

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

XALKORI 200 mg σκληρό καψάκιο

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 200 mg crizotinib.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο.

Λευκό αδιαφανές και ροζ αδιαφανές σκληρό καψάκιο, το οποίο φέρει τυπωμένη την ένδειξη «Pfizer» στο κάλυμμα και την ένδειξη «CRZ 200» στο κύριο μέρος του καψακίου.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το XALKORI ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων με ήδη υποβληθέντα σε θεραπεία θετικό στην κίνηση του αναπλαστικού λεμφώματος (ALK) προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC-Non-Small Cell Lung Cancer).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη και η παρακολούθηση της θεραπείας με XALKORI πρέπει να γίνεται από γιατρό με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Εξέταση ALK

Είναι απαραίτητο να πραγματοποιηθεί μία αξιόπιστη και επικυρωμένη αξιολόγηση του γονιδίου ALK για την επιλογή των ασθενών που θα υποβληθούν σε θεραπεία με το XALKORI (βλ. παράγραφο 5.1 για πληροφορίες σχετικά με τις εξετάσεις που χρησιμοποιούνται στις δοκιμές).

Η αξιολόγηση για ALK-θετικό NSCLC θα πρέπει να διεξάγεται από εργαστήρια με αποδεδειγμένη επάρκεια στη χρήση της συγκεκριμένης τεχνολογίας.

Δοσολογία

Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα του XALKORI είναι 250 mg δύο φορές ημερησίως (500 mg ημερησίως) με συνεχή λήψη. Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί μέχρι εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα. Μπορεί να ληφθεί υπόψη σε εξατομικευμένη βάση, παράταση της θεραπείας μετά από την αντικειμενική πρόοδο της νόσου σε επιλεγμένους ασθενείς, αλλά δεν έχει καταδειχθεί κανένα πρόσθετο όφελος.

Αν παραλειφθεί μια δόση, θα πρέπει να ληφθεί αμέσως μόλις το θυμηθεί ο ασθενής, εκτός και αν μεσολαβούν λιγότερο από 6 ώρες μέχρι την επόμενη δόση, όπου στην περίπτωση αυτή ο ασθενής δε θα πρέπει να πάρει τη δόση που παραλείφθηκε. Οι ασθενείς δε θα πρέπει να πάρουν 2 δόσεις ταυτόχρονα για να αναπληρώσουν τη δόση που παραλείφθηκε.

Προσαρμογές της δόσης

Μπορεί να απαιτηθεί διακοπή και/ή μείωση της δόσης ανάλογα με την ασφάλεια και την ανοχή του κάθε ασθενή. Αν είναι απαραίτητη μείωση της δόσης, τότε η δόση του XALKORI θα πρέπει να μειωθεί στα 200 mg χορηγούμενα δύο φορές ημερησίως. Εάν χρειαστεί περαιτέρω μείωση της δόσης, τότε η δόση θα πρέπει να τροποποιηθεί στα 250 mg χορηγούμενα μία φορά ημερησίως, ανάλογα με την ασφάλεια και την ανοχή του κάθε ασθενή. Στους Πίνακες 1 και 2 παρέχονται κατευθυντήριες γραμμές μείωσης της δόσης για αιματολογικές και μη αιματολογικές τοξικότητες.

Πίνακας 1. Τροποποίηση της δόσης του XALKORI - Αιματολογικές τοξικότητες^α

Βαθμός κατά CTCAE ^β	Θεραπεία XALKORI
Βαθμού 3	Προσωρινή διακοπή μέχρι επαναφοράς σε Βαθμού ≤ 2 , στη συνέχεια επαναχορήγηση στο ίδιο δοσολογικό σχήμα
Βαθμού 4	Προσωρινή διακοπή μέχρι επαναφοράς σε Βαθμού ≤ 2 , στη συνέχεια επαναχορήγηση 200 mg δύο φορές ημερησίως ^γ

^α Εκτός από λεμφοπενία

^β Κριτήρια Κοινής Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου των ΗΠΑ (NCI)

^γ Σε περίπτωση υποτροπής, η χορήγηση της δόσης θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά μέχρι επαναφοράς σε Βαθμού ≤ 2 , στη συνέχεια η δόση θα πρέπει να επαναχορηγηθεί στα 250 mg μία φορά ημερησίως. Θα πρέπει να γίνει οριστική διακοπή του XALKORI σε περίπτωση περαιτέρω υποτροπής Βαθμού 4.

Πίνακας 2. Τροποποίηση της δόσης του XALKORI – Μη αιματολογικές τοξικότητες

Βαθμός κατά CTCAE ^α	Θεραπεία XALKORI
Αύξηση της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) ή της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) Βαθμού 3 ή 4 με ολική χολερυθρίνη Βαθμού ≤ 1	Προσωρινή διακοπή μέχρι επαναφοράς σε Βαθμού ≤ 1 ή στις αρχικές τιμές και στη συνέχεια επαναχορήγηση 200 mg δύο φορές ημερησίως ^β
Αύξηση της ALT ή της AST Βαθμού 2, 3 ή 4 με συνυπάρχουσα αύξηση της ολικής χολερυθρίνης Βαθμού 2, 3 ή 4 (απουσία χολόστασης ή αιμόλυσης)	Οριστική διακοπή της θεραπείας
Πνευμονίτιδα οποιουδήποτε Βαθμού ^γ	Οριστική διακοπή της θεραπείας
Παράταση διαστήματος QTc Βαθμού 3	Προσωρινή διακοπή μέχρι επαναφοράς σε Βαθμού ≤ 1 και στη συνέχεια επαναχορήγηση 200 mg δύο φορές ημερησίως ^β
Παράταση διαστήματος QTc Βαθμού 4	Οριστική διακοπή της θεραπείας

^α Κριτήρια Κοινής Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου των ΗΠΑ (NCI)

^β Σε περίπτωση υποτροπής, η χορήγηση της δόσης θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά μέχρι την επαναφορά σε Βαθμού ≤ 1 , στη συνέχεια η δόση θα πρέπει να επαναχορηγηθεί στα 250 mg μία φορά ημερησίως. Θα πρέπει να γίνει οριστική διακοπή του XALKORI σε περίπτωση περαιτέρω υποτροπής Βαθμού 3 ή 4.

^γ Που δεν οφείλεται σε πρόοδο του NSCLC, άλλη πνευμονική νόσο, λοίμωξη ή επίδραση της ακτινοθεραπείας. Η χορήγηση του XALKORI θα πρέπει να διακοπεί εάν υπάρχει υποψία πνευμονίτιδας και θα πρέπει να διακοπεί οριστικά εάν διαγνωστεί σχετιζόμενη με τη θεραπεία πνευμονίτιδα.

Ηπατική δυσλειτουργία

Το XALKORI δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Στις κλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν, αποκλείστηκαν οι ασθενείς με AST ή ALT $> 2,5$ φορές τα ανώτερα φυσιολογικά όρια (ULN-Upper Limit of Normal), ή αν οφειλόταν σε υποκείμενη κακοήθεια, $> 5,0 \times$ ULN ή με ολική χολερυθρίνη $> 1,5 \times$ ULN. Θα πρέπει να γίνεται προσεκτική χρήση της θεραπείας με XALKORI

σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. Πίνακα 2 και παράγραφο 4.8). Το XALKORI δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, βλ. παράγραφο 4.3.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δε συστήνεται καμία προσαρμογή της δόσης έναρξης για τους ασθενείς με ήπια (κάθαρση κρεατινίνης [CL_{cr}] 60 έως 90 mL/λεπτό) και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CL_{cr} 30 έως 60 mL/λεπτό). Στις Μελέτες A και B, οι κατώτατες συγκεντρώσεις σε σταθεροποιημένη κατάσταση σε αυτές τις δύο ομάδες ήταν παρόμοιες με τις συγκεντρώσεις σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (CL_{cr} μεγαλύτερη από 90 mL/λεπτό). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή και τελικού σταδίου νεφροπάθεια (βλ. παράγραφο 5.2). Επομένως, δε μπορεί να γίνει καμία επίσημη σύσταση για τη δοσολογία.

Ηλικιωμένοι

Οι κλινικές μελέτες του XALKORI δεν περιλάμβαναν επαρκείς αριθμούς ασθενών ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτερους για να προσδιοριστεί εάν ανταποκρίνονται διαφορετικά από τους νεότερους ασθενείς. Από τους 125 ασθενείς στη Μελέτη A, οι 18 (14%) ήταν ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι. Από τους 261 ασθενείς στη Μελέτη B, οι 30 (11%) ήταν ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι (βλ. παράγραφο 5.2). Λαμβάνοντας υπόψη τα περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα σε αυτή την υποομάδα των ασθενών, δε μπορεί να γίνει καμία επίσημη σύσταση για τη δοσολογία έως ότου είναι διαθέσιμα επιπρόσθετα δεδομένα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του XALKORI σε παιδιατρικούς ασθενείς δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Τα καψάκια θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα κατά προτίμηση με νερό, και δεν πρέπει να συνθλίβονται, να διαλύονται, ή να ανοίγονται. Μπορεί να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή. Το γκρέιπφρουτ ή ο χυμός γκρέιπφρουτ θα πρέπει να αποφεύγεται καθώς μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση του crizotinib στο πλάσμα. Το St. John's Wort θα πρέπει να αποφεύγεται καθώς μπορεί να μειώσει τη συγκέντρωση του crizotinib στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.5).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στο crizotinib ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.8).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ηπατοτοξικότητα

Υπήρξε επαγόμενη από φάρμακο ηπατοτοξικότητα με θανατηφόρα έκβαση. Οι περιπτώσεις αυτές έχουν εμφανισθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με XALKORI σε λιγότερο από 1% των ασθενών σε κλινικές δοκιμές. Έχουν παρατηρηθεί ταυτόχρονες αυξήσεις στην ALT μεγαλύτερες από 3 x ULN και στην ολική χολερυθρίνη μεγαλύτερες από 2 x ULN χωρίς αυξημένη αλκαλική φωσφατάση σε λιγότερο από 1% των ασθενών σε κλινικές δοκιμές. Αυξήσεις σε Βαθμό 3 ή 4 σε αυξημένες τιμές της ALT παρατηρήθηκαν στο 6% των ασθενών στη Μελέτη A και στο 8% των ασθενών στη Μελέτη B. Οι αυξήσεις Βαθμού 3 και 4 ήταν γενικά ασυμπτωματικές και αναστρέψιμες μετά τη διακοπή της δόσης. Οι ασθενείς συνήθως συνέχιζαν τη θεραπεία σε χαμηλότερη δόση χωρίς υποτροπή. Ωστόσο, σε 1 ασθενή από τη Μελέτη A (<1%) και σε 3 ασθενείς από τη Μελέτη B (1%) χρειάστηκε οριστική

διακοπή της θεραπείας. Οι αυξήσεις των τρανσαμινασών εμφανίστηκαν γενικά κατά τη διάρκεια των 2 πρώτων μηνών της θεραπείας. Δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται το XALKORI σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.8). Θα πρέπει να γίνεται παρακολούθηση των εξετάσεων της ηπατικής λειτουργίας συμπεριλαμβανομένων των ALT, AST και ολικής χολερυθρίνης δύο φορές τον μήνα κατά τη διάρκεια των 2 πρώτων μηνών της θεραπείας, στη συνέχεια μια φορά το μήνα και όπως ενδείκνυται κλινικώς, με συχνότερα επαναλαμβανόμενες εξετάσεις για αύξηση Βαθμών 2, 3 ή 4. Για ασθενείς που αναπτύσσουν αυξήσεις τρανσαμινασών, βλ. παράγραφο 4.2.

Πνευμονίτιδα

Σε κλινικές δοκιμές, το XALKORI έχει συσχετισθεί με σοβαρή, απειλητική για τη ζωή, ή θανατηφόρα πνευμονίτιδα που σχετίζεται με τη θεραπεία, με συχνότητα 4 στους 386 (1%) ασθενείς στις Μελέτες Α και Β. Όλες αυτές οι περιπτώσεις εμφανίστηκαν μέσα σε διάστημα 2 μηνών από την έναρξη της θεραπείας. Οι ασθενείς με πνευμονολογικά συμπτώματα ενδεικτικά πνευμονίτιδας θα πρέπει να παρακολουθούνται. Θα πρέπει να γίνεται προσωρινή διακοπή της θεραπείας με XALKORI εάν υπάρχει υποψία πνευμονίτιδας. Θα πρέπει να αποκλείονται άλλες αιτίες πνευμονίτιδας και να διακόπτεται οριστικά το XALKORI σε ασθενείς με διάγνωση πνευμονίτιδας σχετιζόμενης με τη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.2).

Παράταση διαστήματος QT

Έχει παρατηρηθεί παράταση του διαστήματος QTc, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο για κοιλιακές ταχυαρρυθμίες (π.χ., κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου) ή αιφνίδιο θάνατο. Ο κίνδυνος παράτασης του διαστήματος QTc μπορεί να αυξηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αντιαρρυθμικά και σε ασθενείς με σχετική προϋπάρχουσα καρδιακή νόσο, βραδυκαρδία, ή ηλεκτρολυτικές διαταραχές (π.χ., λόγω διάρροιας ή εμετού). Το XALKORI θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό ή προδιάθεση για παράταση του διαστήματος QTc ή σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT. Κατά τη χρήση του XALKORI σε αυτούς τους ασθενείς, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη περιοδική παρακολούθηση μέσω ηλεκτροκαρδιογραφημάτων και μέτρησης των ηλεκτρολυτών. Για ασθενείς που αναπτύσσουν παράταση του διαστήματος QTc, βλ. παράγραφο 4.2.

Επιδράσεις στην όραση

Οπτική διαταραχή εμφανίστηκε σε ασθενείς στη Μελέτη Α και Μελέτη Β. Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο οφθαλμολογικής αξιολόγησης αν η οπτική διαταραχή εμμένει ή επιδεινώνεται σε βαρύτητα (βλ. παράγραφο 4.8).

Αλληλεπιδράσεις μεταξύ των φαρμάκων

Θα πρέπει να αποφεύγεται η συγχορήγηση του crizotinib με ισχυρούς αναστολείς/επαγωγείς του CYP3A4 και με υποστρώματα του CYP3A4 με στενό θεραπευτικό δείκτη (βλ. παράγραφο 4.5).

Ηλικιωμένοι

Περιορισμένες πληροφορίες είναι διαθέσιμες για ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών και δεν υπάρχει καμία πληροφορία για ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 85 ετών.

Ιστολογία μη-αδενοκαρκινώματος

Περιορισμένες πληροφορίες είναι διαθέσιμες για ασθενείς με ALK-θετικό NSCLC με ιστολογία μη-αδενοκαρκινώματος. Το κλινικό όφελος μπορεί να είναι χαμηλότερο σε αυτόν τον υποπληθυσμό, το οποίο θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη πριν τη λήψη εξατομικευμένων θεραπευτικών αποφάσεων (βλ. παράγραφο 5.1).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Παράγοντες που μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις του crizotinib στο πλάσμα

Η συγχορήγηση του crizotinib με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του crizotinib στο πλάσμα. Η συγχορήγηση από του στόματος εφάπαξ δόσης crizotinib 150 mg παρουσία κετοκοναζόλης (200 mg δύο φορές την ημέρα), ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A, είχε ως αποτέλεσμα αυξήσεις της συστηματικής έκθεσης στο crizotinib, με τις τιμές των AUC_{inf} (περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου) και C_{max} (μέγιστη συγκέντρωση) του crizotinib οι οποίες ήταν περίπου 3,2-φορές και 1,4-φορές, αντίστοιχα, υψηλότερες από τις τιμές που παρατηρήθηκαν όταν χορηγήθηκε μόνο crizotinib.

Συνεπώς, θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων του CYP3A (ορισμένοι αναστολείς της πρωτεάσης όπως αταζαναβίρη, ινδιναβίρη, νελφίναβιρη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη και ορισμένες ανιμικητιασικές αζόλες όπως ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη και βορικοναζόλη, ορισμένες μακρολίδες όπως κλαριθρομυκίνη, τεληθρομυκίνη και τρολεανδομυκίνη). Το γκρέιπφρουτ ή ο χυμός γκρέιπφρουτ μπορεί επίσης να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του crizotinib στο πλάσμα και θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Επιπλέον, η επίδραση των αναστολέων του CYP3A στην έκθεση στο crizotinib σε σταθεροποιημένη κατάσταση δεν έχει τεκμηριωθεί.

Παράγοντες που μπορεί να μειώσουν τις συγκεντρώσεις του crizotinib στο πλάσμα

Η συγχορήγηση εφάπαξ δόσης crizotinib 250 mg με ριφαμπικίνη (600 mg τρεις φορές την ημέρα), έναν ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4, είχε ως αποτέλεσμα μείωση των AUC_{inf} και C_{max} του crizotinib κατά 82% και 69% αντίστοιχα, συγκριτικά με τις τιμές που παρατηρήθηκαν όταν το crizotinib χορηγήθηκε μόνο. Η συγχορήγηση του crizotinib με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις του crizotinib στο πλάσμα. Θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A, συμπεριλαμβανομένων αλλά όχι περιορισμένων σε καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη, ριφαμπουτίνη, ριφαμπικίνη και St. John's wort (βλ. παράγραφο 4.4). Επιπλέον, η επίδραση των επαγωγέων του CYP3A στην έκθεση στο crizotinib σε σταθεροποιημένη κατάσταση δεν έχει τεκμηριωθεί.

Παράγοντες των οποίων οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα μπορεί να επηρεαστούν από το crizotinib

Μετά από 28 ημέρες χορήγησης crizotinib σε δόσεις των 250 mg δύο φορές την ημέρα σε ασθενείς με καρκίνο, η τιμή AUC της από του στόματος μιδαζολάμης ήταν 3,7 φορές υψηλότερη από αυτήν που παρατηρήθηκε όταν η μιδαζολάμη χορηγήθηκε μόνη, υποδηλώνοντας ότι το crizotinib είναι ένας μέτριος αναστολέας του CYP3A. Επομένως, η συγχορήγηση του crizotinib με υποστρώματα του CYP3A με στενό θεραπευτικό δείκτη, συμπεριλαμβανομένων αλλά όχι περιορισμένων σε αλφαιντανίλη, σιζαπρίδη, κυκλοσπορίνη, παράγωγα ερυσιβώδους όλυρας, φαιντανύλη, πιμοζίδη, κινιδίνη, sirolimus και tacrolimus θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.4). Αν απαιτείται ο συνδυασμός, τότε θα πρέπει να εφαρμόζεται στενός κλινικός έλεγχος.

Μία *in vitro* μελέτη σε ανθρώπινα ηπατοκύτταρα έδειξε ότι το crizotinib δύναται να επάγει τα ρυθμιζόμενα από τον πρεγνάνιο X υποδοχέα (PXR-Pregnane X Receptor) ένζυμα (π.χ., CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, UGT1A1, με εξαίρεση το CYP3A4). Επομένως, συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση του crizotinib σε συνδυασμό με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται κυρίως από αυτά τα ένζυμα. Αξίζει να σημειωθεί ότι μπορεί να μεταβληθεί η αποτελεσματικότητα των συγχορηγούμενων από του στόματος αντισυλληπτικών.

