele pe o lingură sau pe o cupă pentru medicamente și apoi turnați-le în gura copilului.
* Loviți ușor capsula deschisă pentru a vă asigura că au fost administrate toate granulele.
* Dacă nu se poate administra întreaga doză dintr-o dată, se administrează în porții până la administrarea întregii doze.
* Imediat după administrare, dați-i să bea un pahar cu apă pentru a vă asigura că toate granulele sunt înghițite.
* După ce granulele au fost înghițite, pot fi administrate alte lichide sau alimente, cu excepția sucului de grepfrut și a grepfrutului.

Dacă este necesar, medicul dumneavoastră poate decide să reducă doza administrată oral. Medicul dumneavoastră poate decide să oprească definitiv tratamentul cu XALKORI, dacă nu puteți tolera doza de XALKORI.

**Dacă luați mai mult XALKORI decât trebuie**

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

**Dacă uitați să luați XALKORI**

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

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

Spuneți medicului dumneavoastră despre doza uitată la vizita următoare.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa capsula uitată.

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

**Dacă încetați să luați XALKORI**

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

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

**4. Reacții adverse posibile**

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

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

Deși nu toate reacțiile adverse identificate la adulții cu NSCLC au fost observate la copii și adolescenți cu ALCL sau IMT, aceleași reacții adverse de la pacienții adulți cu cancer pulmonar trebuie avute în vedere și la copiii și adolescenții cu ALCL sau IMT.

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

* **Insuficiență hepatică**

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă vă simțiți mai obosit decât de obicei, dacă pielea dumneavoastră și albul ochilor devin galbene, urina devine închisă la culoare sau de culoare maro (de culoarea ceaiului), aveți greață, vărsături sau poftă de mâncare scăzută, aveți dureri în partea dreaptă a stomacului, aveți mâncărimi sau dacă vă apar vânătăi mai ușor decât de obicei. Medicul dumneavoastră vă poate face teste de sânge, pentru a vă verifica funcția ficatului și, dacă rezultatele sunt anormale, medicul dumneavoastră poate decide să reducă doza de XALKORI sau să vă oprească tratamentul.

* **Inflamație a plămânilor**

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă aveți dificultate la respirație, mai ales dacă este însoțită de tuse și febră.

* **Reducere a numărului de celule albe ale sângelui (inclusiv neutrofile)**

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă aveți febră sau infecție. Medicul dumneavoastră vă poate efectua teste ale sângelui și, dacă rezultatele sunt anormale, medicul dumneavoastră poate decide să vă reducă doza de XALKORI.

* **Senzație de leșin, leșin sau disconfort în piept**

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă aveți aceste simptome, care pot fi semne de schimbări în activitatea electrică (observate pe electrocardiogramă) sau ritm anormal al bătăilor inimii. Medicul dumneavoastră vă poate efectua electrocardiograme pentru a verifica că nu aveți probleme cu inima în timpul tratamentului cu XALKORI.

* **Pierdere parțială sau completă a vederii, la unul sau ambii ochi**

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați orice probleme noi ale vederii, pierdere a vederii sau orice modificare de vedere, cum este dificultatea de a vedea cu unul sau ambii ochi. Medicul dumneavoastră vă poate întrerupe temporar sau definitiv tratamentul cu XALKORI, trimițându-vă la un oftalmolog.

Pentru copiii și adolescenții care iau XALKORI pentru a trata ALCL ALK-pozitiv sau IMT ALK-pozitivă: Medicul dumneavoastră trebuie să vă trimită la un oftalmolog înainte de a începe tratamentul cu XALKORI și în interval de 1 lună de la începerea XALKORI, pentru a verifica problemele de vedere. Trebuie să efectuați o examinare oculară la fiecare 3 luni în timpul tratamentului cu XALKORI și mai frecvent dacă există orice alte noi probleme de vedere.

* **Probleme cu stomacul sau intestinul (gastro-intestinale) la copii și adolescenți cu ALCL ALK‑pozitiv sau IMT ALK‑pozitivă**

XALKORI poate provoca forme severe de diaree, greață sau vărsături. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă în timpul tratamentului cu XALKORI dezvoltați probleme la înghițire, vărsături sau diaree. Medicul dumneavoastră vă poate administra medicamente după cum este necesar pentru a preveni sau a trata diareea, greața și vărsăturile. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda să beți mai multe lichide sau vă poate prescrie suplimente cu electroliți sau alte tipuri de susținere nutrițională dacă se dezvoltă simptome severe.

