

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

XALKORI 200 mg capsule rigide

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni capsula rigida contiene 200 mg di crizotinib.

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Capsule rigide.

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

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

XALKORI è indicato per il trattamento di pazienti adulti pretrattati per carcinoma polmonare non a piccole cellule (*Non-small Cell Lung Cancer*, NSCLC) positivo per ALK (chinasi del linfoma anaplastico) in stadio avanzato.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

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

#### Test per l'ALK

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

La valutazione del NSCLC ALK positivo deve essere effettuata presso laboratori che abbiano dimostrato di avere un'adeguata esperienza nell'uso della specifica tecnologia utilizzata.

#### Posologia

Lo schema di dosaggio raccomandato per XALKORI è di 250 mg due volte al giorno (500 mg/die) in somministrazione continua. Il trattamento deve essere proseguito fino alla progressione della malattia o a comparsa di tossicità inaccettabile. Si può considerare la possibilità di proseguire il trattamento in seguito a progressione obiettiva della malattia in pazienti selezionati, su base individuale, ma non è stato dimostrato alcun beneficio aggiuntivo.

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

#### Aggiustamenti della dose

In base alla sicurezza e alla tollerabilità individuali il trattamento può essere sospeso e/o la dose ridotta. Se è necessaria una riduzione di dosaggio, la dose di XALKORI deve essere ridotta a 200 mg due volte al giorno. Se è necessaria un'ulteriore riduzione del dosaggio, la dose deve essere modificata a 250 mg una volta al giorno in base alla sicurezza e tollerabilità individuali. Le Tabelle 1 e 2 riportano le indicazioni per la riduzione della dose per tossicità ematologiche e non ematologiche.

**Tabella 1. Modifica della dose di XALKORI – Tossicità ematologiche<sup>a</sup>**

Grado CTCAE <sup>b</sup>	Trattamento con XALKORI
Grado 3	Sospendere finché il paziente non è tornato ad un Grado $\leq 2$ , poi riprendere allo stesso schema posologico
Grado 4	Sospendere finché il paziente non è tornato ad un Grado $\leq 2$ , poi riprendere alla dose di 200 mg due volte al giorno <sup>c</sup>

<sup>a</sup>Eccetto linfopenia

<sup>b</sup>National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria per gli eventi avversi

<sup>c</sup>In caso di ricomparsa della tossicità, il trattamento deve essere sospeso finché il paziente non è tornato ad un Grado  $\leq 2$ , poi deve essere ripreso alla dose di 250 mg una volta al giorno. XALKORI deve essere interrotto definitivamente in caso di ulteriore ricomparsa di tossicità di Grado 4.

**Tabella 2. Modifica della dose di XALKORI – Tossicità non ematologiche**

Grado CTCAE <sup>a</sup>	Trattamento con XALKORI
Aumento dei livelli di ALT (alanina aminotransferasi) o di AST (aspartato aminotransferasi) di Grado 3 o 4 con livelli di bilirubina totale di Grado $\leq 1$	Sospendere finché il paziente non è tornato ad un Grado $\leq 1$ o al valore basale, poi riprendere alla dose di 200 mg due volte al giorno <sup>b</sup>
Aumento dei livelli di ALT or AST di Grado 2, 3 o 4 con aumento concomitante dei livelli di bilirubina totale di Grado 2, 3 o 4 (in assenza di colestasi o emolisi)	Interrompere definitivamente il trattamento
Polmonite di qualsiasi grado <sup>c</sup>	Interrompere definitivamente il trattamento
Prolungamento dell'intervallo QTc di Grado 3	Sospendere finché il paziente non è tornato ad un Grado $\leq 1$ , poi riprendere alla dose di 200 mg due volte al giorno <sup>b</sup>
Prolungamento dell'intervallo QTc di Grado 4	Interrompere definitivamente il trattamento

<sup>a</sup>National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria per gli eventi avversi

<sup>b</sup>In caso di ricomparsa della tossicità, il trattamento deve essere sospeso finché il paziente non è tornato ad un Grado  $\leq 1$ , poi deve essere ripreso alla dose di 250 mg una volta al giorno. XALKORI deve essere interrotto definitivamente in caso di ulteriore ricomparsa di tossicità di Grado 3 o 4.