Η ανασταλτική επίδραση του crizotinib στα UGTs και ιδίως στο UGT1A1 δεν έχει τεκμηριωθεί. Συνεπώς, πρέπει να δίδεται προσοχή όταν το crizotinib συγχορηγείται με υποστρώματα των UGTs, όπως η παρακεταμόλη, μορφίνη ή ιρινοτεκάνη.

Βάσει μίας *in vitro* μελέτης, το crizotinib αναμένεται ότι αναστέλλει την εντερική Ρ-γλυκοπρωτεΐνη (Ρ-gr). Επομένως, η χορήγηση του crizotinib με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι υποστρώματα της Ρ-gr (π.χ., διγοξίνη, δαβιγατράνη, κολχικίνη, πραβαστατίνη), μπορεί να αυξήσει τη θεραπευτική τους δράση και τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Συστήνεται στενή κλινική παρακολούθηση κατά τη χορήγηση του crizotinib με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Σε κλινικές μελέτες, παρατηρήθηκε παρατεταμένο διάστημα QT με το crizotinib. Επομένως, θα πρέπει να εξεταστεί προσεκτικά η ταυτόχρονη χρήση του crizotinib με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT ή φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (π.χ., κλάσης IA [κινιδίνη, δισοπυραμίδη] ή κλάσης III [π.χ., αμοδαρόνη, σοταλόλη, δοφετιλίδη, ιβουτιλίδη], μεθαδόνη, σιζαπρίδη, μοξιφλοξασίνη, αντιψυχωσικά, κ.τ.λ). Θα πρέπει να γίνεται έλεγχος του διαστήματος QT σε περίπτωση συνδυασμών τέτοιων φαρμακευτικών προϊόντων (βλ. παράγραφο 4.4).

Έχει αναφερθεί βραδυκαρδία κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών. Επομένως χρειάζεται προσοχή κατά τη χρήση του crizotinib λόγω του κινδύνου υπερβολικής βραδυκαρδίας όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλους βραδυκαρδικούς παράγοντες (π.χ. αποκλειστές διαύλων ασβεστίου μη-διυδροπυριδίνης όπως η βεραπαμίλη και η διλτιαζέμη, β-αποκλειστές, κλονιδίνη, γκουανφασίνη, διγοξίνη, μεφλοκίνη, αντιχολινεστεράσες, πιλοκαρπίνη).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συμβουλεύονται να αποφεύγουν την εγκυμοσύνη για όσο διάστημα λαμβάνουν θεραπεία με XALKORI.

Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται επαρκείς μέθοδοι αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 90 ημέρες μετά την ολοκλήρωσή της (βλ. παράγραφο 4.5).

Εγκυμοσύνη

Το XALKORI μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβryo όταν χορηγείται σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Δεν διατίθενται δεδομένα από τη χρήση του crizotinib σε έγκυες γυναίκες. Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός αν η κλινική κατάσταση της μητέρας απαιτεί θεραπεία. Οι έγκυες γυναίκες ή ασθενείς που καθίστανται έγκυες ενώ λαμβάνουν crizotinib, ή άρρενες ασθενείς που ενώ λαμβάνουν θεραπεία είναι σύντροφοι εγκύων γυναικών, θα πρέπει να ενημερώνονται για το δυνητικό κίνδυνο για το έμβryo.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό αν το crizotinib και οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω του ενδεχόμενου κινδύνου για το βρέφος, θα πρέπει να συμβουλεύονται οι μητέρες να αποφεύγουν το θηλασμό για όσο διάστημα λαμβάνουν θεραπεία με XALKORI (βλ. παράγραφο 5.3).

Γονιμότητα

Βάσει μη κλινικών ευρημάτων ασφαλείας, η γυναικεία και η ανδρική γονιμότητα μπορεί να μειωθούν από τη θεραπεία με XALKORI (βλ. παράγραφο 5.3). Τόσο οι άνδρες όσο και οι γυναίκες θα πρέπει να αναζητήσουν συμβουλές για τη διαφύλαξη της γονιμότητας πριν από τη θεραπεία.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το XALKORI έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο, οι ασθενείς θα πρέπει να είναι προσεκτικοί όταν οδηγούν ή χειρίζονται μηχανές καθώς μπορεί να παρουσιάσουν οπτική διαταραχή, ζάλη ή κόπωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με XALKORI (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Τα δεδομένα που περιγράφονται παρακάτω αντανακλούν την έκθεση στο XALKORI 386 ασθενών με ALK-θετικό NSCLC, με προηγούμενη θεραπευτική αντιμετώπιση, οι οποίοι συμμετείχαν σε 2 κλινικές δοκιμές μονού σκέλους (Μελέτες Α και Β). Αυτοί οι ασθενείς έλαβαν αρχική δόση 250 mg χορηγούμενη από το στόμα δύο φορές την ημέρα, συνεχώς. Συγκριτικά δεδομένα ασφαλείας από τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές δεν είναι ακόμη διαθέσιμα.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Στον Πίνακα 3 παρατίθενται οι συχνότητες εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν συχνά σε ασθενείς που έλαβαν XALKORI. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν Βαθμού 1 ή 2 σε βαρύτητα. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες οποιουδήποτε βαθμού (>20%) και στις δύο μελέτες ήταν οπτική διαταραχή, ναυτία, διάρροια, έμετος, οίδημα, δυσκοιλιότητα και κόπωση. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 ή 4 ($\geq 3\%$) και στις δύο μελέτες ήταν αυξημένη ALT και ουδετεροπενία. Οι δυνητικά σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, πνευμονίτιδα και παράταση του διαστήματος QT, περιγράφονται στην παράγραφο 4.4. Μειώσεις της δόσης που σχετίζονται με ανεπιθύμητες ενέργειες έγιναν στο 6% των ασθενών στη Μελέτη Α και στο 15% των ασθενών στη Μελέτη Β. Η συχνότητα των σχετιζόμενων με τη θεραπεία ανεπιθύμητων ενεργειών που οδήγησαν στην οριστική διακοπή της θεραπείας ήταν 2% στη Μελέτη Α και 4% στη Μελέτη Β.

Σημείωση: Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται χρησιμοποιώντας την ακόλουθη συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 3. Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στις Μελέτες Α^α και Β^α

Ανεπιθύμητη Ενέργεια, n (%)	Συχνότητα ^β	(N=386)	
		Όλοι οι Βαθμοί	Βαθμού 3/4
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			
Ουδετεροπενία	Πολύ συχνές	39 (10)	26 (7)
Λευκοπενία	Συχνές	17 (4)	2 (<1)
Λεμφοπενία	Συχνές	9 (2)	8 (2)
Αναμία	Συχνές	6 (2)	1 (<1)
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			
Μειωμένη όρεξη	Πολύ συχνές	73 (19)	0 (0)
Υποφωσφαταιμία	Συχνές	10 (3)	6 (2)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			
Νευροπάθεια ^γ	Πολύ συχνές	44 (11)	2 (<1)
Ζάλη	Πολύ συχνές	59 (15)	0 (0)
Δυσγευσία	Πολύ συχνές	51 (13)	0 (0)
Οφθαλμικές διαταραχές			

Οπτική διαταραχή ^γ	Πολύ συχνές	225 (58)	1 (<1)
Καρδιακές διαταραχές Βραδυκαρδία ^γ	Συχνές	14 (4)	0 (0)
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου Πνευμονίτιδα	Συχνές	4 (1)	4 (1) ^δ
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος Έμετος Ναυτία Διάρροια Δυσκοιλιότητα Διαταραχή σχετιζόμενη με τον οισοφάγο ^γ Δυσπεψία	Πολύ συχνές Πολύ συχνές Πολύ συχνές Πολύ συχνές Συχνές Συχνές	157 (41) 208 (54) 160 (42) 111 (29) 24 (6) 19 (5)	3 (<1) 2 (<1) 2 (<1) 0 (0) 0 (0) 0 (0)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού Εξάνθημα	Συχνές	35 (9)	0 (0)
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών Κύστη νεφρού ^ε	Όχι συχνές	2 (<1)	1 (<1)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης Κόπωση ^γ Οίδημα ^γ	Πολύ συχνές Πολύ συχνές	86 (22) 104 (27)	6 (2) 0 (0)
Παρακλινικές εξετάσεις Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη Ηλεκτροκαρδιογράφημα, διάστημα QT παρατεταμένο Ασπартική αμινοτρανσφεράση αυξημένη Αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη	Πολύ συχνές Συχνές Συχνές Συχνές	53 (14) 4 (1) 38 (10) 9 (2)	20 (5) 2 (<1) 7 (2) 0 (0)

^α Στη Μελέτη Α χρησιμοποιήθηκαν τα Κριτήρια Κοινής Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου των ΗΠΑ (NCI CTCAE), έκδοση 3.0 και στη Μελέτη Β χρησιμοποιήθηκαν τα NCI CTCAE, έκδοση 4.0

^β Βάσει της υψηλότερης συχνότητας μεταξύ της Μελέτης Α και της Μελέτης Β

^γ Περιλαμβάνει περιπτώσεις που αναφέρθηκαν εντός των ομαδοποιημένων όρων: οίδημα (οίδημα, οίδημα περιφερικό), διαταραχή σχετιζόμενη με τον οισοφάγο (γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, οδυνοφαγία, άλγος του οισοφάγου, έλκος του οισοφάγου, οισοφαγίτιδα, οισοφαγίτιδα από παλινδρόμηση, δυσφαγία, επιγαστρική δυσφορία), νευροπάθεια (νευραλγία, περιφερική νευροπάθεια, παραισθησία, περιφερική κινητική νευροπάθεια, περιφερική αισθητικοκινητική νευροπάθεια, διαταραχή αισθητικότητας), οπτική διαταραχή (διπλωπία, φωτοψία, όραση θαμπή, οπτική δυσλειτουργία, εξιδρώματα του υαλοειδούς σώματος), βραδυκαρδία (βραδυκαρδία, φλεβοκομβική βραδυκαρδία) και κόπωση (εξασθένιση, κόπωση)

^δ Περιλαμβάνει 1 ανεπιθύμητη ενέργεια Βαθμού 5

^ε Περιλαμβάνει σύνθετες κύστες των νεφρών

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Ηπατοτοξικότητα

Υπήρξε επαγόμενη από φάρμακα ηπατοτοξικότητα με θανατηφόρα έκβαση. Οι περιπτώσεις αυτές

έχουν εμφανισθεί σε κλινικές δοκιμές κατά τη διάρκεια της θεραπείας με XALKORI σε λιγότερο από 1% των ασθενών. Έχουν παρατηρηθεί ταυτόχρονες αυξήσεις στην ALT μεγαλύτερες από 3 x ULN και στην ολική χολερυθρίνη μεγαλύτερες από 2 x ULN χωρίς αυξημένη αλκαλική φωσφατάση σε λιγότερο από 1% των ασθενών σε κλινικές δοκιμές. Αυξήσεις σε Βαθμό 3 ή 4 σε αυξημένες τιμές της ALT παρατηρήθηκαν στο 6% των ασθενών στη Μελέτη A και στο 8% των ασθενών στη Μελέτη B. Οι αυξήσεις Βαθμού 3 και 4 ήταν γενικά ασυμπτωματικές και αναστρέψιμες μετά τη διακοπή της δόσης. Οι ασθενείς συνήθως συνέχιζαν τη θεραπεία σε χαμηλότερη δόση χωρίς υποτροπή. Ωστόσο, σε 1 ασθενή από τη Μελέτη A (<1%) και σε 3 ασθενείς από τη Μελέτη B (1%) χρειάστηκε οριστική διακοπή της θεραπείας. Οι αυξήσεις των τρανσαμινασών εμφανίστηκαν γενικά κατά τη διάρκεια των 2 πρώτων μηνών της θεραπείας. Δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται το XALKORI σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3, 4.4). Θα πρέπει να γίνεται παρακολούθηση των εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας συμπεριλαμβανομένων των ALT, AST και ολικής χολερυθρίνης δύο φορές τον μήνα κατά τη διάρκεια των 2 πρώτων μηνών της θεραπείας, στη συνέχεια μια φορά το μήνα και όπως ενδεικνύεται κλινικώς, με πιο συχνές επαναλαμβανόμενες εξετάσεις για αύξηση Βαθμών 2, 3 ή 4. Για τους ασθενείς που αναπτύσσουν αυξήσεις τρανσαμινασών, βλ. παράγραφο 4.2.

Επιδράσεις στην όραση

Οπτική διαταραχή, που περιλαμβάνει διπλωπία, φωτοψία, θαμπή όραση, οπτική δυσλειτουργία και εξιδρώματα του υαλοειδούς σώματος, εμφανίστηκαν σε 76 (61%) ασθενείς στη Μελέτη A και σε 149 (57%) ασθενείς στη Μελέτη B. Το σύμβαμα αυτό αναφέρθηκε ως ήπιο (96%), μέτριο (3%) και σοβαρό (<1%) με διάμεσο χρόνο έως την εμφάνισή του 15 και 6 ημέρες στις Μελέτες A και B, αντίστοιχα. Σε κανέναν από τους ασθενείς που συμμετείχαν στις Μελέτες A και B δεν απαιτήθηκε μείωση της δόσης ή οριστική διακοπή της θεραπείας με crizotinib λόγω οπτικής διαταραχής. Ωστόσο, σε 1 ασθενή στη Μελέτη A και σε 3 ασθενείς στη μελέτη B έγινε προσωρινή διακοπή της θεραπείας. Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο οφθαλμολογικής αξιολόγησης αν η οπτική διαταραχή εμμένει ή επιδεινώνεται σε βαρύτητα (βλ. παράγραφο 4.2).

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Ναυτία, διάρροια, έμετος και δυσκοιλιότητα ήταν οι πιο συχνά αναφερόμενες γαστρεντερικές διαταραχές και ήταν κυρίως βαρύτητας Βαθμού 1. Η υποστηρικτική φροντίδα για τις γαστρεντερικές διαταραχές μπορεί να περιλαμβάνει τη χορήγηση καθιερωμένων αντιεμετικών ή/και αντιδιαρροϊκών ή καθαρτικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Νευροπάθεια όπως ορίζεται στον Πίνακα 3, κυρίως περιφερική νευροπάθεια, εμφανίστηκαν σε 11 (9%) ασθενείς στη Μελέτη A και σε 33 (13%) ασθενείς στη Μελέτη B και ήταν κυρίως βαρύτητας Βαθμού 1. Ζάλη και δυσγευσία αναφέρθηκαν επίσης πολύ συχνά σε αυτές τις μελέτες, αλλά ήταν όλες Βαθμού 1 ή 2 σε βαρύτητα.

Εργαστηριακές ανωμαλίες/εξετάσεις

Αύξηση των τρανσαμινασών

Αυξήσεις σε Βαθμό 3 ή 4 της ALT παρατηρήθηκε στο 6% των ασθενών στη Μελέτη A και στο 8% των ασθενών στη Μελέτη B. Οι αυξήσεις Βαθμού 3 και 4 ήταν σε γενικές γραμμές ασυμπτωματικές και αναστρέψιμες με τη διακοπή της χορήγησης. Συνήθως, η θεραπεία επαναχορηγήθηκε στους ασθενείς σε μειωμένη δόση χωρίς υποτροπή. Ωστόσο, απαιτήθηκε οριστική διακοπή της θεραπείας σε 1 ασθενή από τη Μελέτη A (<1%) και σε 3 ασθενείς της Μελέτης B (1%). Ταυτόχρονες αυξήσεις της ALT >3 x ULN και της ολικής χολερυθρίνης >2 x ULN χωρίς αυξημένη αλκαλική φωσφατάση εντοπίστηκαν σε 1 από τους 375 (<0,5%) ασθενείς με διαθέσιμα εργαστηριακά δεδομένα και στις δύο μελέτες. Θα πρέπει να γίνεται παρακολούθηση των εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένων των ALT, AST και ολικής χολερυθρίνης δύο φορές τον μήνα κατά τη

διάρκεια των 2 πρώτων μηνών της θεραπείας, στη συνέχεια μια φορά το μήνα σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις, με συχνότερους επαναληπτικούς ελέγχους για τις αυξήσεις Βαθμού 2, 3 ή 4. Για τους ασθενείς που παρουσιάζουν αυξήσεις των τρανσαμινασών, βλ. παράγραφο 4.2.

Αιματολογικές εργαστηριακές ανωμαλίες

Στη Μελέτη A, παρατηρήθηκαν στους ασθενείς μειώσεις των λευκοκυττάρων και των αιμοπεταλίων Βαθμού 3 ή 4 σε συχνότητα <3% έκαστη, καθώς και μειώσεις των ουδετερόφιλων και λεμφοκυττάρων Βαθμού 3 ή 4 σε συχνότητα 10% και 14%, αντίστοιχα. Στη Μελέτη B, παρατηρήθηκαν στους ασθενείς μειώσεις των λευκοκυττάρων Βαθμού 3 ή 4 σε συχνότητα 3%, μειώσεις των ουδετερόφιλων Βαθμού 3 ή 4 σε συχνότητα 9%, μειώσεις των λεμφοκυττάρων Βαθμού 3 ή 4 σε συχνότητα 14% και μειώσεις των αιμοπεταλίων Βαθμού 3 ή 4 σε συχνότητα <1%. Ο πλήρης αιματολογικός έλεγχος συμπεριλαμβανομένων διαφοροποιημένων επιπέδων λευκοκυττάρων πρέπει να παρακολουθείται ανάλογα με τις κλινικές ενδείξεις, με συχνότερους επαναληπτικούς ελέγχους αν εντοπιστούν παθολογικά ευρήματα Βαθμού 3 ή 4 ή αν εμφανιστεί πυρετός ή λοίμωξη. Για τους ασθενείς που αναπτύσσουν αιματολογικές εργαστηριακές ανωμαλίες, βλ. παράγραφο 4.2.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν γνωστές περιπτώσεις υπερδοσολογίας με XALKORI. Η αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με το φαρμακευτικό προϊόν αποτελείται από γενικά υποστηρικτικά μέτρα. Δεν υπάρχει αντίδοτο για το XALKORI.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολέας της πρωτεϊνικής κινάσης, κωδικός ATC: L01XE16.

Μηχανισμός δράσης

Το crizotinib είναι ένας εκλεκτικός μικρομοριακός αναστολέας του υποδοχέα της τυροσινικής κινάσης ALK (RTK) και των ογκογόνων παραλλαγών του (δηλ., προϊόντα σύντηξης του γονιδίου ALK και επιλεγμένες μεταλλάξεις αυτού). Το crizotinib είναι επίσης αναστολέας του υποδοχέα RTK του αυξητικού παράγοντα των ηπατοκυττάρων (HGFR, c-Met). Το crizotinib έδειξε εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση αναστολή της δράσης της κινάσης των γονιδίων ALK και c-Met σε βιοχημικές δοκιμασίες και ανέστειλε τη φωσφορυλίωση και τους τροποποιημένους και εξαρτώμενους από την κινάση φαινότυπους σε κυτταρικές αναλύσεις. Το crizotinib επέδειξε ισχυρή και εκλεκτική ανασταλτική δράση στην ανάπτυξη και προκάλεσε επαγωγή της απόπτωσης σε καρκινικές κυτταρικές σειρές που εξέφραζαν προϊόντα σύντηξης του γονιδίου ALK (συμπεριλαμβανομένων των EML4-ALK και NPM-ALK) ή ενίσχυση των γονιδίων *ALK* ή *MET*. Το crizotinib επέδειξε αντικαρκινική αποτελεσματικότητα, συμπεριλαμβανομένης της έντονης κυτταρομειωτικής αντικαρκινικής δράσης, σε ποντίκια που έφεραν ξενομοσχεύματα όγκων τα οποία εξέφραζαν πρωτεΐνες σύντηξης του γονιδίου ALK. Η αντικαρκινική αποτελεσματικότητα του crizotinib ήταν δοσοεξαρτώμενη και σχετιζόταν με τη φαρμακοδυναμική αναστολή της φωσφορυλίωσης των πρωτεϊνών σύντηξης του ALK (συμπεριλαμβανομένων των EML4-ALK και NPM-ALK) σε όγκους *in vivo*.