**Alte reacții adverse la XALKORI la adulții cu NSCLC pot include:**

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

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

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

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

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

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

**Alte reacții adverse la XALKORI la copii și adolescenți cu ALCL ALK‑pozitiv sau IMT ALK‑pozitivă pot include:**

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

* Tulburări ale testelor funcției ficatului.
* Tulburări de vedere (vedeți scântei de lumină, vedere încețoșată, sensibilitate la lumină, flocoane sau vedere dublă, adesea apărând la scurt timp după începerea tratamentului cu XALKORI).
* Durere în abdomen.
* Concentrații crescute ale creatininei în sânge (pot indica faptul că rinichii nu funcționează corespunzător).
* Anemie (reducerea numărului de celule roșii din sânge).
* Număr scăzut de trombocite la analizele de sânge (poate crește riscul de sângerare și învinețire).
* Oboseală.
* Scădere a poftei de mâncare.
* Constipație.
* Edeme (exces de lichid în țesuturile organismului, producând umflare a mâinilor și picioarelor).
* Concentrații crescute ale enzimei fosfatază alcalină în sânge (un indicator al funcției modificate a unor organe, în special a ficatului, pancreasului, oaselor, glandei tiroide sau vezicii biliare).
* Neuropatie (senzație de amorțeală sau furnicături și înțepături la nivelul articulațiilor sau extremităților).
* Amețeli.
* Indigestie.
* Modificări ale gustului.
* Hipofosfatemie (concentrații scăzute de fosfat în sânge, care pot produce confuzie sau slăbiciune musculară).

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

* Erupții trecătoare pe piele.
* Inflamare a esofagului.

**Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

**5. Cum se păstrează XALKORI**

* Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
* Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacon și pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
* A se păstra la temperaturi sub 25oC.
* Nu utilizați nicio cutie care este deteriorată sau dacă observați semne de deteriorare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Aruncați învelișul/învelișurile goale ale capsulelor XALKORI granule orale la gunoiul menajer. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

**6. Conținutul ambalajului și alte informații**

**Ce conține XALKORI**

* Substanța activă a XALKORI este crizotinib.

XALKORI 20 mg granule ambalate în capsule care trebuie deschise: fiecare capsulă conține crizotinib 20 mg

XALKORI 50 mg granule ambalate în capsule care trebuie deschise: fiecare capsulă conține crizotinib 50 mg

XALKORI 150 mg granule ambalate în capsule care trebuie deschise: fiecare capsulă conține crizotinib 150 mg

* Celelalte componente sunt (vezi și pct. 2 „XALKORI conține sucroză”):

*Conținutul granulelor*: alcool stearilic, poloxamer, sucroză, talc (E553b), hipromeloză (E464), macrogol (E1521), monostearat de gliceril (E471), trigliceride cu lanț mediu.

*Învelișul capsulei*: gelatină, dioxid de titan (E171), albastru strălucitor (E133) sau oxid negru de fer (E172).

*Cerneală pentru inscripționare*: șelac (E904), propilenglicol (E1520), hidroxid de potasiu (E525) și oxid negru de fer (E172).

**Cum arată XALKORI și conținutul ambalajului**

Granulele XALKORI sunt de culoare albă sau aproape albă, ambalate în capsule care trebuie deschise.

XALKORI 20 mg granule ambalate în capsule care trebuie deschise este format dintr-un capac albastru deschis imprimat cu „Pfizer” cu cerneală neagră și un corp alb imprimat cu „CRZ 20” cu cerneală neagră.

XALKORI 50 mg granule ambalate în capsule care trebuie deschise este format dintr-un capac gri imprimat cu „Pfizer” cu cerneală neagră și un corp gri deschis imprimat cu „CRZ 50” cu cerneală neagră.

XALKORI 150 mg granule ambalate în capsule care trebuie deschise este format dintr-un capac albastru deschis imprimat cu „Pfizer” cu cerneală neagră și un corp albastru deschis imprimat cu „CRZ 150” cu cerneală neagră.

Este disponibil în flacoane de plastic a câte 60 de capsule care trebuie deschise.

**Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgia

**Fabricantul**

Pfizer Service Company BV

Hermeslaan 11

1932 Zaventem

Belgia

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

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  **Luxembourg/Luxemburg**  Pfizer NV/SA  Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11 | **Latvija**  Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  Tel: +371 670 35 775 |
| **България**  Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  Тел.: +359 2 970 4333 | **Lietuva**  Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  Tel: +370 5 251 4000 |
| **Česká republika**  Pfizer, spol. s r.o.  Tel: +420 283 004 111 | **Magyarország**  Pfizer Kft.  Tel.: +36 1488 37 00 |
| **Danmark**  Pfizer ApS  Tlf.: +45 44 20 11 00 | **Malta**  Vivian Corporation Ltd.  Tel: +356 21344610 |
| **Deutschland**  PFIZER PHARMA GmbH  Tel: +49 (0)30 550055‑51000 | **Nederland**  Pfizer bv  Tel: +31 (0)800 63 34 636 |
| **Eesti**  Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  Tel: +372 666 7500 | **Norge**  Pfizer AS  Tlf: +47 67 52 61 00 |
| **Ελλάδα**  Pfizer Ελλάς A.E.  Τηλ: +30 210 6785800 | **Österreich**  Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  Tel: +43 (0)1 521 15-0 |
| **España**  Pfizer, S.L.  Tel: +34 91 490 99 00 | **Polska**  Pfizer Polska Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 335 61 00 |
| **France**  Pfizer  Tél: +33 (0)1 58 07 34 40 | **Portugal**  Laboratórios Pfizer, Lda.  Tel: +351 21 423 5500 |
| **Hrvatska**  Pfizer Croatia d.o.o.  Tel: +385 1 3908 777 | **România**  Pfizer Romania S.R.L.  Tel: +40 (0) 21 207 28 00 |
| **Ireland**  Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company  Tel: +1800 633 363 (toll free)  Tel: +44 (0)1304 616161 | **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 |
| **Kύπρος**  Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)  Τηλ: +357 22817690 | **Sverige**  Pfizer AB  Tel: +46 (0)8 550 520 00 |

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

**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament și informații în diferite limbi sunt disponibile prin scanarea cu un dispozitiv mobil a codului QR pe ambalajul exterior.

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

**7. Instrucțiuni de utilizare**

Vă rugăm să citiți în întregime pct. 7 înainte de a utiliza XALKORI granule ambalate în capsule care trebuie deschise.

**Consumabilele necesare pentru a administra XALKORI granule:**

* XALKORI granule ambalate în capsulă(e), conform prescripției medicului dumneavoastră.
* O lingură sau o cupă pentru medicamente obținută din comerț, opțional.

**Pregătirea XALKORI granule (pașii 1 – 3):**

|  |  |
| --- | --- |
| **Pasul 1** | Scoateți din fiecare flacon (flacoane) numărul de capsule necesar pentru doza prescrisă de XALKORI granule. |
| **Pasul 2** | * Țineți o capsulă cu inscripția „Pfizer” în partea de sus. * Loviți ușor capsula pentru a vă asigura că granulele cad la fund. Strângeți ușor partea de jos a capsulei pentru a desprinde partea de sus a capsulei de partea de jos. |
| **Pasul 3** | Țineți cu grijă și răsuciți partea de sus și cea de jos a învelișului capsulei în direcții opuse și trageți pentru a deschide capsula. |

**Administrarea XALKORI granule (Pasul 4):** Există **2 opțiuni** de administrare a granulelor orale copilului dumneavoastră.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Pasul 4** | **Opțiunea 1**  (Turnați direct în gura copilului) | * Turnați toate granulele din 1 capsulă direct în gura copilului. * Loviți ușor corpul capsulei cu un deget, după cum este necesar, pentru transferul complet al granulelor. * Imediat după administrarea XALKORI granule, administrați o cantitate suficientă de apă pentru a vă asigura că toate granulele sunt înghițite. * Dacă este nevoie de mai mult de 1 capsulă pentru doza prescrisă, repetați administrarea orală a granulelor din fiecare capsulă deschisă, urmată de administrarea de apă. |
| **Opțiunea 2**  (Turnați dintr-un dispozitiv de dozare) | * Goliți granulele din capsula (capsulele) care alcătuiesc doza prescrisă în dispozitivul de dozare uscat. * Turnați granulele din dispozitivul de dozare în gura copilului. * Imediat după administrarea XALKORI granule, administrați o cantitate suficientă de apă pentru a vă asigura că toate granulele sunt înghițite. * Dacă copilul dumneavoastră nu poate lua doza prescrisă dintr-o dată, atunci administrați granulele orale în porții potrivite pentru copilul dumneavoastră, urmate de administrarea de apă până când este luată întreaga doză prescrisă. |

După parcurgerea pasului 4, pot fi administrate alte lichide sau alimente, cu excepția sucului de grepfrut sau a grepfrutului.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă nu sunteți sigur cum să preparați sau să administrați doza prescrisă de XALKORI granule copilului dumneavoastră.