<sup>c</sup>Non attribuibile a progressione del NSCLC, altra malattia polmonare, infezione o effetto delle radiazioni. XALKORI deve essere sospeso se si sospetta polmonite e deve essere interrotto definitivamente se viene diagnosticata polmonite correlata al trattamento.

#### *Compromissione epatica*

XALKORI non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica. Negli studi clinici effettuati sono stati esclusi i pazienti che presentavano valori di AST o ALT  $> 2,5$  volte il limite superiore della norma (ULN) oppure, se causata da neoplasia di fondo,  $> 5$  volte l'ULN oppure che presentavano un valore di bilirubina totale  $> 1,5$  volte l'ULN. Il trattamento con XALKORI deve essere usato con cautela in pazienti con compromissione epatica lieve e moderata (vedere Tabella 2 e paragrafo 4.8). XALKORI non deve essere usato in pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafo 4.3).

#### *Compromissione renale*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose iniziale in pazienti con compromissione renale da lieve (clearance della creatinina [CLcr] da 60 a 90 ml/min) a moderata (CLcr da 30 a 60 ml/min). Allo steady-state, le concentrazioni di valle in questi due gruppi di pazienti sono state analoghe a quelle dei pazienti con funzione renale normale (CLcr superiore a 90 ml/min) negli Studi A e B. Non sono disponibili dati relativi a pazienti con malattia renale grave e allo stadio terminale (vedere paragrafo 5.2). Pertanto, non è possibile fornire raccomandazioni formali sul dosaggio.

#### *Anziani*

Negli studi clinici con XALKORI non è stato incluso un numero sufficiente di pazienti di età  $\geq 65$  anni per stabilire se tali pazienti rispondono in modo diverso rispetto ai pazienti più giovani. Dei 125 pazienti dello Studio A, 18 (14%) avevano un'età  $\geq 65$  anni. Dei 261 pazienti dello Studio B, 30 (11%) avevano un'età  $\geq 65$  anni (vedere paragrafo 5.2). Poiché i dati disponibili per questo sottogruppo di pazienti sono limitati, non è possibile fornire raccomandazioni formali sul dosaggio finché non saranno disponibili dati aggiuntivi.

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di XALKORI nei bambini non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

Le capsule devono essere deglutite intere preferibilmente con acqua e non devono essere rotte, sciolte o aperte. Possono essere assunte con o senza cibo. L'assunzione di pompelmo e succo di pompelmo deve essere evitata in quanto può determinare un aumento della concentrazione plasmatica di crizotinib. Anche l'erba di San Giovanni deve essere evitata in quanto può determinare una riduzione della concentrazione plasmatica di crizotinib (vedere paragrafo 4.5).

### **4.3 Controindicazioni**

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

Compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### Epatotossicità

Si sono verificati alcuni casi di epatotossicità indotta dal farmaco con esito fatale. Tali casi sono stati segnalati durante gli studi clinici in meno dell'1% dei pazienti in trattamento con XALKORI. Negli studi clinici sono stati osservati aumenti concomitanti di ALT superiori a 3 volte l'ULN e di bilirubina totale superiori a 2 volte l'ULN, in assenza di aumento di fosfatasi alcalina, in meno dell'1% dei pazienti. Sono stati osservati aumenti dei livelli di ALT fino al Grado 3 o 4 nel 6% dei pazienti dello Studio A e nell'8% dei pazienti dello Studio B. Gli aumenti di Grado 3 e 4 sono stati generalmente asintomatici e reversibili in seguito alla sospensione del trattamento. I pazienti in genere hanno ripreso il trattamento ad una dose inferiore senza la ricomparsa di tossicità; tuttavia, è stata necessaria l'interruzione definitiva del trattamento in 1 paziente dello Studio A (<1%) e in 3 pazienti dello Studio B (1%). Gli aumenti delle transaminasi in genere si sono verificati entro i primi 2 mesi di trattamento. XALKORI non deve essere usato in pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.8). I parametri di funzionalità epatica, tra cui i livelli di ALT, AST e bilirubina totale, devono essere monitorati due volte al mese durante i primi 2 mesi di trattamento, successivamente una volta al mese e come clinicamente indicato, con test più frequenti per rilevare eventuali aumenti di Grado 2, 3 o 4. Per i pazienti che sviluppano aumenti delle transaminasi, vedere paragrafo 4.2.