Κλινικές μελέτες

Η χρήση της μονοθεραπείας με XALKORI για την αντιμετώπιση του ALK-θετικού προχωρημένου NSCLC ερευνήθηκε σε 2 πολυκεντρικές μελέτες ενός θεραπευτικού σκέλους (Μελέτες A [A8081001] και B [A8081005]). Από τους ασθενείς που εισήχθησαν σε αυτές τις μελέτες, οι ασθενείς που περιγράφονται παρακάτω είχαν λάβει προηγούμενης συστηματική θεραπεία για τοπικά προχωρημένη ή μεταστατική νόσο. Το κύριο καταληκτικό σημείο αξιολόγησης της

αποτελεσματικότητας και στις δύο μελέτες ήταν το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR), βάσει των Κριτηρίων Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης επί Συμπαγών Όγκων (RECIST). Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν το διάστημα μέχρι την ανταπόκριση του όγκου (TTR), τη διάρκεια ανταπόκρισης (DR), το ποσοστό ελέγχου της νόσου (DCR), την ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση (PFS) και την ολική επιβίωση (OS). Συγκριτικά δεδομένα αποτελεσματικότητας από τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές δεν είναι ακόμη διαθέσιμα.

Οι ασθενείς έλαβαν 250 mg crizotinib από το στόμα δύο φορές την ημέρα. Στον Πίνακα 4 παρουσιάζονται τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου για τις Μελέτες A και B.

Πίνακας 4.+ Δημογραφικά στοιχεία και χαρακτηριστικά της νόσου στις Μελέτες A και B

Χαρακτηριστικά	Μελέτη A N=125	Μελέτη B N=261
Φύλο, n (%)		
Άνδρες	63 (50)	119 (46)
Γυναίκες	62 (50)	142 (54)
Ηλικία (έτη), n (%)		
Διάμεση ηλικία (εύρος)	51 (21-79)	52 (24-82)
<65 ετών	107 (86)	231 (89)
≥65 ετών	18 (14)	30 (11)
Φυλή, n (%)		
Λευκή	76 (61)	152 (58)
Μαύρη	5 (4)	8 (3)
Ασιατική	37 (30)	96 (37)
Άλλη	7 (6)	5 (2)
Κάπνισμα, n (%)		
Δεν έχουν καπνίσει ποτέ	90 (72)	176 (67)
Πρώην καπνιστές	34 (27)	73 (28)
Τρέχοντες καπνιστές	1 (1)	12 (5)
Στάδιο νόσου		
Τοπικά προχωρημένη	7 (6)	21 (8)
Μεταστατική	118 (94)	240 (92)
Ιστολογική ταξινόμηση		
Αδενοκαρκίνωμα	122 (98)	242 (93)
Μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα	1 (1)	4 (2)
Ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα	1 (1)	3 (1)
Αδενοπλακώδες καρκίνωμα	0 (0)	3 (1)
Άλλο	1 (1)	9 (3)
Κατάσταση ικανότητας κατά ECOG (ECOG PS) στην έναρξη, n (%)		
0	40 (32)	67 (26)
1	69 (55)	147 (56)
2 – 3 ^a	16 (13)	47 (18)
Προηγούμενη Ακτινοθεραπεία		
Όχι	51 (41)	107 (41)
Ναι	74 (59)	153 (59)
Μη αναφερόμενη	0 (0)	1 (1)
Προηγούμενη Συστηματική Θεραπεία για Προχωρημένη Νόσο		
Αριθμός Σχημάτων για Προχωρημένη/Μεταστατική Νόσο		
0	0 (0)	0 (0)
1	47 (38)	27 (10)
2	31 (25)	90 (35)
≥3	47 (38)	144 (55)

^a Περιλαμβάνει 1 ασθενή με κατάσταση ικανότητας κατά ECOG (ECOG PS) 1 κατά τον προληπτικό έλεγχο, αλλά ήταν 3 κατά την έναρξη.

Στη Μελέτη A, οι ασθενείς με προχωρημένο NSCLC έπρεπε να έχουν ALK-θετικούς όγκους πριν από την εισαγωγή στην κλινική δοκιμή. Ο ALK-θετικός NSCLC ταυτοποιήθηκε χρησιμοποιώντας διάφορες δοκιμασίες τοπικών κλινικών δοκιμών.

Εκατόν είκοσι πέντε ασθενείς με ALK-θετικό προχωρημένο NSCLC που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, εισήχθησαν στη Μελέτη A κατά το χρόνο διακοπής της συλλογής δεδομένων. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 42 εβδομάδες.

Στη Μελέτη B, οι ασθενείς με προχωρημένο NSCLC έπρεπε να έχουν ALK-θετικούς όγκους πριν από την εισαγωγή στην κλινική δοκιμή. Ο ALK-θετικός NSCLC ταυτοποιήθηκε χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία Vysis ALK Break-Apart FISH Probe Kit.

Διακόσιοι εξήντα ένας ασθενείς με ALK-θετικό προχωρημένο NSCLC, που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, από τη Μελέτη B αναλύθηκαν τη χρονική στιγμή της διακοπής της συλλογής δεδομένων. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 25 εβδομάδες.

Στον Πίνακα 5 παρουσιάζονται τα κύρια δεδομένα αποτελεσματικότητας των Μελετών A και B.

Πίνακας 5: Στοιχεία αποτελεσματικότητας σχετικά με τον ALK-θετικό προχωρημένο NSCLC από τις Μελέτες A και B

Παράμετρος Αποτελεσματικότητας	Μελέτη A (N=125)	Μελέτη B (N=261)
Ποσοστό Αντικειμενικής Ανταπόκρισης^a [% (95% CI)]	60% (51%, 69%)	53% (47%, 60%)
Χρόνος μέχρι την Ανταπόκριση του Όγκου [διαμέσος χρόνος (εύρος)]	7,9 εβδομάδες (2,1 εβδομάδες, 39,6 εβδομάδες)	6,1 εβδομάδες (4,9 εβδομάδες, 30,4 εβδομάδες)
Διάρκεια Ανταπόκρισης^b [διαμέσος χρόνος (95% CI)]	48,1 εβδομάδες (35,7 εβδομάδες, 64,1 εβδομάδες)	42,9 εβδομάδες (36,1 εβδομάδες, 49,7 εβδομάδες)
Ποσοστό Ελέγχου της Νόσου ^γ στις 8 εβδομάδες (Μελέτη A) [% (95% CI)] στις 6 εβδομάδες (Μελέτη B) [% (95% CI)]	84% (77%, 90%)	85% (80%, 89%)
Ελεύθερη Προόδου νόσου Επιβίωση^b [διαμέσος χρόνος (95% CI)]	9,2 μήνες (7,3 μήνες, 12,7 μήνες)	8,5 μήνες (6,5 μήνες, 9,9 μήνες)
Διάμεση Συνολική Επιβίωση	Δεν επιτεύχθηκε	Δεν επιτεύχθηκε
Πιθανότητα OS στους 12 μήνες ^β [% (95% CI)]	72% (63%, 80%)	61% (49%, 71%)

^a Τέσσερις ασθενείς δεν ήταν αξιολογήσιμοι για την ανταπόκριση στη Μελέτη A και 6 ασθενείς δεν ήταν αξιολογήσιμοι για την ανταπόκριση στη μελέτη B

^β Υπολογισμένη με τη χρήση της μεθόδου Kaplan-Meier

^γ Αναλογία ασθενών με πλήρη ανταπόκριση, μερική ανταπόκριση ή σταθερή νόσο, όπως ορίζεται από τα κριτήρια RECIST, στις 8 εβδομάδες (Μελέτη A) ή στις 6 εβδομάδες (Μελέτη B)

Ιστολογία μη-αδενοκαρκινώματος

Από τις μελέτες A και B υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες μόνο από 29 αξιολογήσιμους για την ανταπόκριση ασθενείς με NSCLC τύπου μη-αδενοκαρκινώματος. Μερικές ανταποκρίσεις παρατηρήθηκαν σε 10 από αυτούς τους ασθενείς, με ORR 31%, το οποίο ήταν μικρότερο του ORR που αναφέρθηκε στη Μελέτη A (60%) και στη Μελέτη B (53%). Οι συγκρίσεις με το ORR σε αυτή την υποομάδα των ασθενών με NSCLC που έλαβαν την καθιερωμένη χημειοθεραπεία δεν είναι

ακόμη διαθέσιμες (βλ παράγραφο 4.4).

Ηλικιωμένοι

Οι κλινικές μελέτες του XALKORI δεν περιλάμβαναν επαρκή αριθμό ασθενών ηλικίας 65 ετών και άνω για να προσδιοριστεί εάν ανταποκρίνονται διαφορετικά από τους νεότερους ασθενείς. Από τους 125 ασθενείς στη Μελέτη Α, οι 18 (14%) ήταν ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι. Από τους 261 ασθενείς στη Μελέτη Β, οι 30 (11%) ήταν ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι. Κανένας ασθενής στις Μελέτες Α ή Β δεν ήταν ηλικίας 85 ετών ή μεγαλύτεροι.

Ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις

Είκοσι ασθενείς με ασυμπτωματικές εγκεφαλικές μεταστάσεις οι οποίες δεν είχαν ακτινοβοληθεί εισήχθησαν στη Μελέτη Β, 17 από τους οποίους αξιολογήθηκαν τόσο για τις εγκεφαλικές μεταστάσεις όσο και για τη συστηματική ανταπόκριση του όγκου. Οκτώ (47%) από αυτούς τους 17 ασθενείς είχαν ανταποκρίσεις στον εγκέφαλο οι οποίες ταίριαζαν ή υπερέβαιναν των συστηματικών ανταποκρίσεων του όγκου, 2 (25%) από τους οποίους είχαν πλήρη ανταπόκριση στις εγκεφαλικές μεταστάσεις. Εννέα (53%) από αυτούς τους 17 ασθενείς είχαν συστηματικές ανταποκρίσεις του όγκου οι οποίες υπερέβαιναν των ανταποκρίσεων των εγκεφαλικών μεταστάσεων, 8 (89%) από τους οποίους είχαν σταθεροποιημένη νόσο ως προς τις εγκεφαλικές εστίες για τουλάχιστον 3 επαναξιολογήσεις του όγκου.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το XALKORI σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στον NSCLC. Το καρκίνωμα του πνεύμονα περιλαμβάνεται στον κατάλογο των ασθενειών που απαλλάσσονται από την υποχρέωση διεξαγωγής της παιδιατρικής ανάπτυξης εφόσον η συγκεκριμένη ασθένεια κανονικά δεν εμφανίζεται στον παιδιατρικό πληθυσμό (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Έγκριση υπό όρους

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν, συμπεριλαμβανομένων των αποτελεσμάτων μίας συγκριτικής μελέτης σε σχέση με την καθιερωμένη χημειοθεραπεία (πεμετρεξίδη ή ντοσεταξέλη) για την ένδειξη.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τα νέα πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα ενημερώνεται αναλόγως.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης από το στόμα σε κατάσταση νηστείας, το crizotinib απορροφάται με διάμεσο χρόνο για την επίτευξη μέγιστων συγκεντρώσεων μεταξύ 4 έως 6 ωρών. Με χορήγηση δύο φορές ημερησίως, επιτεύχθηκε σταθεροποιημένη κατάσταση μέσα σε διάστημα 15 ημερών. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του crizotinib προσδιορίστηκε στο 43% μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης 250 mg από το στόμα.

Ένα γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά μείωσε την AUC_{inf} και τη C_{max} του crizotinib κατά περίπου 14% όταν χορηγήθηκε εφάπαξ δόση 250 mg σε υγιείς εθελοντές. Το crizotinib μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 2.1).

Κατανομή

Ο γεωμετρικός μέσος όγκος κατανομής (Vss) του crizotinib ήταν 1772 λίτρα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση δόσης 50 mg, υποδηλώνοντας εκτεταμένη κατανομή στους ιστούς από το πλάσμα. Η πρόσδεση του crizotinib στις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος *in vitro* είναι 91% και είναι ανεξάρτητη της συγκέντρωσης του φαρμακευτικού προϊόντος. *In vitro* μελέτες υποδηλώνουν ότι το crizotinib είναι υποστρώμα της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp).

Βιομετασχηματισμός

In vitro μελέτες έδειξαν ότι τα CYP3A4/5 ήταν τα κύρια ένζυμα που εμπλέκονται στη μεταβολική κάθαρση του crizotinib. Τα κύρια μεταβολικά μονοπάτια στον άνθρωπο ήταν η οξείδωση του πιπεριδινικού δακτυλίου σε λακτάμη του crizotinib και η O-απαλκυλίωση, με επακόλουθη σύζευξη Φάσης 2 των O-απαλκυλιωμένων μεταβολιτών.

In vitro μελέτες σε ηπατικά μικροσώματα ανθρώπου έδειξαν ότι το crizotinib είναι αναστολέας του CYP3A με χρονοεξαρτώμενο τρόπο (βλ. παράγραφο 4.5). *In vitro* μελέτες έδειξαν ότι οι κλινικές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων είναι απίθανο να προκληθούν ως αποτέλεσμα της μεσολαβούμενης από το crizotinib αναστολής του μεταβολισμού των φαρμακευτικών προϊόντων, τα οποία είναι υποστρώματα για τα CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ή CYP2D6.

Μία *in vitro* μελέτη σε ανθρώπινα ηπατοκύτταρα έδειξε ότι οι κλινικές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων είναι απίθανο να προκληθούν ως αποτέλεσμα της μεσολαβούμενης από το crizotinib επαγωγής του μεταβολισμού των φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία είναι υποστρώματα για τα CYP1A2 ή CYP3A. Ωστόσο, η πιθανότητα της μεσολαβούμενης από το crizotinib επαγωγής άλλων ρυθμιζομένων από τον πρεγνάνιο X υποδοχέα (PXR-pregnane X receptor) ενζύμων (π.χ., CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, UGT1A1), δε μπορεί να αποκλειστεί (βλ. παράγραφο 4.5).

Αποβολή

Μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσεων crizotinib σε ασθενείς, ο φαινομενικός τελικός χρόνος ημίσειας ζωής του crizotinib στο πλάσμα ήταν 42 ώρες.

Μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης ραδιοεπισημασμένου crizotinib 250 mg σε υγιή άτομα, το 63% και το 22% της χορηγηθείσας δόσης ανακτήθηκε στα κόπρανα και στα ούρα, αντίστοιχα. Το αμετάβλητο crizotinib αποτελούσε περίπου το 53% και 2,3% της χορηγηθείσας δόσης στα κόπρανα και στα ούρα, αντίστοιχα.

Συγχορήγηση με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα των μεταφορέων

Το crizotinib είναι αναστολέας της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) *in vitro*. Συνεπώς, το crizotinib ενδέχεται να έχει τη δυνατότητα να αυξάνει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα της P-gp (βλ. παράγραφο 4.5).

In vitro, το crizotinib σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις, δεν ανέστειλε τις ανθρώπινες μεταφορικές πρωτεΐνες ηπατικής πρόσληψης, OATP1B1 ή OATP1B3. Συνεπώς, δεν υπάρχει πιθανότητα να προκληθούν κλινικές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα ως αποτέλεσμα της μεσολαβούμενης από το crizotinib αναστολής της ηπατικής πρόσληψης των φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα αυτών των μεταφορέων.

Φαρμακοκινητική σε ειδικές ομάδες ασθενών

Ηπατική ανεπάρκεια

Το crizotinib δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Από τις κλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν αποκλείστηκαν οι ασθενείς με ALT ή AST >2,5 x ULN ή, αν οφειλόταν σε υποκείμενη κακοήθεια, >5,0 x ULN ή με ολική χολερυθρίνη >1,5 x ULN (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική ανεπάρκεια

Δε συστήνεται καμία προσαρμογή της εναρκτήριας δόσης για τους ασθενείς με ήπια (κάθαρση κρεατινίνης [CL_{Cr}] 60 έως 90 mL/λεπτό) και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CL_{Cr} 30 έως 60 mL/λεπτό). Οι συγκεντρώσεις σε σταθεροποιημένη κατάσταση ύφεσης σε αυτές τις δύο ομάδες ήταν παρόμοιες με τις συγκεντρώσεις σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (CL_{Cr} μεγαλύτερη από 90 mL/λεπτό) στις Μελέτες Α και Β. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή και τελικού σταδίου νεφρική νόσο. Επομένως, δε θα μπορούσε να γίνει καμία επίσημη σύσταση δοσολογίας (βλ. παράγραφο 4.2).

Εθνικότητα

Μετά από χορήγηση 250 mg δύο φορές την ημέρα, η C_{max} και η AUC_t του crizotinib σε σταθερή κατάσταση σε Ασιάτες ασθενείς ήταν 1,57-(90% CI: 1,16-2,13) και 1,50-(90% CI: 1,10-2,04) φορές υψηλότερες από τις αντίστοιχες τιμές που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς που δεν ήταν Ασιάτες, αντίστοιχα.

Γηριατρική

Είναι διαθέσιμα περιορισμένα δεδομένα σε αυτή την υποομάδα ασθενών (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4, 5.1). Η επίδραση της ηλικίας στη φαρμακοκινητική του crizotinib δεν έχει επίσημα αξιολογηθεί.