## Polmonite

Negli studi clinici XALKORI è stato associato a polmonite correlata al trattamento di intensità grave, pericolosa per la vita del paziente o fatale con una frequenza di 4 pazienti su 386 (1%) negli Studi A e B. Tutti questi casi si sono verificati entro 2 mesi dall'inizio del trattamento. I pazienti devono essere monitorati per eventuali sintomi polmonari indicativi di polmonite. Il trattamento con XALKORI deve essere sospeso se si sospetta polmonite. Si devono escludere altre cause di polmonite e si deve interrompere definitivamente XALKORI nei pazienti con diagnosi di polmonite correlata al trattamento (vedere paragrafo 4.2).

## Prolungamento dell'intervallo QT

È stato osservato prolungamento dell'intervallo QTc, che potrebbe comportare un rischio maggiore di tachiaritmie ventricolari (p. es. torsioni di punta) o morte improvvisa. Il rischio di un prolungamento dell'intervallo QTc può essere maggiore nei pazienti in terapia concomitante con antiaritmici e nei pazienti con rilevante cardiopatia pre-esistente, bradicardia o disturbi degli elettroliti (p.es. secondari a diarrea o vomito). XALKORI deve essere somministrato con cautela in pazienti con storia o predisposizione di prolungamento dell'intervallo QTc, oppure che sono in trattamento con medicinali noti per prolungare l'intervallo QT. In caso di somministrazione di XALKORI in questi pazienti, si deve prendere in considerazione il monitoraggio periodico con elettrocardiogramma ed elettroliti. Per i pazienti che sviluppano prolungamento dell'intervallo QTc, vedere paragrafo 4.2.

## Effetti visivi

Si sono manifestati disturbi visivi nei pazienti dello Studio A e dello Studio B. Se il disturbo visivo persiste o peggiora in intensità, si deve prendere in considerazione una visita oculistica (vedere paragrafo 4.8).

## Interazioni farmacologiche

L'uso concomitante di crizotinib con inibitori/induttori potenti del CYP3A4 e con i substrati del CYP3A4 che hanno indici terapeutici ristretti deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5).

## Anziani

Le informazioni relative ai pazienti di età  $\geq 65$  anni sono limitate e non sono disponibili informazioni relative ai pazienti di età superiore agli 85 anni.

## Istologia non-adenocarcinoma

Sono disponibili limitate informazioni nei pazienti con NSCLC ALK positivo, ad istologia non-adenocarcinoma. Il beneficio clinico in questo sottogruppo può essere inferiore, e bisogna tenerne conto prima di prendere decisioni sui trattamenti individuali (vedere paragrafo 5.1).

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

### Interazioni farmacocinetiche

#### Agenti che potrebbero aumentare le concentrazioni plasmatiche di crizotinib

La co-somministrazione di crizotinib con inibitori potenti del CYP3A può determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di crizotinib. La co-somministrazione di una singola dose da 150 mg per via orale di crizotinib e ketoconazolo (200 mg due volte al giorno), un potente inibitore del CYP3A, ha determinato aumenti dell'esposizione sistemica di crizotinib, con valori di  $AUC_{inf}$  e  $C_{max}$  di crizotinib che sono stati rispettivamente di circa 3,2 e 1,4 volte superiori a quelli osservati quando crizotinib è stato somministrato da solo.