Ηλεκτροφυσιολογία της καρδιάς

Η δυνατότητα του crizotinib να παρατείνει το διάστημα QT αξιολογήθηκε σε όλους τους ασθενείς που έλαβαν crizotinib 250 mg δύο φορές την ημέρα. Διαδοχικά ΗΚΓ εις τριπλούν συλλέχθηκαν μετά από εφάπαξ δόση και σε σταθερή κατάσταση για την εκτίμηση της επίδρασης του crizotinib στα διαστήματα QT. Τέσσερις στους 382 ασθενείς (1,0%) βρέθηκαν να έχουν διάστημα QTcF (διορθωμένο QT κατά μέθοδο Fridericia) \geq 500 msec και 15 στους 364 ασθενείς (4,1%) παρουσίασαν αύξηση από το αρχικό QTcF \geq 60 msec, η οποία διαπιστώθηκε με αυτοματοποιημένη εκτίμηση του ΗΚΓ που έγινε με τη βοήθεια μηχανημάτων. Μία κεντρική ανάλυση τάσεων των δεδομένων αναφορικά με το διάστημα QTcF έδειξε ότι το υψηλότερο ανώτατο όριο των αμφίπλευρων CI 90% για το διάστημα QTcF ήταν <15 msec στα προκαθορισμένα από το πρωτόκολλο χρονικά σημεία. Μία φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική ανάλυση έδειξε την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ της συγκέντρωσης του crizotinib στο πλάσμα και του διαστήματος QTc (βλ. παράγραφο 4.4).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μελέτες τοξικότητας, επαναλαμβανόμενων δόσεων διάρκειας μέχρι και 3 μήνες σε αρουραίους και σκύλους, οι κύριες επιδράσεις στα όργανα στόχους σχετίζονταν με το γαστρεντερικό (έμετος, κοπρανώδεις μεταβολές, συμφορήση), αιμοποιητικό (υποκυτταροβρίθεια του μυελού των οστών), καρδιαγγειακό (μικτός αποκλειστής διαύλων ιόντων, μειωμένος καρδιακός ρυθμός και πίεση αίματος, αυξημένα διαστήματα LVEDP, QRS και PR και μειωμένη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου), ή αναπαραγωγικό σύστημα (εκφύλιση των σπερματοκυττάρων των όρχεων στο στάδιο της παχυταινίας, μονοκυτταρική νέκρωση των ωοθυλακίων). Τα επίπεδα στα οποία δεν παρατηρείται καμία δυσμενής επίδραση (NOAEL-No Observed Adverse Effect Levels) για τα ευρήματα αυτά ήταν είτε υποθεραπευτικά ή 5 φορές υψηλότερα από την κλινική έκθεση του ανθρώπου βάσει της AUC. Άλλα ευρήματα περιλάμβαναν μία επίδραση στο ήπαρ (αύξηση των τρανσαμινασών του ήπατος) και στη λειτουργία του αμφιβληστροειδούς και πιθανότητα φωσφολιπίδωσης σε πολλαπλά όργανα χωρίς συνακόλουθες τοξικότητες.

Το crizotinib δεν ήταν μεταλλαξιγόνο *in vitro* στο βακτηριακό έλεγχο αντίστροφης μεταλλαγής (δοκιμασία κατά Ames). Το crizotinib ήταν ανευπλοειδογόνο σε μία *in vitro* δοκιμή μικροπυρήνων σε κύτταρα από ωοθήκη του θηλαστικού κινέζικου κρινητού και σε μία *in vitro* δοκιμασία χρωμοσωμικών παρεκκλίσεων σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα. Στα ανθρώπινα λεμφοκύτταρα βρέθηκαν μικρές αυξήσεις των δομικών χρωμοσωμικών παρεκκλίσεων σε κυτταροτοξικές συγκεντρώσεις. Το NOAEL για ανευπλοειδία ήταν περίπου 4 φορές υψηλότερο από την κλινική έκθεση του ανθρώπου βάσει της AUC.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες καρκινογένεσης με το crizotinib.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες με το crizotinib σε ζώα για την εκτίμηση της επίδρασης στη γονιμότητα. Ωστόσο, σύμφωνα με τα ευρήματα μελετών τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους, το crizotinib θεωρείται ότι έχει τη δυνατότητα να επηρεάσει την αναπαραγωγική λειτουργία και τη γονιμότητα στον άνθρωπο. Τα ευρήματα που παρατηρήθηκαν στο ανδρικό αναπαραγωγικό σύστημα περιλάμβαναν εκφύλιση των σπερματοκυττάρων των όρχεων στο στάδιο της παχυταινίας σε αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκαν ≥ 50 mg/kg/ημέρα για 28 ημέρες (περίπου διπλάσια από την κλινική έκθεση του ανθρώπου βάσει της AUC). Τα ευρήματα που παρατηρήθηκαν στο γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα περιλάμβαναν μονοκυτταρική νέκρωση των ωοθυλακίων των αρουραίων στους οποίους χορηγήθηκαν 500 mg/kg ημερησίως για 3 ημέρες. Το crizotinib δε βρέθηκε να είναι τερατογόνο σε εγκύους αρουραίους ή κουνέλια. Σε αρουραίους, η απώλεια μετά την εμφύτευση αυξήθηκε σε δόσεις ≥ 50 mg/kg/ημέρα (περίπου 0,8 φορές της AUC στη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση) και τα μειωμένα σωματικά βάρη των εμβρύων θεωρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε αρουραίους και κουνέλια στα 200 και 60 mg/kg/ημέρα, αντίστοιχα (περίπου διπλάσια από την κλινική έκθεση του ανθρώπου βάσει της AUC).

Παρατηρήθηκε μειωμένος σχηματισμός οστού στα αναπτυσσόμενα μακριά οστά ανώριμων αρουραίων κατά τη χορήγηση 150 mg/kg /ημέρα μετά από εφάπαξ ημερήσια χορήγηση για 28 ημέρες (περίπου 7-πλάσια από την κλινική έκθεση για τον άνθρωπο βάσει της AUC). Άλλες τοξικότητες που παρουσιάζουν ενδιαφέρον σε παιδιατρικούς ασθενείς δεν έχουν εκτιμηθεί σε νεαρά ζώα.

Τα αποτελέσματα μιας *in vitro* μελέτης φωτοτοξικότητας έδειξαν ότι το crizotinib ενδέχεται να έχει φωτοτοξικό δυναμικό.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου

Οξείδιο του πυριτίου, κολλοειδές άνυδρο
Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική
Όξινο φωσφορικό ασβέστιο, άνυδρο
Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίου (Τύπου Α)
Μαγνήσιο στεατικό

Περίβλημα καψακίου

Ζελατίνη
Διοξείδιο τιτανίου (E171)
Οξείδιο σιδήρου ερυθρό (E172)

Μελάνι εκτύπωσης

Κόμμεα λάκκας
Προπυλενογλυκόλη
Υδροξείδιο καλίου
Μαύρο οξείδιο σιδήρου (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλες πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας (HDPE) με πάμα πολυπροπυλενίου που περιέχουν 60 σκληρά καψάκια .

Κυψέλες από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) με φύλλο στο πίσω μέρος που περιέχουν 10 σκληρά καψάκια.

Κάθε κουτί περιέχει 60 σκληρά καψάκια

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

XALKORI 250 mg σκληρό καψάκιο

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 250 mg crizotinib.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο.

Ροζ αδιαφανές σκληρό καψάκιο, το οποίο φέρει τυπωμένη την ένδειξη «Pfizer» στο κάλυμμα και την ένδειξη «CRZ 250» στο κύριο μέρος του καψακίου.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το XALKORI ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων με ήδη υποβληθέντα σε θεραπεία θετικό στην κίνηση του αναπλαστικού λεμφώματος (ALK) προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC-Non-Small Cell Lung Cancer).

4.3 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη και η παρακολούθηση της θεραπείας με XALKORI πρέπει να γίνεται από γιατρό με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Εξέταση ALK

Είναι απαραίτητο να πραγματοποιηθεί μία αξιόπιστη και επικυρωμένη αξιολόγηση του γονιδίου ALK για την επιλογή των ασθενών που θα υποβληθούν σε θεραπεία με το XALKORI (βλ. παράγραφο 5.1 για πληροφορίες σχετικά με τις εξετάσεις που χρησιμοποιούνται στις δοκιμές).

Η αξιολόγηση για ALK-θετικό NSCLC θα πρέπει να διεξάγεται από εργαστήρια με αποδεδειγμένη επάρκεια στη χρήση της συγκεκριμένης τεχνολογίας.

Δοσολογία

Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα του XALKORI είναι 250 mg δύο φορές ημερησίως (500 mg ημερησίως) με συνεχή λήψη. Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί μέχρι εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα. Μπορεί να ληφθεί υπόψη σε εξατομικευμένη βάση, παράταση της θεραπείας μετά από την αντικειμενική πρόοδο της νόσου σε επιλεγμένους ασθενείς, αλλά δεν έχει καταδειχθεί κανένα πρόσθετο όφελος.

Αν παραλειφθεί μια δόση, θα πρέπει να ληφθεί αμέσως μόλις το θυμηθεί ο ασθενής, εκτός και αν μεσολαβούν λιγότερο από 6 ώρες μέχρι την επόμενη δόση, όπου στην περίπτωση αυτή ο ασθενής δε θα πρέπει να πάρει τη δόση που παραλείφθηκε. Οι ασθενείς δε θα πρέπει να πάρουν 2 δόσεις ταυτόχρονα για να αναπληρώσουν τη δόση που παραλείφθηκε.

Προσαρμογές της δόσης

Μπορεί να απαιτηθεί διακοπή και/ή μείωση της δόσης ανάλογα με την ασφάλεια και την ανοχή του κάθε ασθενή. Αν είναι απαραίτητη μείωση της δόσης, τότε η δόση του XALKORI θα πρέπει να μειωθεί στα 200 mg χορηγούμενα δύο φορές ημερησίως. Εάν χρειαστεί περαιτέρω μείωση της δόσης, τότε η δόση θα πρέπει να τροποποιηθεί στα 250 mg χορηγούμενα μία φορά ημερησίως, ανάλογα με την ασφάλεια και την ανοχή του κάθε ασθενή. Στους Πίνακες 1 και 2 παρέχονται κατευθυντήριες γραμμές μείωσης της δόσης για αιματολογικές και μη αιματολογικές τοξικότητες.

Πίνακας 1. Τροποποίηση της δόσης του XALKORI - Αιματολογικές τοξικότητες^α

Βαθμός κατά CTCAE ^β	Θεραπεία XALKORI
Βαθμού 3	Προσωρινή διακοπή μέχρι επαναφοράς σε Βαθμού ≤ 2 , στη συνέχεια επαναχορήγηση στο ίδιο δοσολογικό σχήμα
Βαθμού 4	Προσωρινή διακοπή μέχρι επαναφοράς σε Βαθμού ≤ 2 , στη συνέχεια επαναχορήγηση 200 mg δύο φορές ημερησίως ^γ

^α Εκτός από λεμφοπενία

^β Κριτήρια Κοινής Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου των ΗΠΑ (NCI)

^γ Σε περίπτωση υποτροπής, η χορήγηση της δόσης θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά μέχρι επαναφοράς σε Βαθμού ≤ 2 , στη συνέχεια η δόση θα πρέπει να επαναχορηγηθεί στα 250 mg μία φορά ημερησίως. Θα πρέπει να γίνει οριστική διακοπή του XALKORI σε περίπτωση περαιτέρω υποτροπής Βαθμού 4.

Πίνακας 2. Τροποποίηση της δόσης του XALKORI – Μη αιματολογικές τοξικότητες

Βαθμός κατά CTCAE ^α	Θεραπεία XALKORI
Αύξηση της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) ή της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) Βαθμού 3 ή 4 με ολική χολερυθρίνη Βαθμού ≤ 1	Προσωρινή διακοπή μέχρι επαναφοράς σε Βαθμού ≤ 1 ή στις αρχικές τιμές και στη συνέχεια επαναχορήγηση 200 mg δύο φορές ημερησίως ^β
Αύξηση της ALT ή της AST Βαθμού 2, 3 ή 4 με συνυπάρχουσα αύξηση της ολικής χολερυθρίνης Βαθμού 2, 3 ή 4 (απουσία χολόστασης ή αιμόλυσης)	Οριστική διακοπή της θεραπείας
Πνευμονίτιδα οποιουδήποτε Βαθμού ^γ	Οριστική διακοπή της θεραπείας
Παράταση διαστήματος QTc Βαθμού 3	Προσωρινή διακοπή μέχρι επαναφοράς σε Βαθμού ≤ 1 και στη συνέχεια επαναχορήγηση 200 mg δύο φορές ημερησίως ^β
Παράταση διαστήματος QTc Βαθμού 4	Οριστική διακοπή της θεραπείας

^α Κριτήρια Κοινής Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου των ΗΠΑ (NCI)

^β Σε περίπτωση υποτροπής, η χορήγηση της δόσης θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά μέχρι την επαναφορά σε Βαθμού ≤ 1 , στη συνέχεια η δόση θα πρέπει να επαναχορηγηθεί στα 250 mg μία φορά ημερησίως. Θα πρέπει να γίνει οριστική διακοπή του XALKORI σε περίπτωση περαιτέρω υποτροπής Βαθμού 3 ή 4.

^γ Που δεν οφείλεται σε πρόοδο του NSCLC, άλλη πνευμονική νόσο, λοίμωξη ή επίδραση της ακτινοθεραπείας. Η χορήγηση του XALKORI θα πρέπει να διακοπεί εάν υπάρχει υποψία πνευμονίτιδας και θα πρέπει να διακοπεί οριστικά εάν διαγνωστεί σχετιζόμενη με τη θεραπεία πνευμονίτιδα.

Ηπατική δυσλειτουργία

Το XALKORI δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Στις κλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν, αποκλείστηκαν οι ασθενείς με AST ή ALT $> 2,5$ φορές τα ανώτερα φυσιολογικά όρια (ULN-Upper Limit of Normal), ή αν οφειλόταν σε υποκείμενη κακοήθεια, $> 5,0 \times$ ULN ή με ολική χολερυθρίνη $> 1,5 \times$ ULN. Θα πρέπει να γίνεται προσεκτική χρήση της θεραπείας με XALKORI σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. Πίνακα 2 και παράγραφο 4.8). Το

XALKORI δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, βλ. παράγραφο 4.3.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δε συστήνεται καμία προσαρμογή της δόσης έναρξης για τους ασθενείς με ήπια (κάθαρση κρεατινίνης [CL_{Cr}] 60 έως 90 mL/λεπτό) και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CL_{Cr} 30 έως 60 mL/λεπτό). Στις Μελέτες A και B, οι κατώτατες συγκεντρώσεις σε σταθεροποιημένη κατάσταση σε αυτές τις δύο ομάδες ήταν παρόμοιες με τις συγκεντρώσεις σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (CL_{Cr} μεγαλύτερη από 90 mL/λεπτό). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή και τελικού σταδίου νεφροπάθεια (βλ. παράγραφο 5.2). Επομένως, δε μπορεί να γίνει καμία επίσημη σύσταση για τη δοσολογία.

Ηλικιωμένοι

Οι κλινικές μελέτες του XALKORI δεν περιελάμβαναν επαρκείς αριθμούς ασθενών ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτερους για να προσδιοριστεί εάν ανταποκρίνονται διαφορετικά από τους νεότερους ασθενείς. Από τους 125 ασθενείς στη Μελέτη A, οι 18 (14%) ήταν ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι. Από τους 261 ασθενείς στη Μελέτη B, οι 30 (11%) ήταν ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι (βλ. παράγραφο 5.2). Λαμβάνοντας υπόψη τα περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα σε αυτή την υποομάδα των ασθενών, δε μπορεί να γίνει καμία επίσημη σύσταση για τη δοσολογία έως ότου είναι διαθέσιμα επιπρόσθετα δεδομένα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του XALKORI σε παιδιατρικούς ασθενείς δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Τα καψάκια θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα κατά προτίμηση με νερό, και δεν πρέπει να συνθλιβονται, να διαλύονται, ή να ανοίγονται. Μπορεί να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή. Το γκρέιπφρουτ ή ο χυμός γκρέιπφρουτ θα πρέπει να αποφεύγεται καθώς μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση του crizotinib στο πλάσμα. Το St. John's Wort θα πρέπει να αποφεύγεται καθώς μπορεί να μειώσει τη συγκέντρωση του crizotinib στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.5).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στο crizotinib ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.8).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ηπατοτοξικότητα

Υπήρξε επαγόμενη από φάρμακο ηπατοτοξικότητα με θανατηφόρα έκβαση. Οι περιπτώσεις αυτές έχουν εμφανισθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με XALKORI σε λιγότερο από 1% των ασθενών σε κλινικές δοκιμές. Έχουν παρατηρηθεί ταυτόχρονες αυξήσεις στην ALT μεγαλύτερες από 3 x ULN και στην ολική χολερυθρίνη μεγαλύτερες από 2 x ULN χωρίς αυξημένη αλκαλική φωσφατάση σε λιγότερο από 1% των ασθενών σε κλινικές δοκιμές. Αυξήσεις σε Βαθμό 3 ή 4 σε αυξημένες τιμές της ALT παρατηρήθηκαν στο 6% των ασθενών στη Μελέτη A και στο 8% των ασθενών στη Μελέτη B. Οι αυξήσεις Βαθμού 3 και 4 ήταν γενικά ασυμπτωματικές και αναστρέψιμες μετά τη διακοπή της δόσης. Οι ασθενείς συνήθως συνέχισαν τη θεραπεία σε χαμηλότερη δόση χωρίς υποτροπή. Ωστόσο, σε 1 ασθενή από τη Μελέτη A (<1%) και σε 3 ασθενείς από τη Μελέτη B (1%) χρειάστηκε οριστική διακοπή της θεραπείας. Οι αυξήσεις των τρανσαμινασών εμφανίστηκαν γενικά κατά τη διάρκεια των

2 πρώτων μηνών της θεραπείας. Δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται το XALKORI σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.8). Θα πρέπει να γίνεται παρακολούθηση των εξετάσεων της ηπατικής λειτουργίας συμπεριλαμβανομένων των ALT, AST και ολικής χολερυθρίνης δύο φορές τον μήνα κατά τη διάρκεια των 2 πρώτων μηνών της θεραπείας, στη συνέχεια μια φορά το μήνα και όπως ενδείκνυται κλινικώς, με συχνότερα επαναλαμβανόμενες εξετάσεις για αύξηση Βαθμών 2, 3 ή 4. Για ασθενείς που αναπτύσσουν αυξήσεις τρανσαμινασών, βλ. παράγραφο 4.2.

Πνευμονίτιδα

Σε κλινικές δοκιμές, το XALKORI έχει συσχετισθεί με σοβαρή, απειλητική για τη ζωή, ή θανατηφόρα πνευμονίτιδα που σχετίζεται με τη θεραπεία, με συχνότητα 4 στους 386 (1%) ασθενείς στις Μελέτες Α και Β. Όλες αυτές οι περιπτώσεις εμφανίστηκαν μέσα σε διάστημα 2 μηνών από την έναρξη της θεραπείας. Οι ασθενείς με πνευμονολογικά συμπτώματα ενδεικτικά πνευμονίτιδας θα πρέπει να παρακολουθούνται. Θα πρέπει να γίνεται προσωρινή διακοπή της θεραπείας με XALKORI εάν υπάρχει υποψία πνευμονίτιδας. Θα πρέπει να αποκλείονται άλλες αιτίες πνευμονίτιδας και να διακόπτεται οριστικά το XALKORI σε ασθενείς με διάγνωση πνευμονίτιδας σχετιζόμενης με τη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.2).

Παράταση διαστήματος QT

Έχει παρατηρηθεί παράταση του διαστήματος QTc, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο για κοιλιακές ταχυαρρυθμίες (π.χ., κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου) ή αιφνίδιο θάνατο. Ο κίνδυνος παράτασης του διαστήματος QTc μπορεί να αυξηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αντιαρρυθμικά και σε ασθενείς με σχετική προϋπάρχουσα καρδιακή νόσο, βραδυκαρδία, ή ηλεκτρολυτικές διαταραχές (π.χ., λόγω διάρροιας ή εμετού). Το XALKORI θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό ή προδιάθεση για παράταση του διαστήματος QTc ή σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT. Κατά τη χρήση του XALKORI σε αυτούς τους ασθενείς, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη περιοδική παρακολούθηση μέσω ηλεκτροκαρδιογραφημάτων και μέτρησης των ηλεκτρολυτών. Για ασθενείς που αναπτύσσουν παράταση του διαστήματος QTc, βλ. παράγραφο 4.2.

Επιδράσεις στην όραση

Οπτική διαταραχή εμφανίστηκε σε ασθενείς στη Μελέτη Α και Μελέτη Β. Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο οφθαλμολογικής αξιολόγησης αν η οπτική διαταραχή εμμένει ή επιδεινώνεται σε βαρύτητα (βλ. παράγραφο 4.8).

Αλληλεπιδράσεις μεταξύ των φαρμάκων

Θα πρέπει να αποφεύγεται η συγχορήγηση του crizotinib με ισχυρούς αναστολείς/επαγωγείς του CYP3A4 και με υποστρώματα του CYP3A4 με στενό θεραπευτικό δείκτη (βλ. παράγραφο 4.5).

Ηλικιωμένοι

Περιορισμένες πληροφορίες είναι διαθέσιμες για ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών και δεν υπάρχει καμία πληροφορία για ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 85 ετών.

Ιστολογία μη-αδενοκαρκινώματος

Περιορισμένες πληροφορίες είναι διαθέσιμες για ασθενείς με ALK-θετικό NSCLC με ιστολογία μη-αδενοκαρκινώματος. Το κλινικό όφελος μπορεί να είναι χαμηλότερο σε αυτόν τον υποπληθυσμό, το οποίο θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη πριν τη λήψη εξατομικευμένων θεραπευτικών αποφάσεων (βλ. παράγραφο 5.1).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Παράγοντες που μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις του crizotinib στο πλάσμα

Η συγχορήγηση του crizotinib με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του crizotinib στο πλάσμα. Η συγχορήγηση από του στόματος εφάπαξ δόσης crizotinib 150 mg παρουσία κετοконаζόλης (200 mg δύο φορές την ημέρα), ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A, είχε ως αποτέλεσμα αυξήσεις της συστηματικής έκθεσης στο crizotinib, με τις τιμές των AUC_{inf} (περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου) και C_{max} (μέγιστη συγκέντρωση) του crizotinib οι οποίες ήταν περίπου 3,2-φορές και 1,4-φορές, αντίστοιχα, υψηλότερες από τις τιμές που παρατηρήθηκαν όταν χορηγήθηκε μόνο crizotinib.

Συνεπώς, θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων του CYP3A (ορισμένοι αναστολείς της πρωτεάσης όπως αταζαναβίρη, ινδιναβίρη, νελφίναβιρη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη και ορισμένες ανιμικητιασικές αζόλες όπως ιτρακοναζόλη, κετοконаζόλη και βορικοναζόλη, ορισμένες μακρολίδες όπως κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη και τρολεανδομυκίνη). Το γκρέιπφρουτ ή ο χυμός γκρέιπφρουτ μπορεί επίσης να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του crizotinib στο πλάσμα και θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Επιπλέον, η επίδραση των αναστολέων του CYP3A στην έκθεση στο crizotinib σε σταθεροποιημένη κατάσταση δεν έχει τεκμηριωθεί.

Παράγοντες που μπορεί να μειώσουν τις συγκεντρώσεις του crizotinib στο πλάσμα

Η συγχορήγηση εφάπαξ δόσης crizotinib 250 mg με ριφαμπικίνη (600 mg τρεις φορές την ημέρα), έναν ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4, είχε ως αποτέλεσμα μείωση των AUC_{inf} και C_{max} του crizotinib κατά 82% και 69% αντίστοιχα, συγκριτικά με τις τιμές που παρατηρήθηκαν όταν το crizotinib χορηγήθηκε μόνο. Η συγχορήγηση του crizotinib με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις του crizotinib στο πλάσμα. Θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A, συμπεριλαμβανομένων αλλά όχι περιορισμένων σε καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινοτοΐνη, ριφαμπουτίνη, ριφαμπικίνη και St. John's wort (βλ. παράγραφο 4.4). Επιπλέον, η επίδραση των επαγωγέων του CYP3A στην έκθεση στο crizotinib σε σταθεροποιημένη κατάσταση δεν έχει τεκμηριωθεί.

Παράγοντες των οποίων οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα μπορεί να επηρεαστούν από το crizotinib

Μετά από 28 ημέρες χορήγησης crizotinib σε δόσεις των 250 mg δύο φορές την ημέρα σε ασθενείς με καρκίνο, η τιμή AUC της από του στόματος μιδαζολάμης ήταν 3,7 φορές υψηλότερη από αυτήν που παρατηρήθηκε όταν η μιδαζολάμη χορηγήθηκε μόνη, υποδηλώνοντας ότι το crizotinib είναι ένας μέτριος αναστολέας του CYP3A. Επομένως, η συγχορήγηση του crizotinib με υποστρώματα του CYP3A με στενό θεραπευτικό δείκτη, συμπεριλαμβανομένων αλλά όχι περιορισμένων σε αλφαιντανίλη, σιζαπρίδη, κυκλοσπορίνη, παράγωγα ερυσιβώδους όλυρας, φαιντανύλη, πιμοζίδη, κινιδίνη, sirolimus και tacrolimus θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.4). Αν απαιτείται ο συνδυασμός, τότε θα πρέπει να εφαρμόζεται στενός κλινικός έλεγχος.

Μία *in vitro* μελέτη σε ανθρώπινα ηπατοκύτταρα έδειξε ότι το crizotinib δύναται να επάγει τα ρυθμιζόμενα από τον πρεγνάνιο X υποδοχέα (PXR-Pregnane X Receptor) ένζυμα (π.χ., CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, UGT1A1, με εξαίρεση το CYP3A4). Επομένως, συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση του crizotinib σε συνδυασμό με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται κυρίως από αυτά τα ένζυμα. Αξίζει να σημειωθεί ότι μπορεί να μεταβληθεί η αποτελεσματικότητα των συγχορηγούμενων από του στόματος αντισυλληπτικών.

Η ανασταλτική επίδραση του crizotinib στα UGTs και ιδίως στο UGT1A1 δεν έχει τεκμηριωθεί. Συνεπώς, πρέπει να δίδεται προσοχή όταν το crizotinib συγχορηγείται με υποστρώματα των UGTs, όπως η παρακεταμόλη, μορφίνη ή ιρινοτεκάνη.

Βάσει μίας *in vitro* μελέτης, το crizotinib αναμένεται ότι αναστέλλει την εντερική Ρ-γλυκοπρωτεΐνη (Ρ-gr). Επομένως, η χορήγηση του crizotinib με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι υποστρώματα της Ρ-gr (π.χ., διγοξίνη, δαβιγατράνη, κολχικίνη, πραβαστατίνη), μπορεί να αυξήσει τη θεραπευτική τους δράση και τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Συστήνεται στενή κλινική παρακολούθηση κατά τη χορήγηση του crizotinib με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Σε κλινικές μελέτες, παρατηρήθηκε παρατεταμένο διάστημα QT με το crizotinib. Επομένως, θα πρέπει να εξεταστεί προσεκτικά η ταυτόχρονη χρήση του crizotinib με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT ή φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (π.χ., κλάσης IA [κινιδίνη, δισοπυραμίδη] ή κλάσης III [π.χ., αμιοδαρόνη, σοταλόλη, δοφετιλίδη, ιβουτιλίδη], μεθαδόνη, σιζαπρίδη, μοξιφλοξασίνη, αντιψυχωσικά, κ.τ.λ.). Θα πρέπει να γίνεται έλεγχος του διαστήματος QT σε περίπτωση συνδυασμών τέτοιων φαρμακευτικών προϊόντων (βλ. παράγραφο 4.4).

Έχει αναφερθεί βραδυκαρδία κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών. Επομένως χρειάζεται προσοχή κατά τη χρήση του crizotinib λόγω του κινδύνου υπερβολικής βραδυκαρδίας όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλους βραδυκαρδικούς παράγοντες (π.χ. αποκλειστές διαύλων ασβεστίου μη-διυδροπυριδίνης όπως η βεραπαμίλη και η διλτιαζέμη, β-αποκλειστές, κλονιδίνη, γκουανφασίνη, διγοξίνη, μεφλοκίνη, αντιχολινεστεράσες, πιλοκαρπίνη).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συμβουλευονται να αποφεύγουν την εγκυμοσύνη για όσο διάστημα λαμβάνουν θεραπεία με XALKORI.

Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται επαρκείς μέθοδοι αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 90 ημέρες μετά την ολοκλήρωσή της (βλ. παράγραφο 4.5).

Εγκυμοσύνη

Το XALKORI μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβryo όταν χορηγείται σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Δεν διατίθενται δεδομένα από τη χρήση του crizotinib σε έγκυες γυναίκες. Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός αν η κλινική κατάσταση της μητέρας απαιτεί θεραπεία. Οι έγκυες γυναίκες ή ασθενείς που καθίστανται έγκυες ενώ λαμβάνουν crizotinib, ή άρρενες ασθενείς που ενώ λαμβάνουν θεραπεία είναι σύντροφοι εγκύων γυναικών, θα πρέπει να ενημερώνονται για το δυνητικό κίνδυνο για το έμβryo.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό αν το crizotinib και οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω του ενδεχόμενου κινδύνου για το βρέφος, θα πρέπει να συμβουλευονται οι μητέρες να αποφεύγουν το θηλασμό για όσο διάστημα λαμβάνουν θεραπεία με XALKORI (βλ. παράγραφο 5.3).

Γονιμότητα

Βάσει μη κλινικών ευρημάτων ασφαλείας, η γυναικεία και η ανδρική γονιμότητα μπορεί να μειωθούν από τη θεραπεία με XALKORI (βλ. παράγραφο 5.3). Τόσο οι άνδρες όσο και οι γυναίκες θα πρέπει να αναζητήσουν συμβουλές για τη διαφύλαξη της γονιμότητας πριν από τη θεραπεία.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το XALKORI έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο, οι ασθενείς θα πρέπει να είναι προσεκτικοί όταν οδηγούν ή χειρίζονται μηχανές καθώς μπορεί να παρουσιάσουν οπτική διαταραχή, ζάλη ή κόπωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με XALKORI (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Τα δεδομένα που περιγράφονται παρακάτω αντανακλούν την έκθεση στο XALKORI 386 ασθενών με ALK-θετικό NSCLC, με προηγούμενη θεραπευτική αντιμετώπιση, οι οποίοι συμμετείχαν σε 2 κλινικές δοκιμές μονού σκέλους (Μελέτες Α και Β). Αυτοί οι ασθενείς έλαβαν αρχική δόση 250 mg χορηγούμενη από το στόμα δύο φορές την ημέρα, συνεχώς. Συγκριτικά δεδομένα ασφαλείας από τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές δεν είναι ακόμη διαθέσιμα.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Στον Πίνακα 3 παρατίθενται οι συχνότητες εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν συχνά σε ασθενείς που έλαβαν XALKORI. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν Βαθμού 1 ή 2 σε βαρύτητα. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες οποιουδήποτε βαθμού (>20%) και στις δύο μελέτες ήταν οπτική διαταραχή, ναυτία, διάρροια, έμετος, οίδημα, δυσκοιλιότητα και κόπωση. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 ή 4 ($\geq 3\%$) και στις δύο μελέτες ήταν αυξημένη ALT και ουδετεροπενία. Οι δυνητικά σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, πνευμονίτιδα και παράταση του διαστήματος QT, περιγράφονται στην παράγραφο 4.4. Μειώσεις της δόσης που σχετίζονται με ανεπιθύμητες ενέργειες έγιναν στο 6% των ασθενών στη Μελέτη Α και στο 15% των ασθενών στη Μελέτη Β. Η συχνότητα των σχετιζόμενων με τη θεραπεία ανεπιθύμητων ενεργειών που οδήγησαν στην οριστική διακοπή της θεραπείας ήταν 2% στη Μελέτη Α και 4% στη Μελέτη Β.

Σημείωση: Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται χρησιμοποιώντας την ακόλουθη συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 3. Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στις Μελέτες Α^α και Β^α

Ανεπιθύμητη Ενέργεια, n (%)	Συχνότητα ^β	(N=386)	
		Όλοι οι Βαθμοί	Βαθμού 3/4
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			
Ουδετεροπενία	Πολύ συχνές	39 (10)	26 (7)
Λευκοπενία	Συχνές	17 (4)	2 (<1)
Λεμφοπενία	Συχνές	9 (2)	8 (2)
Αναιμία	Συχνές	6 (2)	1 (<1)
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			
Μειωμένη όρεξη	Πολύ συχνές	73 (19)	0 (0)
Υποφωσφαταιμία	Συχνές	10 (3)	6 (2)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			
Νευροπάθεια ^γ	Πολύ συχνές	44 (11)	2 (<1)
Ζάλη	Πολύ συχνές	59 (15)	0 (0)
Δυσγευσία	Πολύ συχνές	51 (13)	0 (0)
Οφθαλμικές διαταραχές			

Οπτική διαταραχή ^γ	Πολύ συχνές	225 (58)	1 (<1)
Καρδιακές διαταραχές Βραδυκαρδία ^γ	Συχνές	14 (4)	0 (0)
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου Πνευμονίτιδα	Συχνές	4 (1)	4 (1) ^δ
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος Έμετος Ναυτία Διάρροια Δυσκοιλιότητα Διαταραχή σχετιζόμενη με τον οισοφάγο ^γ Δυσπεψία	Πολύ συχνές Πολύ συχνές Πολύ συχνές Πολύ συχνές Συχνές Συχνές	157 (41) 208 (54) 160 (42) 111 (29) 24 (6) 19 (5)	3 (<1) 2 (<1) 2 (<1) 0 (0) 0 (0) 0 (0)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού Εξάνθημα	Συχνές	35 (9)	0 (0)
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών Κύστη νεφρού ^ε	Όχι συχνές	2 (<1)	1 (<1)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης Κόπωση ^γ Οίδημα ^γ	Πολύ συχνές Πολύ συχνές	86 (22) 104 (27)	6 (2) 0 (0)
Παρακλινικές εξετάσεις Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη Ηλεκτροκαρδιογράφημα, διάστημα QT παρατεταμένο Ασπартική αμινοτρανσφεράση αυξημένη Αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη	Πολύ συχνές Συχνές Συχνές Συχνές	53 (14) 4 (1) 38 (10) 9 (2)	20 (5) 2 (<1) 7 (2) 0 (0)

^α Στη Μελέτη Α χρησιμοποιήθηκαν τα Κριτήρια Κοινής Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου των ΗΠΑ (NCI CTCAE), έκδοση 3.0 και στη Μελέτη Β χρησιμοποιήθηκαν τα NCI CTCAE, έκδοση 4.0

^β Βάσει της υψηλότερης συχνότητας μεταξύ της Μελέτης Α και της Μελέτης Β

^γ Περιλαμβάνει περιπτώσεις που αναφέρθηκαν εντός των ομαδοποιημένων όρων: οίδημα (οίδημα, οίδημα περιφερικό), διαταραχή σχετιζόμενη με τον οισοφάγο (γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, οδυνοφαγία, άλγος του οισοφάγου, έλκος του οισοφάγου, οισοφαγίτιδα, οισοφαγίτιδα από παλινδρόμηση, δυσφαγία, επιγαστρική δυσφορία), νευροπάθεια (νευραλγία, περιφερική νευροπάθεια, παραισθησία, περιφερική κινητική νευροπάθεια, περιφερική αισθητικοκινητική νευροπάθεια, διαταραχή αισθητικότητας), οπτική διαταραχή (διπλωπία, φωτοψία, όραση θαμπή, οπτική δυσλειτουργία, εξιδρώματα του υαλοειδούς σώματος), βραδυκαρδία (βραδυκαρδία, φλεβοκομβική βραδυκαρδία) και κόπωση (εξασθένιση, κόπωση)

^δ Περιλαμβάνει 1 ανεπιθύμητη ενέργεια Βαθμού 5

^ε Περιλαμβάνει σύνθετες κύστες των νεφρών

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Ηπατοτοξικότητα

Υπήρξε επαγόμενη από φάρμακα ηπατοτοξικότητα με θανατηφόρα έκβαση. Οι περιπτώσεις αυτές έχουν εμφανισθεί σε κλινικές δοκιμές κατά τη διάρκεια της θεραπείας με XALKORI σε λιγότερο από 1% των ασθενών. Έχουν παρατηρηθεί ταυτόχρονες αυξήσεις στην ALT μεγαλύτερες από 3 x ULN και στην ολική χολερυθρίνη μεγαλύτερες από 2 x ULN χωρίς αυξημένη αλκαλική φωσφατάση σε λιγότερο από 1% των ασθενών σε κλινικές δοκιμές. Αυξήσεις σε Βαθμό 3 ή 4 σε αυξημένες τιμές της ALT παρατηρήθηκαν στο 6% των ασθενών στη Μελέτη A και στο 8% των ασθενών στη Μελέτη B. Οι αυξήσεις Βαθμού 3 και 4 ήταν γενικά ασυμπτωματικές και αναστρέψιμες μετά τη διακοπή της δόσης. Οι ασθενείς συνήθως συνέχιζαν τη θεραπεία σε χαμηλότερη δόση χωρίς υποτροπή. Ωστόσο, σε 1 ασθενή από τη Μελέτη A (<1%) και σε 3 ασθενείς από τη Μελέτη B (1%) χρειάστηκε οριστική διακοπή της θεραπείας. Οι αυξήσεις των τρανσαμινασών εμφανίστηκαν γενικά κατά τη διάρκεια των 2 πρώτων μηνών της θεραπείας. Δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται το XALKORI σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3, 4.4). Θα πρέπει να γίνεται παρακολούθηση των εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας συμπεριλαμβανομένων των ALT, AST και ολικής χολερυθρίνης δύο φορές τον μήνα κατά τη διάρκεια των 2 πρώτων μηνών της θεραπείας, στη συνέχεια μια φορά το μήνα και όπως ενδεικνύεται κλινικώς, με πιο συχνές επαναλαμβανόμενες εξετάσεις για αύξηση Βαθμών 2, 3 ή 4. Για τους ασθενείς που αναπτύσσουν αυξήσεις τρανσαμινασών, βλ. παράγραφο 4.2.

Επιδράσεις στην όραση

Οπτική διαταραχή, που περιλαμβάνει διπλωπία, φωτοψία, θαμπή όραση, οπτική δυσλειτουργία και εξιδρώματα του υαλοειδούς σώματος, εμφανίστηκαν σε 76 (61%) ασθενείς στη Μελέτη A και σε 149 (57%) ασθενείς στη Μελέτη B. Το σύμβαμα αυτό αναφέρθηκε ως ήπιο (96%), μέτριο (3%) και σοβαρό (<1%) με διάμεσο χρόνο έως την εμφάνισή του 15 και 6 ημέρες στις Μελέτες A και B, αντίστοιχα. Σε κανέναν από τους ασθενείς που συμμετείχαν στις Μελέτες A και B δεν απαιτήθηκε μείωση της δόσης ή οριστική διακοπή της θεραπείας με cizotinib λόγω οπτικής διαταραχής. Ωστόσο, σε 1 ασθενή στη Μελέτη A και σε 3 ασθενείς στη μελέτη B έγινε προσωρινή διακοπή της θεραπείας. Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο οφθαλμολογικής αξιολόγησης αν η οπτική διαταραχή εμμένει ή επιδεινώνεται σε βαρύτητα (βλ. παράγραφο 4.2).