L'uso concomitante di inibitori potenti del CYP3A (alcuni inibitori della proteasi quali atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, e alcuni antimicotici azolici quali itraconazolo, ketoconazolo e voriconazolo, alcuni macrolidi quali claritromicina, telitromicina e troleandomicina) deve essere evitato. Anche il pompelmo e il succo di pompelmo possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di crizotinib e devono quindi essere evitati (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Inoltre, non è stato stabilito l'effetto degli inibitori del CYP3A sull'esposizione a crizotinib allo steady-state.

#### Agenti che potrebbero ridurre le concentrazioni plasmatiche di crizotinib

La co-somministrazione di una dose singola di 250 mg di crizotinib e rifampicina (600 mg/die), un potente induttore del CYP3A4, ha determinato riduzioni dell'82% e del 69% rispettivamente nell' $AUC_{inf}$  e nella  $C_{max}$  di crizotinib, rispetto a quando crizotinib è stato somministrato da solo. La co-somministrazione di crizotinib con potenti induttori del CYP3A può ridurre le concentrazioni plasmatiche di crizotinib. L'uso concomitante di induttori potenti del CYP3A, tra cui, ma non solo, carbamazepina, fenobarbitale, fenitoina, rifabutina, rifampicina ed erba di San Giovanni deve essere evitato (vedere paragrafo 4.4). Inoltre, non è stato stabilito l'effetto degli induttori del CYP3A sull'esposizione a crizotinib allo steady-state.

#### Agenti le cui concentrazioni plasmatiche potrebbero essere alterate da crizotinib

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

Da uno studio *in vitro* sugli epatociti umani è emerso che crizotinib potrebbe indurre gli enzimi regolati dal PXR (*pregnane X receptor*) (tra i quali CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, UGT1A1, ad eccezione del CYP3A4). Crizotinib deve quindi essere somministrato con cautela in associazione a medicinali che sono metabolizzati prevalentemente da questi enzimi. È importante inoltre notare che in caso di co-somministrazione, l'efficacia dei contraccettivi orali potrebbe essere alterata.

L'effetto inibitorio di crizotinib sugli enzimi UGT, in particolare sull'UGT1A1, non è stato stabilito. Bisogna pertanto procedere con cautela nell'uso concomitante di crizotinib con i substrati degli enzimi UGT, quali paracetamolo, morfina o irinotecan.

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

#### Interazioni farmacodinamiche

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

Nel corso degli studi clinici è stata segnalata bradicardia; pertanto, si deve usare crizotinib con cautela a causa del rischio di eccessiva bradicardia in caso di co-somministrazione con altri agenti che inducono bradicardia (p.es. bloccanti dei canali del calcio non diidropiridinici come verapamil e

diltiazem, beta-bloccanti, clonidina, guanfacina, digossina, meflochina, anticolinesterasici, pilocarpina).

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Contracezione negli uomini e nelle donne

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

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

##### Gravidanza

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

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

##### Allattamento

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

##### Fertilità

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

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

XALKORI influisce in lieve misura sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, è necessaria cautela quando si guidano veicoli o si usano macchinari in quanto potrebbero manifestarsi disturbi visivi, capogiri o affaticamento durante il trattamento con XALKORI (vedere paragrafo 4.8).

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

I dati di seguito riportati si riferiscono all'esposizione a XALKORI di 386 pazienti pretrattati per NSCLC positivo per ALK, che hanno partecipato a 2 studi clinici in braccio singolo (Studi A e B). Questi pazienti hanno ricevuto una dose orale iniziale di 250 mg due volte al giorno con somministrazione continua. I dati di sicurezza comparativi risultanti dagli studi clinici randomizzati non sono ancora disponibili.