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Ναυτία, διάρροια, έμετος και δυσκοιλιότητα ήταν οι πιο συχνά αναφερόμενες γαστρεντερικές διαταραχές και ήταν κυρίως βαρύτητας Βαθμού 1. Η υποστηρικτική φροντίδα για τις γαστρεντερικές διαταραχές μπορεί να περιλαμβάνει τη χορήγηση καθιερωμένων αντιεμετικών ή/και αντιδιαρροϊκών ή καθαρτικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Νευροπάθεια όπως ορίζεται στον Πίνακα 3, κυρίως περιφερική νευροπάθεια, εμφανίστηκαν σε 11 (9%) ασθενείς στη Μελέτη A και σε 33 (13%) ασθενείς στη Μελέτη B και ήταν κυρίως βαρύτητας Βαθμού 1. Ζάλη και δυσγευσία αναφέρθηκαν επίσης πολύ συχνά σε αυτές τις μελέτες, αλλά ήταν όλες Βαθμού 1 ή 2 σε βαρύτητα.

Εργαστηριακές ανωμαλίες/εξετάσεις

Αύξηση των τρανσαμινασών

Αυξήσεις σε Βαθμό 3 ή 4 της ALT παρατηρήθηκε στο 6% των ασθενών στη Μελέτη A και στο 8% των ασθενών στη Μελέτη B. Οι αυξήσεις Βαθμού 3 και 4 ήταν σε γενικές γραμμές ασυμπτωματικές και αναστρέψιμες με τη διακοπή της χορήγησης. Συνήθως, η θεραπεία επαναχορηγήθηκε στους ασθενείς σε μειωμένη δόση χωρίς υποτροπή. Ωστόσο, απαιτήθηκε οριστική διακοπή της θεραπείας σε 1 ασθενή από τη Μελέτη A (<1%) και σε 3 ασθενείς της Μελέτης B (1%). Ταυτόχρονες αυξήσεις της ALT >3 x ULN και της ολικής χολερυθρίνης >2 x ULN χωρίς αυξημένη αλκαλική φωσφατάση εντοπίστηκαν σε 1 από τους 375 (<0,5%) ασθενείς με διαθέσιμα εργαστηριακά δεδομένα και στις δύο μελέτες. Θα πρέπει να γίνεται παρακολούθηση των εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας,

συμπεριλαμβανομένων των ALT, AST και ολικής χολερυθρίνης δύο φορές τον μήνα κατά τη διάρκεια των 2 πρώτων μηνών της θεραπείας, στη συνέχεια μια φορά το μήνα σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις, με συχνότερους επαναληπτικούς ελέγχους για τις αυξήσεις Βαθμού 2, 3 ή 4. Για τους ασθενείς που παρουσιάζουν αυξήσεις των τρανσαμινασών, βλ. παράγραφο 4.2.

Αιματολογικές εργαστηριακές ανωμαλίες

Στη Μελέτη A, παρατηρήθηκαν στους ασθενείς μειώσεις των λευκοκυττάρων και των αιμοπεταλίων Βαθμού 3 ή 4 σε συχνότητα <3% έκαστη, καθώς και μειώσεις των ουδετερόφιλων και λεμφοκυττάρων Βαθμού 3 ή 4 σε συχνότητα 10% και 14%, αντίστοιχα. Στη Μελέτη B, παρατηρήθηκαν στους ασθενείς μειώσεις των λευκοκυττάρων Βαθμού 3 ή 4 σε συχνότητα 3%, μειώσεις των ουδετερόφιλων Βαθμού 3 ή 4 σε συχνότητα 9%, μειώσεις των λεμφοκυττάρων Βαθμού 3 ή 4 σε συχνότητα 14% και μειώσεις των αιμοπεταλίων Βαθμού 3 ή 4 σε συχνότητα <1%. Ο πλήρης αιματολογικός έλεγχος συμπεριλαμβανομένων διαφοροποιημένων επιπέδων λευκοκυττάρων πρέπει να παρακολουθείται ανάλογα με τις κλινικές ενδείξεις, με συχνότερους επαναληπτικούς ελέγχους αν εντοπιστούν παθολογικά ευρήματα Βαθμού 3 ή 4 ή αν εμφανιστεί τυρετός ή λοίμωξη. Για τους ασθενείς που αναπτύσσουν αιματολογικές εργαστηριακές ανωμαλίες, βλ. παράγραφο 4.2.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν γνωστές περιπτώσεις υπερδοσολογίας με XALKORI. Η αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με το φαρμακευτικό προϊόν αποτελείται από γενικά υποστηρικτικά μέτρα. Δεν υπάρχει αντίδοτο για το XALKORI.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολέας της πρωτεϊνικής κινάσης, κωδικός ATC: L01XE16.

Μηχανισμός δράσης

Το crizotinib είναι ένας εκλεκτικός μικρομοριακός αναστολέας του υποδοχέα της τυροσινικής κινάσης ALK (RTK) και των ογκογόνων παραλλαγών του (δηλ., προϊόντα σύντηξης του γονιδίου ALK και επιλεγμένες μεταλλάξεις αυτού). Το crizotinib είναι επίσης αναστολέας του υποδοχέα RTK του αυξητικού παράγοντα των ηπατοκυττάρων (HGFR, c-Met). Το crizotinib έδειξε εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση αναστολή της δράσης της κινάσης των γονιδίων ALK και c-Met σε βιοχημικές δοκιμασίες και ανέστειλε τη φωσφορυλίωση και τους τροποποιημένους και εξαρτώμενους από την κινάση φαινότυπους σε κυτταρικές αναλύσεις. Το crizotinib επέδειξε ισχυρή και εκλεκτική ανασταλτική δράση στην ανάπτυξη και προκάλεσε επαγωγή της απόπτωσης σε καρκινικές κυτταρικές σειρές που εξέφραζαν προϊόντα σύντηξης του γονιδίου ALK (συμπεριλαμβανομένων των EML4-ALK και NPM-ALK) ή ενίσχυση των γονιδίων *ALK* ή *MET*. Το crizotinib επέδειξε αντικαρκινική αποτελεσματικότητα, συμπεριλαμβανομένης της έντονης κυτταρομειωτικής αντικαρκινικής δράσης, σε ποντίκια που έφεραν ξενομοσχεύματα όγκων τα οποία εξέφραζαν πρωτεΐνες σύντηξης του γονιδίου ALK. Η αντικαρκινική αποτελεσματικότητα του crizotinib ήταν δόσοεξαρτώμενη και σχετιζόταν με τη φαρμακοδυναμική αναστολή της φωσφορυλίωσης των πρωτεϊνών σύντηξης του ALK (συμπεριλαμβανομένων των EML4-ALK και NPM-ALK) σε όγκους *in vivo*.

Κλινικές μελέτες

Η χρήση της μονοθεραπείας με XALKORI για την αντιμετώπιση του ALK-θετικού προχωρημένου NSCLC ερευνήθηκε σε 2 πολυκεντρικές μελέτες ενός θεραπευτικού σκέλους (Μελέτες A [A8081001] και B [A8081005]). Από τους ασθενείς που εισήχθησαν σε αυτές τις μελέτες, οι ασθενείς που περιγράφονται παρακάτω είχαν λάβει προηγουμένως συστηματική θεραπεία για τοπικά

προχωρημένη ή μεταστατική νόσο. Το κύριο καταληκτικό σημείο αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας και στις δύο μελέτες ήταν το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR), βάσει των Κριτηρίων Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης επί Συμπαγών Όγκων (RECIST). Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν το διάστημα μέχρι την ανταπόκριση του όγκου (TTR), τη διάρκεια ανταπόκρισης (DR), το ποσοστό ελέγχου της νόσου (DCR), την ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση (PFS) και την ολική επιβίωση (OS). Συγκριτικά δεδομένα αποτελεσματικότητας από τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές δεν είναι ακόμη διαθέσιμα.

Οι ασθενείς έλαβαν 250 mg crizotinib από το στόμα δύο φορές την ημέρα. Στον Πίνακα 4 παρουσιάζονται τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου για τις Μελέτες A και B.

Πίνακας 4.+ Δημογραφικά στοιχεία και χαρακτηριστικά της νόσου στις Μελέτες A και B

Χαρακτηριστικά	Μελέτη A N=125	Μελέτη B N=261
Φύλο, n (%)		
Άνδρες	63 (50)	119 (46)
Γυναίκες	62 (50)	142 (54)
Ηλικία (έτη), n (%)		
Διάμεση ηλικία (εύρος)	51 (21-79)	52 (24-82)
<65 ετών	107 (86)	231 (89)
≥65 ετών	18 (14)	30 (11)
Φυλή, n (%)		
Λευκή	76 (61)	152 (58)
Μαύρη	5 (4)	8 (3)
Ασιατική	37 (30)	96 (37)
Άλλη	7 (6)	5 (2)
Κάπνισμα, n (%)		
Δεν έχουν καπνίσει ποτέ	90 (72)	176 (67)
Πρώην καπνιστές	34 (27)	73 (28)
Τρέχοντες καπνιστές	1 (1)	12 (5)
Στάδιο νόσου		
Τοπικά προχωρημένη	7 (6)	21 (8)
Μεταστατική	118 (94)	240 (92)
Ιστολογική ταξινόμηση		
Αδενοκαρκίνωμα	122 (98)	242 (93)
Μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα	1 (1)	4 (2)
Ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα	1 (1)	3 (1)
Αδενοπλακώδες καρκίνωμα	0 (0)	3 (1)
Άλλο	1 (1)	9 (3)
Κατάσταση ικανότητας κατά ECOG (ECOG PS) στην έναρξη, n (%)		
0	40 (32)	67 (26)
1	69 (55)	147 (56)
2 – 3 ^a	16 (13)	47 (18)
Προηγούμενη Ακτινοθεραπεία		
Όχι	51 (41)	107 (41)
Ναι	74 (59)	153 (59)
Μη αναφερόμενη	0 (0)	1 (1)
Προηγούμενη Συστηματική Θεραπεία για Προχωρημένη Νόσο		
Αριθμός Σχημάτων για Προχωρημένη/Μεταστατική Νόσο		
0	0 (0)	0 (0)
1	47 (38)	27 (10)
2	31 (25)	90 (35)

≥3	47 (38)	144 (55)
----	---------	----------

^a Περιλαμβάνει 1 ασθενή με κατάσταση ικανότητας κατά ECOG (ECOG PS) 1 κατά τον προληπτικό έλεγχο, αλλά ήταν 3 κατά την έναρξη.

Στη Μελέτη A, οι ασθενείς με προχωρημένο NSCLC έπρεπε να έχουν ALK-θετικούς όγκους πριν από την εισαγωγή στην κλινική δοκιμή. Ο ALK-θετικός NSCLC ταυτοποιήθηκε χρησιμοποιώντας διάφορες δοκιμασίες τοπικών κλινικών δοκιμών.

Εκατόν είκοσι πέντε ασθενείς με ALK-θετικό προχωρημένο NSCLC που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, εισήχθησαν στη Μελέτη A κατά το χρόνο διακοπής της συλλογής δεδομένων. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 42 εβδομάδες.

Στη Μελέτη B, οι ασθενείς με προχωρημένο NSCLC έπρεπε να έχουν ALK-θετικούς όγκους πριν από την εισαγωγή στην κλινική δοκιμή. Ο ALK-θετικός NSCLC ταυτοποιήθηκε χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία Vysis ALK Break-Apart FISH Probe Kit.

Διακόσιοι εξήντα ένας ασθενείς με ALK-θετικό προχωρημένο NSCLC, που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, από τη Μελέτη B αναλύθηκαν τη χρονική στιγμή της διακοπής της συλλογής δεδομένων. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 25 εβδομάδες.

Στον Πίνακα 5 παρουσιάζονται τα κύρια δεδομένα αποτελεσματικότητας των Μελετών A και B.

Πίνακας 5: Στοιχεία αποτελεσματικότητας σχετικά με τον ALK-θετικό προχωρημένο NSCLC από τις Μελέτες A και B

Παράμετρος Αποτελεσματικότητας	Μελέτη A (N=125)	Μελέτη B (N=261)
Ποσοστό Αντικειμενικής Ανταπόκρισης^a [% (95% CI)]	60% (51%, 69%)	53% (47%, 60%)
Χρόνος μέχρι την Ανταπόκριση του Όγκου [διαμέσος χρόνος (εύρος)]	7,9 εβδομάδες (2,1 εβδομάδες, 39,6 εβδομάδες)	6,1 εβδομάδες (4,9 εβδομάδες, 30,4 εβδομάδες)
Διάρκεια Ανταπόκρισης^b [διαμέσος χρόνος (95% CI)]	48,1 εβδομάδες (35,7 εβδομάδες, 64,1 εβδομάδες)	42,9 εβδομάδες (36,1 εβδομάδες, 49,7 εβδομάδες)
Ποσοστό Ελέγχου της Νόσου ^γ στις 8 εβδομάδες (Μελέτη A) [% (95% CI)] στις 6 εβδομάδες (Μελέτη B) [% (95% CI)]	84% (77%, 90%)	85% (80%, 89%)
Ελεύθερη Προόδου νόσου Επιβίωση^b [διαμέσος χρόνος (95% CI)]	9,2 μήνες (7,3 μήνες, 12,7 μήνες)	8,5 μήνες (6,5 μήνες, 9,9 μήνες)
Διάμεση Συνολική Επιβίωση	Δεν επιτεύχθηκε	Δεν επιτεύχθηκε
Πιθανότητα OS στους 12 μήνες ^β [% (95% CI)]	72% (63%, 80%)	61% (49%, 71%)

^a Τέσσερις ασθενείς δεν ήταν αξιολογήσιμοι για την ανταπόκριση στη Μελέτη A και 6 ασθενείς δεν ήταν αξιολογήσιμοι για την ανταπόκριση στη μελέτη B

^β Υπολογισμένη με τη χρήση της μεθόδου Kaplan-Meier

^γ Αναλογία ασθενών με πλήρη ανταπόκριση, μερική ανταπόκριση ή σταθερή νόσο, όπως ορίζεται από τα κριτήρια RECIST, στις 8 εβδομάδες (Μελέτη A) ή στις 6 εβδομάδες (Μελέτη B)

Ιστολογία μη-αδενοκαρκινώματος

Από τις μελέτες A και B υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες μόνο από 29 αξιολογήσιμους για την ανταπόκριση ασθενείς με NSCLC τύπου μη-αδενοκαρκινώματος. Μερικές ανταποκρίσεις παρατηρήθηκαν σε 10 από αυτούς τους ασθενείς, με ORR 31%, το οποίο ήταν μικρότερο του ORR που αναφέρθηκε στη Μελέτη A (60%) και στη Μελέτη B (53%). Οι συγκρίσεις με το ORR σε αυτή την υποομάδα των ασθενών με NSCLC που έλαβαν την καθιερωμένη χημειοθεραπεία δεν είναι ακόμη διαθέσιμες (βλ παράγραφο 4.4).

Ηλικιωμένοι

Οι κλινικές μελέτες του XALKORI δεν περιλάμβαναν επαρκή αριθμό ασθενών ηλικίας 65 ετών και άνω για να προσδιοριστεί εάν ανταποκρίνονται διαφορετικά από τους νεότερους ασθενείς. Από τους 125 ασθενείς στη Μελέτη A, οι 18 (14%) ήταν ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι. Από τους 261 ασθενείς στη Μελέτη B, οι 30 (11%) ήταν ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι. Κανένας ασθενής στις Μελέτες A ή B δεν ήταν ηλικίας 85 ετών ή μεγαλύτεροι.

Ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις

Είκοσι ασθενείς με ασυμπτωματικές εγκεφαλικές μεταστάσεις οι οποίες δεν είχαν ακτινοβοληθεί εισήχθησαν στη Μελέτη B, 17 από τους οποίους αξιολογήθηκαν τόσο για τις εγκεφαλικές μεταστάσεις όσο και για τη συστηματική ανταπόκριση του όγκου. Οκτώ (47%) από αυτούς τους 17 ασθενείς είχαν ανταποκρίσεις στον εγκέφαλο οι οποίες ταίριαζαν ή υπερέβαιναν των συστηματικών ανταποκρίσεων του όγκου, 2 (25%) από τους οποίους είχαν πλήρη ανταπόκριση στις εγκεφαλικές μεταστάσεις. Εννέα (53%) από αυτούς τους 17 ασθενείς είχαν συστηματικές ανταποκρίσεις του όγκου οι οποίες υπερέβαιναν των ανταποκρίσεων των εγκεφαλικών μεταστάσεων, 8 (89%) από τους οποίους είχαν σταθεροποιημένη νόσο ως προς τις εγκεφαλικές εστίες για τουλάχιστον 3 επαναξιολογήσεις του όγκου.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το XALKORI σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στον NSCLC. Το καρκίνωμα του πνεύμονα περιλαμβάνεται στον κατάλογο των ασθενειών που απαλλάσσονται από την υποχρέωση διεξαγωγής της παιδιατρικής ανάπτυξης εφόσον η συγκεκριμένη ασθένεια κανονικά δεν εμφανίζεται στον παιδιατρικό πληθυσμό (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Έγκριση υπό όρους

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν, συμπεριλαμβανομένων των αποτελεσμάτων μίας συγκριτικής μελέτης σε σχέση με την καθιερωμένη χημειοθεραπεία (πεμετρεξίδη ή ντοσεταξέλη) για την ένδειξη.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τα νέα πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα ενημερώνεται αναλόγως.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης από το στόμα σε κατάσταση νηστείας, το crizotinib απορροφάται με διάμεσο χρόνο για την επίτευξη μέγιστων συγκεντρώσεων μεταξύ 4 έως 6 ωρών. Με χορήγηση δύο φορές ημερησίως, επιτεύχθηκε σταθεροποιημένη κατάσταση μέσα σε διάστημα 15 ημερών. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του crizotinib προσδιορίστηκε στο 43% μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης 250 mg από το στόμα.

Ένα γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά μείωσε την AUC_{inf} και τη C_{max} του crizotinib κατά περίπου 14% όταν χορηγήθηκε εφάπαξ δόση 250 mg σε υγιείς εθελοντές. Το crizotinib μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 2.1).

Κατανομή

Ο γεωμετρικός μέσος όγκος κατανομής (V_{ss}) του crizotinib ήταν 1772 λίτρα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση δόσης 50 mg, υποδηλώνοντας εκτεταμένη κατανομή στους ιστούς από το πλάσμα.

Η πρόσδεση του crizotinib στις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος *in vitro* είναι 91% και είναι ανεξάρτητη της συγκέντρωσης του φαρμακευτικού προϊόντος. *In vitro* μελέτες υποδηλώνουν ότι το crizotinib είναι υποστρώμα της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp).

Βιομετασχηματισμός

In vitro μελέτες έδειξαν ότι τα CYP3A4/5 ήταν τα κύρια ένζυμα που εμπλέκονται στη μεταβολική κάθαρση του crizotinib. Τα κύρια μεταβολικά μονοπάτια στον άνθρωπο ήταν η οξείδωση του πεπεριδινικού δακτυλίου σε λακτάμη του crizotinib και η O-απαλκυλίωση, με επακόλουθη σύζευξη Φάσης 2 των O-απαλκυλιωμένων μεταβολιτών.