##### Tabella delle reazioni avverse

Nella Tabella 3 è riportata l'incidenza delle reazioni avverse segnalate con maggior frequenza in

pazienti che hanno assunto XALKORI. La maggior parte delle reazioni avverse sono state di Grado 1 o 2 di severità. Le reazioni avverse più frequenti di qualsiasi grado (>20%) nei due studi sono stati disturbi visivi, nausea, diarrea, vomito, edema, stipsi e affaticamento. Le reazioni avverse più frequenti di Grado 3 o 4 ( $\geq 3\%$ ) in entrambi gli studi sono state aumento dei livelli di ALT e neutropenia. Nel paragrafo 4.4 sono descritte le reazioni avverse potenzialmente gravi di polmonite e prolungamento dell'intervallo QT. Si sono verificate riduzioni della dose associate ad eventi avversi nel 6% dei pazienti dello Studio A e nel 15% dei pazienti dello Studio B. I tassi di eventi avversi correlati al trattamento che hanno determinato interruzione definitiva del trattamento sono stati il 2% nello Studio A e il 4% nello Studio B.

Nota: Le frequenze sono definite come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1.000$ ), molto raro ( $<1/10.000$ ). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

**Tabella 3. Reazioni avverse segnalate negli Studi A<sup>a</sup> e B<sup>a</sup>**

Reazioni avverse, n (%)	Frequenza <sup>b</sup>	(N=386)	
		Tutti i gradi	Grado 3/4
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>			
Neutropenia	Molto comune	39 (10)	26 (7)
Leucopenia	Comune	17 (4)	2 (<1)
Linfopenia	Comune	9 (2)	8 (2)
Anemia	Comune	6 (2)	1 (<1)
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>			
Riduzione dell'appetito	Molto comune	73 (19)	0 (0)
Ipofosfatemia	Comune	10 (3)	6 (2)
<b>Patologie del sistema nervoso</b>			
Neuropatia <sup>c</sup>	Molto comune	44 (11)	2 (<1)
Capogiri	Molto comune	59 (15)	0 (0)
Disgeusia	Molto comune	51 (13)	0 (0)
<b>Patologie dell'occhio</b>			
Disturbi visivi <sup>c</sup>	Molto comune	225 (58)	1 (<1)
<b>Patologie cardiache</b>			
Bradycardia <sup>c</sup>	Comune	14 (4)	0 (0)
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>			
Polmonite	Comune	4 (1)	4 (1) <sup>d</sup>
<b>Patologie gastrointestinali</b>			
Vomito	Molto comune	157 (41)	3 (<1)
Nausea	Molto comune	208 (54)	2 (<1)
Diarrea	Molto comune	160 (42)	2 (<1)
Stipsi	Molto comune	111 (29)	0 (0)
Disturbi esofagei <sup>c</sup>	Comune	24 (6)	0 (0)
Dispepsia	Comune	19 (5)	0 (0)
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>			
Rash	Comune	35 (9)	0 (0)
<b>Patologie renali e urinarie</b>			
Cisti renale <sup>c</sup>	Non comune	2 (<1)	1 (<1)
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>			
Affaticamento <sup>c</sup>	Molto comune	86 (22)	6 (2)
Edema <sup>c</sup>	Molto comune	104 (27)	0 (0)
<b>Esami diagnostici</b>			
Aumento della alanina amino-transferasi	Molto comune	53 (14)	20 (5)
Prolungamento dell'intervallo QT all'elettrocardiogramma	Comune	4 (1)	2 (<1)



Aumento della aspartato amino-transferasi	Comune	38 (10)	7 (2)
Aumento della fosfatasi alcalina ematica	Comune	9 (2)	0 (0)

<sup>a</sup> Nello Studio A sono stati usati *National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* versione 3.0 e per lo Studio B i NCI CTCAE versione 4.0

<sup>b</sup> In base alla frequenza più elevata negli Studi A e B

<sup>c</sup> Inclusi casi riportati e raggruppati sotto i seguenti termini: edema (edema, edema periferico), disturbi esofagei (malattia da reflusso gastroesofageo, odinofagia, dolore esofageo, ulcera esofagea, esofagite, esofagite da reflusso, disfagia, fastidio a livello epigastrico), neuropatia (nevralgia, neuropatia periferica, parestesia, neuropatia motoria periferica, neuropatia sensorio-motoria periferica, disturbi sensoriali), disturbi visivi (diplopia, fotopsia, visione offuscata, compromissione visiva, mosche volanti), bradicardia (bradicardia, bradicardia sinusale) e affaticamento (astenia, affaticamento)