In vitro μελέτες σε ηπατικά μικροσώματα ανθρώπου έδειξαν ότι το crizotinib είναι αναστολέας του CYP3A με χρονοεξααρτώμενο τρόπο (βλ. παράγραφο 4.5). *In vitro* μελέτες έδειξαν ότι οι κλινικές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων είναι απίθανο να προκληθούν ως αποτέλεσμα της μεσολαβούμενης από το crizotinib αναστολής του μεταβολισμού των φαρμακευτικών προϊόντων, τα οποία είναι υποστρώματα για τα CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ή CYP2D6.

Μία *in vitro* μελέτη σε ανθρώπινα ηπατοκύτταρα έδειξε ότι οι κλινικές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων είναι απίθανο να προκληθούν ως αποτέλεσμα της μεσολαβούμενης από το crizotinib επαγωγής του μεταβολισμού των φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία είναι υποστρώματα για τα CYP1A2 ή CYP3A. Ωστόσο, η πιθανότητα της μεσολαβούμενης από το crizotinib επαγωγής άλλων ρυθμιζομένων από τον πρεγνάνιο X υποδοχέα (PXR-pregnane X receptor) ενζύμων (π.χ., CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, UGT1A1), δε μπορεί να αποκλειστεί (βλ. παράγραφο 4.5).

Αποβολή

Μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσεων crizotinib σε ασθενείς, ο φαινομενικός τελικός χρόνος ημίσειας ζωής του crizotinib στο πλάσμα ήταν 42 ώρες.

Μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης ραδιοεπισημασμένου crizotinib 250 mg σε υγιή άτομα, το 63% και το 22% της χορηγηθείσας δόσης ανακτήθηκε στα κόπρανα και στα ούρα, αντίστοιχα. Το αμετάβλητο crizotinib αποτελούσε περίπου το 53% και 2,3% της χορηγηθείσας δόσης στα κόπρανα και στα ούρα, αντίστοιχα.

Συγχορήγηση με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα των μεταφορέων

Το crizotinib είναι αναστολέας της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) *in vitro*. Συνεπώς, το crizotinib ενδέχεται να έχει τη δυνατότητα να αυξάνει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα της P-gp (βλ. παράγραφο 4.5).

In vitro, το crizotinib σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις, δεν ανέστειλε τις ανθρώπινες μεταφορικές πρωτεΐνες ηπατικής πρόσληψης, OATP1B1 ή OATP1B3. Συνεπώς, δεν υπάρχει πιθανότητα να προκληθούν κλινικές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα ως αποτέλεσμα της μεσολαβούμενης από το crizotinib αναστολής της ηπατικής πρόσληψης των φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα αυτών των μεταφορέων.

Φαρμακοκινητική σε ειδικές ομάδες ασθενών

Ηπατική ανεπάρκεια

Το crizotinib δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Από τις κλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν αποκλείστηκαν οι ασθενείς με ALT ή AST >2,5 x ULN ή, αν οφειλόταν σε υποκείμενη κακοήθεια, >5,0 x ULN ή με ολική χολερυθρίνη >1,5 x ULN (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική ανεπάρκεια

Δε συστήνεται καμία προσαρμογή της εναρκτήριας δόσης για τους ασθενείς με ήπια (κάθαρση κρεατινίνης [CLCr] 60 έως 90 mL/λεπτό) και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CLCr 30 έως 60 mL/λεπτό). Οι συγκεντρώσεις σε σταθεροποιημένη κατάσταση ύφεσης σε αυτές τις δύο ομάδες ήταν παρόμοιες με τις συγκεντρώσεις σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (CLCr μεγαλύτερη από 90 mL/λεπτό) στις Μελέτες Α και Β. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή και τελικού σταδίου νεφρική νόσο. Επομένως, δε θα μπορούσε να γίνει καμία επίσημη σύσταση δοσολογίας (βλ. παράγραφο 4.2).

Εθνικότητα

Μετά από χορήγηση 250 mg δύο φορές την ημέρα, η C_{max} και η AUC_t του crizotinib σε σταθερή κατάσταση σε Ασιάτες ασθενείς ήταν 1,57-(90% CI: 1,16-2,13) και 1,50-(90% CI: 1,10-2,04) φορές υψηλότερες από τις αντίστοιχες τιμές που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς που δεν ήταν Ασιάτες, αντίστοιχα.

Γηριατρική

Είναι διαθέσιμα περιορισμένα δεδομένα σε αυτή την υποομάδα ασθενών (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4, 5.1). Η επίδραση της ηλικίας στη φαρμακοκινητική του crizotinib δεν έχει επίσημα αξιολογηθεί.

Ηλεκτροφυσιολογία της καρδιάς

Η δυνατότητα του crizotinib να παρατείνει το διάστημα QT αξιολογήθηκε σε όλους τους ασθενείς που έλαβαν crizotinib 250 mg δύο φορές την ημέρα. Διαδοχικά ΗΚΓ εις τριπλούν συλλέχθηκαν μετά από εφάπαξ δόση και σε σταθερή κατάσταση για την εκτίμηση της επίδρασης του crizotinib στα διαστήματα QT. Τέσσερις στους 382 ασθενείς (1,0%) βρέθηκαν να έχουν διάστημα QTcF (διορθωμένο QT κατά μέθοδο Fridericia) \geq 500 msec και 15 στους 364 ασθενείς (4,1%) παρουσίασαν αύξηση από το αρχικό QTcF \geq 60 msec, η οποία διαπιστώθηκε με αυτοματοποιημένη εκτίμηση του ΗΚΓ που έγινε με τη βοήθεια μηχανημάτων. Μία κεντρική ανάλυση τάσεων των δεδομένων αναφορικά με το διάστημα QTcF έδειξε ότι το υψηλότερο ανώτατο όριο των αμφίπλευρων CI 90% για το διάστημα QTcF ήταν <15 msec στα προκαθορισμένα από το πρωτόκολλο χρονικά σημεία. Μία φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική ανάλυση έδειξε την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ της συγκέντρωσης του crizotinib στο πλάσμα και του διαστήματος QTc (βλ. παράγραφο 4.4).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μελέτες τοξικότητας, επαναλαμβανόμενων δόσεων διάρκειας μέχρι και 3 μήνες σε αρουραίους και σκύλους, οι κύριες επιδράσεις στα όργανα στόχους σχετίζονταν με το γαστρεντερικό (έμετος, κοπρανώδεις μεταβολές, συμφόρηση), αιμοποιητικό (υποκυτταροβρίθεια του μυελού των οστών), καρδιαγγειακό (μικτός αποκλειστής διαύλων ιόντων, μειωμένος καρδιακός ρυθμός και πίεση αίματος, αυξημένα διαστήματα LVEDP, QRS και PR και μειωμένη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου), ή αναπαραγωγικό σύστημα (εκφύλιση των σπερματοκυττάρων των όρχεων στο στάδιο της παχυταινίας, μονοκυτταρική νέκρωση των ωοθυλακίων). Τα επίπεδα στα οποία δεν παρατηρείται καμία δυσμενής επίδραση (NOAEL-No Observed Adverse Effect Levels) για τα ευρήματα αυτά ήταν είτε υποθεραπευτικά ή 5 φορές υψηλότερα από την κλινική έκθεση του ανθρώπου βάσει της AUC. Άλλα ευρήματα περιλάμβαναν μία επίδραση στο ήπαρ (αύξηση των τρανσαμινασών του ήπατος) και στη λειτουργία του αμφιβληστροειδούς και πιθανότητα φωσφολιπίδωσης σε πολλαπλά όργανα χωρίς συνακόλουθες τοξικότητες.

Το crizotinib δεν ήταν μεταλλαξιογόνο *in vitro* στο βακτηριακό έλεγχο αντίστροφης μεταλλαγής (δοκιμασία κατά Ames). Το crizotinib ήταν ανευπλοειδογόνο σε μία *in vitro* δοκιμή μικροπυρήνων σε κύτταρα από ωοθήκη του θηλαστικού κινέζικου κρινητού και σε μία *in vitro* δοκιμασία χρωμοσωμικών παρεκκλίσεων σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα. Στα ανθρώπινα λεμφοκύτταρα βρέθηκαν μικρές αυξήσεις των δομικών χρωμοσωμικών παρεκκλίσεων σε κυτταροτοξικές συγκεντρώσεις. Το NOAEL για ανευπλοειδία ήταν περίπου 4 φορές υψηλότερο από την κλινική έκθεση του ανθρώπου βάσει της AUC.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες καρκινογένεσης με το crizotinib.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες με το crizotinib σε ζώα για την εκτίμηση της επίδρασης στη γονιμότητα. Ωστόσο, σύμφωνα με τα ευρήματα μελετών τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους, το crizotinib θεωρείται ότι έχει τη δυνατότητα να επηρεάσει την αναπαραγωγική λειτουργία και τη γονιμότητα στον άνθρωπο. Τα ευρήματα που παρατηρήθηκαν στο ανδρικό αναπαραγωγικό σύστημα περιλάμβαναν εκφύλιση των σπερματοκυττάρων των όρχεων στο στάδιο της παχυταινίας σε αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκαν ≥ 50 mg/kg/ημέρα για 28 ημέρες (περίπου διπλάσια από την κλινική έκθεση του ανθρώπου βάσει της AUC). Τα ευρήματα που παρατηρήθηκαν στο γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα περιελάμβαναν μονοκυτταρική νέκρωση των ωοθυλακίων των αρουραίων στους οποίους χορηγήθηκαν 500 mg/kg ημερησίως για 3 ημέρες.

Το crizotinib δε βρέθηκε να είναι τερατογόνο σε εγκύους αρουραίους ή κουνέλια. Σε αρουραίους, η απώλεια μετά την εμφύτευση αυξήθηκε σε δόσεις ≥ 50 mg/kg/ημέρα (περίπου 0,8 φορές της AUC στη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση) και τα μειωμένα σωματικά βάρη των εμβρύων θεωρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε αρουραίους και κουνέλια στα 200 και 60 mg/kg/ημέρα, αντίστοιχα (περίπου διπλάσια από την κλινική έκθεση του ανθρώπου βάσει της AUC).

Παρατηρήθηκε μειωμένος σχηματισμός οστού στα αναπτυσσόμενα μακριά οστά ανώριμων αρουραίων κατά τη χορήγηση 150 mg/kg /ημέρα μετά από εφάπαξ ημερήσια χορήγηση για 28 ημέρες (περίπου 7-πλάσια από την κλινική έκθεση για τον άνθρωπο βάσει της AUC). Άλλες τοξικότητες που παρουσιάζουν ενδιαφέρον σε παιδιατρικούς ασθενείς δεν έχουν εκτιμηθεί σε νεαρά ζώα.

Τα αποτελέσματα μιας *in vitro* μελέτης φωτοτοξικότητας έδειξαν ότι το crizotinib ενδέχεται να έχει φωτοτοξικό δυναμικό.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου

Οξείδιο του πυριτίου, κολλοειδές άνυδρο
Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική
Όξινο φωσφορικό ασβέστιο, άνυδρο
Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο (Τύπου Α)
Μαγνήσιο στεατικό

Περίβλημα καψακίου

Ζελατίνη
Διοξείδιο τιτανίου (E171)
Οξείδιο σιδήρου ερυθρό (E172)

Μελάνι εκτύπωσης

Κόμμεα λάκκας
Προπυλενογλυκόλη
Υδροξείδιο καλίου
Μαύρο οξείδιο σιδήρου (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλες πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας (HDPE) με πώμα πολυπροπυλενίου που περιέχουν 60 σκληρά καψάκια .

Κυψέλες από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) με φύλλο στο πίσω μέρος που περιέχουν 10 σκληρά καψάκια.

Κάθε κουτί περιέχει 60 σκληρά καψάκια

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Π

- A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΙ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παραγωγών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Γερμανία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Σύστημα Φαρμακοεπαγρύπνησης

Ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας πρέπει να διασφαλίσει ότι το σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.1 της άδειας κυκλοφορίας έχει εγκατασταθεί και λειτουργεί πριν και κατά τη διάρκεια κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος στην αγορά.

Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο Σχέδιο Φαρμακοεπαγρύπνησης έτσι όπως συμφωνήθηκε στο ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ όπως συμφωνήθηκαν από την Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP).

Σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή της CHMP για τα Συστήματα Διαχείρισης Κινδύνου για φαρμακευτικά προϊόντα ανθρώπινης χρήσης, το επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατίθεται ταυτόχρονα με την επόμενη Έκθεση Περιοδικής Παρακολούθησης Ασφάλειας (ΕΠΠΑ).

Επιπρόσθετα, ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- όταν λαμβάνονται νέες πληροφορίες που μπορεί να έχουν επίδραση στην τρέχουσα Προδιαγραφή Ασφάλειας, στο Σχέδιο Φαρμακοεπαγρύπνησης ή στις δραστηριότητες ελαχιστοποίησης κινδύνου,
- εντός 60 ημερών από την λήψη ενός σημαντικού ορόσημου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου),
- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

• ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ

Πριν από την κυκλοφορία του προϊόντος σε κάθε Κράτος Μέλος, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα συμφωνήσει με τις εθνικές αρμόδιες αρχές το περιεχόμενο και δομή του εκπαιδευτικού υλικού. Η τελική διατύπωση που θα χρησιμοποιηθεί στο εκπαιδευτικό υλικό θα πρέπει να είναι σύμφωνη με τις εγκεκριμένες πληροφορίες του προϊόντος.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα πρέπει να διασφαλίσει ότι, από την έναρξη της κυκλοφορίας και μετά, θα παρέχεται σε όλους τους Επαγγελματίες του Τομέα Υγειονομικής Περίθαλψης που ενδέχεται να χρησιμοποιήσουν και/ή να συνταγογραφήσουν το XALKORI, ένα εκπαιδευτικό πακέτο.

Το εκπαιδευτικό πακέτο θα πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα:

1. Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και Φύλλο Οδηγιών Χρήσης
2. Εκπαιδευτικό υλικό για τους Επαγγελματίες Υγείας
3. Φυλλάδιο ασθενούς που θα περιλαμβάνει μία Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς (κείμενο όπως θα έχει συμφωνηθεί από την CHMP).

Το εκπαιδευτικό υλικό για τους Επαγγελματίες Υγείας θα πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

1. Το XALKORI παρατείνει το διάστημα QTc το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο για κοιλιακές ταχυαρρυθμίες (π.χ. κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου) ή αιφνίδιο θάνατο.
2. Ο κίνδυνος παράτασης του διαστήματος QTc μπορεί να αυξηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αντιαρρυθμικά και σε ασθενείς με σχετική προϋπάρχουσα καρδιακή νόσο, βραδυκαρδία, ή ηλεκτρολυτικές διαταραχές (π.χ. λόγω διάρροιας ή εμετού).
3. Το XALKORI θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς:
 - α. Με ιστορικό ή προδιάθεση για παράταση του διαστήματος QTc
 - β. Οι οποίοι λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT
4. Κατά τη χρήση του XALKORI σε αυτούς τους ασθενείς, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η ανάγκη περιοδικής παρακολούθησης μέσω ηλεκτροκαρδιογραφημάτων και μέτρησης των ηλεκτρολυτών.
5. Ασθενείς οι οποίοι αναπτύσσουν παράταση του διαστήματος QTc βαθμού 3 θα πρέπει να διακόψουν τη λήψη XALKORI μέχρι επαναφοράς σε Βαθμού ≤ 1 , στη συνέχεια επαναχορήγηση στα 200 mg δύο φορές ημερησίως.
6. Ασθενείς οι οποίοι αναπτύσσουν παράταση του διαστήματος QTc βαθμού 4 θα πρέπει να διακόψουν οριστικά τη λήψη XALKORI.
7. Το XALKORI μπορεί να προκαλέσει οπτικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένων διπλωπίας, φωτοφίας, θαμπής όρασης, οπτικής δυσλειτουργίας και εξιδρωμάτων του υαλοειδούς σώματος.
8. Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο οφθαλμολογικής αξιολόγησης αν η οπτική διαταραχή εμμένει ή επιδεινώνεται σε βαρύτητα.
9. Η ταυτόχρονη χρήση του XALKORI με ισχυρούς αναστολείς/επαγωγείς του CYP3A4 και υποστρώματα του CYP3A4 με στενό θεραπευτικό δείκτη θα πρέπει να αποφεύγεται.
10. Η ανάγκη να συμβουλευθούν τους ασθενείς σχετικά με τον κίνδυνο παράτασης του διαστήματος QTc και των οπτικών διαταραχών και να τους ενημερώνουν για τα πιθανά συμπτώματα και σημεία καθώς και για τις ενέργειες που πρέπει να λάβουν.
11. Ο ρόλος και η χρήση της Κάρτας Προειδοποίησης Ασθενούς.

• ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια άδεια κυκλοφορίας με έγκριση υπό όρους και σύμφωνα με το άρθρο 14 (7) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου τα ακόλουθα μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Ο ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλει την αναφορά κλινικής μελέτης για τη μελέτη A8081007, που αναμένεται εντός του Q1 2013. Η αναφορά της κλινικής μελέτης θα πρέπει επίσης να περιλαμβάνει μία λεπτομερή ανάλυση των αποτελεσμάτων για τις θεραπείες που δόθηκαν μετά την πρόοδο της νόσου στη Μελέτη 1007 καθώς επίσης και στοιχεία αποτελεσματικότητας και αρχικές τιμές σύμφωνα με τη φυλή (Καυκάσια/Ασιατική) ανά σκέλος θεραπειών.	1ο τρίμηνο του 2013

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Ο ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλει ενημερωμένα στοιχεία ασφάλειας (Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και θάνατοι) και αποτελεσματικότητας (PFS, OS) και για τις δύο μελέτες 1001 και 1005. Ο ΚΑΚ θα πρέπει να συγκρίνει και να εξηγήσει πιθανές διαφορές στην OS για το crizotinib στις 3 μελέτες (1001, 1005 και 1007).	1ο τρίμηνο του 2013
Ο ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλει την επισκόπηση της ασφάλειας των κυριότερων (σοβαρών) ηπατικών διαταραχών από όλες τις διαθέσιμες βασικές μελέτες του crizotinib (συμπεριλαμβανομένων των 1001, 1005 και 1007).	1ο τρίμηνο του 2013

- **ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΓΙΑ ΤΗ ΛΗΨΗ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Ο ΚΑΚ, προκειμένου να εξετάσει το ερώτημα της συγκριτικής σχέσης οφέλους/κινδύνου (crizotinib έναντι χημειοθεραπείας) σε ασθενείς με ALK- θετικό NSCLC και ιστολογικό τύπο μη αδενοκαρκινώματος, θα πρέπει να διαθέσει επιπρόσθετα δεδομένα/αναλύσεις, συμπεριλαμβανομένων στοιχείων σύγκρισης από τη συγκριτική μελέτη (A8081007) προκειμένου να εξετάσει τη σχέση οφέλους/κινδύνου του crizotinib (PFS/OS/ORR/ασφάλεια) έναντι της χημειοθεραπείας σε ασθενείς με ALK θετικό NSCLC σε σχέση με τον ιστολογικό τύπο (αδενοκαρκίνωμα έναντι άλλου).	1ο τρίμηνο του 2013

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ΧΑΛΚΟΡΙ 200 mg σκληρά καψάκια
Crizotinib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 200 mg crizotinib

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

60 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/0/00/000/000

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ<, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ>

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

XALKORI 200 mg

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΤΟ BLISTER**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ΧΑΛΚΟΡΙ 200 mg σκληρά καψάκια
Crizotinib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 200 mg crizotinib

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

60 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/0/00/000/000

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ<, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ>

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

XALKORI 200 mg

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

BLISTER

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ΧΑΛΚΟΡΙ 200 mg σκληρά καψάκια
Crizotinib

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Ltd (ως λογότυπο του Κατόχου αδείας Κυκλοφορίας)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ<, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ>

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ΧΑΛΚΟΡΙ 250 mg σκληρά καψάκια
Crizotinib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 250 mg crizotinib

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

60 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/0/00/000/000

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ<, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ>

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

XALKORI 250 mg

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΤΟ BLISTER**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ΧΑΛΚΟΡΙ 250 mg σκληρά καψάκια
Crizotinib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 250 mg crizotinib

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

60 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/0/00/000/000

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ<, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ>

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

XALKORI 250 mg

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

BLISTER

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ΧΑΛΚΟΡΙ 250 mg σκληρά καψάκια
Crizotinib

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Ltd (ως λογότυπο του Κατόχου αδείας Κυκλοφορίας)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ<, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ>

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Β. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

XALKORI 200 mg σκληρά καψάκια

XALKORI 250 mg σκληρά καψάκια

Crizotinib

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το XALKORI και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το XALKORI
3. Πώς να πάρετε το XALKORI
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το XALKORI
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το XALKORI και ποια είναι η χρήση του

Το XALKORI είναι ένα αντικαρκινικό φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία crizotinib το οποίο χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με έναν τύπο καρκίνου του πνεύμονα με την ονομασία μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα που παρουσιάζεται με μία συγκεκριμένη αναδιάταξη ή ανωμαλία ενός γονιδίου που ονομάζεται κινάση του αναπλαστικού λεμφώματος (ALK-Anaplastic Lymphoma Kinase).

Το XALKORI μπορεί να σας χορηγηθεί εάν η ασθένειά σας βρίσκεται σε προχωρημένο στάδιο και η προηγούμενη θεραπεία δεν έχει βοηθήσει να σταματήσει η εξέλιξη της ασθένειάς σας.

Το XALKORI μπορεί να επιβραδύνει ή να διακόψει την ανάπτυξη του καρκίνου του πνεύμονα. Μπορεί να βοηθήσει να συρρικνωθούν οι όγκοι.

Αν έχετε απορίες σχετικά με τον τρόπο δράσης του XALKORI ή το λόγο για τον οποίο σας χορηγήθηκε αυτό το φάρμακο, ρωτήστε το γιατρό σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το XALKORI

Μην πάρετε το XALKORI

- Σε περίπτωση αλλεργίας στο crizotinib ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6), μην πάρετε αυτό το φάρμακο.
- Σε περίπτωση σοβαρής ηπατικής νόσου.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας προτού πάρετε το XALKORI:

- Αν είχατε ποτέ ήπια ή μέτρια ηπατική νόσο.

Σε περίπτωση που είχατε ποτέ άλλα πνευμονολογικά προβλήματα. Ορισμένα πνευμονολογικά προβλήματα μπορεί να επιδεινωθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με XALKORI, καθώς το XALKORI μπορεί να προκαλέσει φλεγμονή των πνευμόνων κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Τα συμπτώματα μπορεί να είναι παρόμοια με αυτά του καρκίνου του πνεύμονα. Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας αν παρουσιάσετε νέα συμπτώματα ή επιδείνωση των συμπτωμάτων, συμπεριλαμβανομένης της δυσκολίας στην αναπνοή ή δύσπνοιας, βήχα με ή χωρίς βλέννη ή πυρετό.

- Αν σας έχουν πει ποτέ, μετά από ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ), ότι παρουσιάζετε μία διαταραχή του καρδιακού ρυθμού που είναι γνωστή ως «παρατεταμένο διάστημα QT».
- Αν έχετε οπτικές διαταραχές (να βλέπετε λάμπεις φωτός, θαμπή όραση και διπλωπία (διπλά))
- Αν έχετε λάβει πρόσφατα θεραπεία με οποιοδήποτε από τα φάρμακα που παρατίθενται στην παράγραφο **Άλλα φάρμακα και XALKORI**.

Οι περισσότερες από τις διαθέσιμες πληροφορίες διατίθενται σε ασθενείς με μερικούς συγκεκριμένους ιστολογικούς τύπους ALK- θετικού NSCLC (αδενοκαρκίνωμα) και περιορισμένα στοιχεία διατίθενται για τους άλλους ιστολογικούς τύπους.

Παιδιά και έφηβοι

Η θεραπεία παιδιών και εφήβων με αυτό το φάρμακο δε συστήνεται. Η ένδειξη δεν αφορά παιδιά και εφήβους.

Άλλα φάρμακα και XALKORI

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, ακόμα και φυτικά φάρμακα και φάρμακα που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

Συγκεκριμένα, τα ακόλουθα φάρμακα μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το XALKORI:

- Κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, τρολεανδομυκίνη, αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων.
- Κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη, χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων.
- Αταζαναβίρη, ινδιναβίρη, νελφίναβίρη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη, χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης/AIDS.

Τα ακόλουθα φάρμακα μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα του XALKORI:

- Φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη ή φαινοβαρβιτάλη, αντιεπιληπτικά που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία επιληπτικών κρίσεων ή σπασμών.
- Ριφαμπουτίνη, ριφαμικίνη, χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της φυματίωσης.
- St. John's Wort (*Hypericum perforatum*), ένα φυτικό προϊόν που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης.

Το XALKORI μπορεί να αυξήσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τα ακόλουθα φάρμακα:

- Αλφαιντανίλη και άλλα βραχυπρόθεσμης δράσης οπιούχα όπως φαιντανύλη (παυσίπονα που χρησιμοποιούνται για χειρουργικές επεμβάσεις).
- Κινιδίνη, διγοξίνη, δισοπυραμίδη, αμιοδαρόνη, σοταλόλη, δοφετιλίδη, ιβουτιλίδη, βεραπαμίλη, διλτιαζέμη, χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία καρδιακών προβλημάτων.
- Πιμοζίδη, χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ψυχικών ασθενειών.
- Σιζαπρίδη, χρησιμοποιείται για τη θεραπεία στομαχικών προβλημάτων.
- Κυκλοσπορίνη, σιρόλιμους και τακρόλιμους, χρησιμοποιούνται σε μεταμοσχευμένους ασθενείς.

- Αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας (π.χ. εργοταμίνη, διυδροεργοταμίνη), χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ημικρανίας.
- Δαβιγατράνη, αντιπηκτικό που χρησιμοποιείται για την επιβράδυνση της πήξης του αίματος.
- Κολχικίνη, χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της αρθρίτιδας.
- Πραβαστατίνη, χρησιμοποιείται για τη μείωση των επιπέδων χοληστερόλης.
- Κλονιδίνη, γκουανφασίνη, χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υπέρτασης.
- Μεφλοκίνη, χρησιμοποιείται για την πρόληψη της ελονοσίας.
- Πιλοκαρπίνη, χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του γλαυκώματος (μία σοβαρή διαταραχή των οφθαλμών).
- Αντιχολινεστεράσες, χρησιμοποιούνται για την αποκατάσταση της λειτουργίας των μυών.
- Αντιψυχωσικά, χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ψυχικών ασθενειών.
- Μοξιφλοξασίνη, χρησιμοποιείται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων.
- Μεθαδόνη, χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του πόνου και για τη θεραπεία της εξάρτησης από οπιοειδή.

Αυτά τα φάρμακα θα πρέπει να αποφεύγονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με XALKORI.

Από του στόματος αντισυλληπτικά

Αν λαμβάνετε XALKORI ενώ παράλληλα χρησιμοποιείτε από του στόματος αντισυλληπτικά, τα από του στόματος αντισυλληπτικά μπορεί να είναι αναποτελεσματικά.

Το XALKORI με τροφές και ποτά

Μπορείτε να πάρετε το XALKORI με ή χωρίς φαγητό. Ωστόσο, θα πρέπει να αποφεύγετε να πίνετε χυμό γκρέιπφρουτ ή να τρώτε γκρέιπφρουτ κατά τη διάρκεια της θεραπείας με XALKORI, καθώς μπορεί να μεταβάλουν την ποσότητα του XALKORI στον οργανισμό σας.

Κύηση και θηλασμός

Αν είστε έγκυος, ενδέχεται να μείνετε έγκυος ή θηλάζετε, επικοινωνήστε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

Συνιστάται στις γυναίκες να αποφύγουν να μείνουν έγκυες και στους άνδρες να μην κάνουν παιδιά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με XALKORI επειδή το XALKORI θα μπορούσε να βλάψει το έμβρυο. Αν υπάρχει η παραμικρή πιθανότητα μια γυναίκα που θα λάβει αυτό το φάρμακο να μείνει έγκυος ή ένας άνδρας που θα λάβει αυτό το φάρμακο να κάνει παιδί, τότε πρέπει να χρησιμοποιείται επαρκής αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 90 ημέρες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας καθώς τα από του στόματος αντισυλληπτικά μπορεί να είναι αναποτελεσματικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με XALKORI.

Μη θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με XALKORI. Το XALKORI θα μπορούσε να βλάψει ένα θηλάζον βρέφος.

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Θα πρέπει να προσέξετε ιδιαίτερα κατά την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανών καθώς οι ασθενείς που λαμβάνουν XALKORI μπορεί να παρουσιάσουν οπτικές διαταραχές, ζάλη και κούραση.

3. Πώς να πάρετε το XALKORI

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

- Η συνιστώμενη δόση είναι ένα καψάκιο των 250 mg χορηγούμενο από το στόμα δύο φορές ημερησίως (συνολική ποσότητα 500 mg).
- Να παίρνετε ένα καψάκιο μια φορά το πρωί και μία φορά το βράδυ.
- Να παίρνετε τα καψάκια περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα.
- Μπορείτε να παίρνετε τα καψάκια με ή χωρίς φαγητό αποφεύγοντας πάντα το γκρέιπφρουτ.
- Καταπίνετε τα καψάκια ολόκληρα και χωρίς να τα θρυμματίζετε, να τα διαλύετε ή να τα ανοίγετε.

Αν χρειαστεί, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να μειώσει τη δόση στα 200 mg χορηγούμενα από το στόμα δύο φορές ημερησίως (συνολική ποσότητα 400 mg) και αν χρειαστεί περαιτέρω μείωση της δόσης, ενδέχεται να τη μειώσει στα 250 mg χορηγούμενα από το στόμα μία φορά ημερησίως.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση XALKORI από την κανονική

Αν λάβετε κατά λάθος περισσότερα καψάκια, επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Μπορεί να χρειαστείτε ιατρική παρακολούθηση.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το XALKORI

Το τι θα πρέπει να κάνετε εάν ξεχάσετε να πάρετε ένα καψάκιο εξαρτάται από το πόση ώρα μεσολαβεί μέχρι την επόμενη δόση σας.

- Αν μεσολαβούν **6 ή περισσότερες ώρες** μέχρι την επόμενη δόση σας, πάρτε το καψάκιο που ξεχάσατε αμέσως μόλις το θυμηθείτε.

Στη συνέχεια, πάρτε το επόμενο καψάκιο τη συνηθισμένη ώρα.

- Αν μεσολαβούν **λιγότερες από 6 ώρες** μέχρι την επόμενη δόση σας, παραλείψτε το καψάκιο που ξεχάσατε.

Στη συνέχεια, πάρτε το επόμενο καψάκιο τη συνηθισμένη ώρα.

Ενημερώστε το γιατρό σας σχετικά με τη δόση που ξεχάσατε στην επόμενη επίσκεψή σας.

Μην πάρετε διπλή δόση (δύο καψάκια ταυτόχρονα) για να αναπληρώσετε το καψάκιο που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το XALKORI

Είναι σημαντικό να παίρνετε το XALKORI κάθε μέρα, για όσο χρονικό διάστημα σας το συνταγογραφεί ο γιατρός σας. Αν δεν μπορείτε να πάρετε το φάρμακο σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας ή αισθάνεστε ότι δεν το χρειάζεστε πλέον, επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό, ή τον/την νοσοκόμο/α σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Μερικές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές. Θα πρέπει να επικοινωνήσετε με το γιατρό σας αμέσως εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. επίσης παράγραφο 2 «Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το XALKORI»):

- Μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία
Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας αν αισθάνεστε πιο κουρασμένοι από ότι συνήθως, αν κίτρινισει το δέρμα και το άσπρο των ματιών σας, αν σκουραίνουν τα ούρα σας ή γίνονται

καφέ (απόχρωση τσαγιού), αν έχετε ναυτία, εμετό, ή μειωμένη όρεξη, αν έχετε πόνο στη δεξιά πλευρά του στομάχου σας, εάν έχετε φαγούρα, ή αν εμφανίζετε μώλωπες πιο εύκολα απ' ότι συνήθως. Ο γιατρός σας μπορεί να σας υποβάλει σε αιματολογικές εξετάσεις για τον έλεγχο της ηπατικής σας λειτουργίας και αν τα αποτελέσματα δεν είναι φυσιολογικά, μπορεί να αποφασίσει να μειώσει τη δόση του XALKORI ή να διακόψει τη θεραπεία σας.

- Φλεγμονή του πνεύμονα
Ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως εάν εμφανίσετε δυσκολία στην αναπνοή, ειδικά αν σχετίζεται με βήχα ή πυρετό.
- Ελαφρά ζάλη, λιποθυμία ή δυσφορία στο στήθος
Ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως εάν παρατηρήσετε τα συμπτώματα αυτά, τα οποία μπορεί να είναι σημεία αλλαγών στην ηλεκτρική δραστηριότητα (εμφανίζεται σε ηλεκτροκαρδιογράφημα) ή ανωμαλίες του καρδιακού ρυθμού. Ο γιατρός σας μπορεί να κάνει ηλεκτροκαρδιογραφήματα για να ελέγξει ότι δεν υπάρχουν προβλήματα με την καρδιά σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με XALKORI.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες του XALKORI μπορεί να περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ασθενείς)

- Ανωμαλίες στις αιματολογικές εξετάσεις ήπατος.
- Οπτικές διαταραχές (να βλέπετε λάμψεις φωτός, θαμπή όραση ή διπλωπία (διπλά), που συχνά ξεκινούν λίγο μετά την έναρξη της θεραπείας με XALKORI).
- Νευροπάθεια (αίσθημα μουδιάσματος ή μυρμηκίασης στις αρθρώσεις, στα άκρα ή στους μύες)
- Ζάλη
- Κούραση
- Οίδημα (υπερβολική συγκέντρωση υγρού στους σωματικούς ιστούς που προκαλεί πρήξιμο των χεριών και των ποδιών)
- Στομαχικές διαταραχές συμπεριλαμβανομένης της ναυτίας, του εμετού, της διάρροιας, της δυσκοιλιότητας και των διαταραχών του οισοφάγου (φάρυγγα)
- Μειωμένη όρεξη
- Αλλοίωση της αίσθησης της γεύσης
- Δερματικό εξάνθημα

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν 1 έως 10 στους 100 ασθενείς)

- Μείωση του αριθμού των ερυθροκυττάρων (αναιμία), των λευκοκυττάρων (που είναι σημαντικά για την καταπολέμηση των λοιμώξεων) και των αιμοπεταλίων (που είναι σημαντικά για την πήξη του αίματος)
- Δυσπνεία
- Μειωμένος καρδιακός ρυθμός

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν 1 έως 10 στους 1.000 ασθενείς)

- Κλειστοί θύλακες υγρού εντός των νεφρών (σύνθετες νεφρικές κύστεις).

5. Πώς να φυλάσσεται το XALKORI

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης (ΛΗΞΗ) που αναφέρεται στη φιάλη ή στην κυψέλη και το κουτί. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.
- Να μη χρησιμοποιούνται οι συσκευασίες που παρουσιάζουν οποιαδήποτε φθορά ή οι οποίες φαίνεται να έχουν ανοιχθεί.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το XALKORI

- Η δραστική ουσία στο XALKORI είναι το crizotinib. Τα καψάκια XALKORI διατίθενται σε διάφορες περιεκτικότητες.
XALKORI 200 mg: κάθε καψάκιο περιέχει 200 mg crizotinib
XALKORI 250 mg: κάθε καψάκιο περιέχει 250 mg crizotinib
- Τα άλλα συστατικά είναι:
Περιεχόμενο καψακίου: οξείδιο του πυριτίου κολλοειδές άνυδρο, κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, όξινο φωσφορικό ασβέστιο άνυδρο, άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατριούχο (Τύπου Α), μαγνήσιο στεατικό.
Περίβλημα καψακίου: ζελατίνη, διοξείδιο τιτανίου (E171) και οξείδιο σιδήρου ερυθρό (E172).
Μελάνι εκτύπωσης: κόμμεα λάκκας, προπυλενογλυκόλη, υδροξείδιο καλίου και μαύρο οξείδιο σιδήρου (E172).

Εμφάνιση του XALKORI και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το XALKORI 200 mg κυκλοφορεί σε μορφή σκληρών καψακίων ζελατίνης με ροζ κάλυμμα και λευκό κύριο μέρος και τυπωμένη με μαύρο μελάνι την ένδειξη «Pfizer» στο κάλυμμα και «CRZ 200» στο κύριο μέρος του καψακίου.

Το XALKORI 250 mg κυκλοφορεί σε μορφή σκληρών καψακίων ζελατίνης με ροζ κάλυμμα και κύριο μέρος και τυπωμένη με μαύρο μελάνι την ένδειξη «Pfizer» στο κάλυμμα και «CRZ 250» στο κύριο μέρος του καψακίου.

Διατίθεται σε συσκευασίες κυψέλης των 60 σκληρών καψακίων και σε πλαστικές φιάλες των 60 σκληρών καψακίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Ηνωμένο Βασίλειο

Παραγωγός

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1

79090 Freiburg
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

Belgique/België/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel. +356 21220174

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel.: +372 6 405 328

Österreich

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

Ελλάδα

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

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

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

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

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

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

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
+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 Italia S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

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

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

Sverige
Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550-52000

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel.: + 371 670 35 775

United Kingdom

Pfizer Limited

Tel: +44 (0) 1304 616161

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje

Tel.: + 370 52 51 4000

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με την διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τα νέα πληροφοριακά στοιχεία για το φάρμακο αυτό και θα ενημερώνει το παρόν Φύλλο Οδηγιών Χρήσης αναλόγως.

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV

**ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ
ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΖΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

Πορίσματα που παρουσιάστηκαν από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων σχετικά με:

- **Άδεια κυκλοφορίας υπό όρους**

Η CHMP, έχοντας εξετάσει την αίτηση, έκρινε ότι η σχέση οφέλους- κινδύνου συνηγορεί υπέρ της εισήγησης για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας υπό όρους όπως εξηγείται περαιτέρω στην Ευρωπαϊκή Δημόσια Έκθεση Αξιολόγησης.