<sup>d</sup> Incluso 1 evento di Grado 5

<sup>e</sup> Inclusive cisti renali complesse

## Descrizione di reazioni avverse selezionate

### Epatotossicità

Si sono verificati casi di epatotossicità indotta dal farmaco con esito fatale. Tali casi sono stati segnalati durante gli studi clinici in meno dell'1% dei pazienti in trattamento con XALKORI. Negli studi clinici sono stati osservati aumenti concomitanti di ALT superiori a 3 volte l'ULN e di bilirubina totale superiori a 2 volte l'ULN, in assenza di aumento di fosfatasi alcalina, in meno dell'1% dei pazienti. Sono stati osservati aumenti dei livelli di ALT fino al Grado 3 o 4 nel 6% dei pazienti dello Studio A e nell'8% dei pazienti dello Studio B. Gli aumenti di Grado 3 e 4 sono stati generalmente asintomatici e reversibili in seguito alla sospensione del trattamento. I pazienti in genere hanno ripreso il trattamento ad una dose inferiore senza la ricomparsa di tossicità; tuttavia, è stata necessaria l'interruzione definitiva del trattamento in 1 paziente dello Studio A (<1%) e in 3 pazienti dello Studio B (1%). Gli aumenti delle transaminasi in genere si sono verificati entro i primi 2 mesi di trattamento. XALKORI non deve essere usato in pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4). I parametri di funzionalità epatica, tra cui i livelli di ALT, AST e bilirubina totale, devono essere monitorati due volte al mese durante i primi 2 mesi di trattamento, successivamente una volta al mese e come clinicamente indicato, con test più frequenti per rilevare eventuali aumenti di Grado 2, 3 o 4. Per i pazienti che sviluppano aumenti delle transaminasi, vedere paragrafo 4.2.

### Effetti visivi

Si sono verificati disturbi visivi tra i quali diplopia, fotopsia, visione offuscata, compromissione visiva e mosche volanti in 76 (61%) pazienti dello Studio A e in 149 (57%) pazienti dello Studio B. Tali eventi sono stati segnalati come lievi (96%), moderati (3%) e gravi (<1%) con un tempo mediano di insorgenza pari a 15 e 6 giorni rispettivamente nello Studio A e nello Studio B. Nessuno dei pazienti degli Studi A e B ha richiesto riduzione della dose né interruzione definitiva del trattamento con crizotinib a causa di disturbi visivi; tuttavia, 1 paziente dello Studio A e 3 pazienti dello Studio B hanno sospeso temporaneamente il trattamento. Se il disturbo visivo persiste o peggiora in intensità, si deve prendere in considerazione una visita oculistica (vedere paragrafo 4.2).

### Effetti gastrointestinali

Nausea, diarrea, vomito e stipsi sono stati gli eventi gastrointestinali segnalati più frequentemente e sono stati principalmente di Grado 1 di severità. Tra gli interventi di supporto per gli eventi gastrointestinali si può ricorrere a medicinali antiemetici e/o antidiarroici o lassativi abituali.

### Effetti sul sistema nervoso

È stata segnalata neuropatia come definita nella Tabella 3, soprattutto neuropatia periferica, in 11 (9%) pazienti dello Studio A e in 33 (13%) pazienti dello Studio B, principalmente di Grado 1 di severità. In questi studi, sono stati segnalati molto spesso anche capogiri e disgeusia, ma tutti i casi sono stati di Grado 1 o 2 di severità.

## Alterazioni degli esami/parametri di laboratorio

### *Aumento delle transaminasi*

Sono stati osservati aumenti dei livelli di ALT fino al Grado 3 o 4 nel 6% dei pazienti dello Studio A e nell'8% dei pazienti dello Studio B. Gli aumenti di Grado 3 e 4 sono stati generalmente asintomatici e reversibili in seguito alla sospensione del trattamento. I pazienti in genere hanno ripreso il trattamento ad una dose inferiore senza la ricomparsa di tossicità; tuttavia, è stata necessaria l'interruzione definitiva del trattamento in 1 paziente dello Studio A (<1%) e in 3 pazienti dello Studio B (1%). In questi due studi clinici sono stati osservati aumenti concomitanti di ALT superiori a 3 volte l'ULN e di bilirubina totale superiori a 2 volte l'ULN, in assenza di aumento di fosfatasi alcalina, in 1 dei 375 (<0,5%) pazienti per i quali erano disponibili dati di laboratorio. I parametri di funzionalità epatica, tra cui i livelli di ALT, AST e bilirubina totale, devono essere monitorati due volte al mese durante i primi 2 mesi di trattamento, successivamente una volta al mese e come clinicamente indicato, con test più frequenti per rilevare eventuali aumenti di Grado 2, 3 o 4. Per i pazienti che sviluppano aumenti delle transaminasi, vedere paragrafo 4.2.

### *Alterazioni ematologiche degli esami di laboratorio*

Nello Studio A, nei pazienti trattati sono state osservate riduzioni di leucociti e piastrine di Grado 3 o 4 con una frequenza <3% e riduzioni di neutrofili e linfociti di Grado 3 o 4 con una frequenza rispettivamente del 10% e del 14%. Nello Studio B, nei pazienti trattati sono state osservate riduzioni dei leucociti di Grado 3 o 4 con una frequenza del 3%, riduzioni dei neutrofili al Grado 3 o 4 con una frequenza del 9%, riduzioni dei linfociti di Grado 3 o 4 con una frequenza del 14% e riduzione delle piastrine di Grado 3 o 4 con una frequenza <1%. La conta ematica completa, con conta differenziale dei globuli bianchi, deve essere monitorata come clinicamente indicato, e i test devono essere anche più frequenti se si osservano alterazioni di Grado 3 o 4 oppure se si manifestano febbre o infezioni. Per i pazienti che sviluppano alterazioni ematologiche degli esami di laboratorio, vedere paragrafo 4.2.

## **4.9 Sovradosaggio**

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

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici, inibitori delle protein-chinasi; codice ATC: L01XE16.

#### Meccanismo d'azione

Crizotinib è una piccola molecola che inibisce selettivamente il recettore tirosin-chinasi (RTK) di ALK e delle sue varianti oncogeniche (p. es. prodotti di fusione di ALK e mutazioni selezionate di ALK). Crizotinib è anche un inibitore del recettore tirosin-chinasi di *Hepatocyte Growth Factor Receptor* (HGFR, c-Met). Crizotinib ha dimostrato un'inibizione concentrazione-dipendente dell'attività chinasi di ALK e c-Met nei saggi biochimici e ha inibito la fosforilazione e modulato i fenotipi chinasi-dipendenti nei saggi condotti su cellule. Crizotinib ha dimostrato un'attività inibitoria potente e selettiva sulla crescita e ha indotto apoptosi nelle linee cellulari tumorali che mostravano prodotti di fusione di ALK (tra i quali EML4-ALK e NPM-ALK) o che mostravano amplificazione dei geni *ALK* o *MET*. Crizotinib ha dimostrato un'efficacia antitumorale, inclusa una marcata attività antitumorale citoriduttiva, nei topi xeno-trapiantati con tumori che esprimevano proteine di fusione ALK. L'efficacia antitumorale di crizotinib è stata dose-dipendente e correlata all'inibizione

farmacodinamica della fosforilazione delle proteine di fusione di ALK (tra le quali EML4-ALK e NPM-ALK) nei tumori *in vivo*.

### Studi clinici

L'impiego di XALKORI in monoterapia nel trattamento di NSCLC in stadio avanzato ALK-positivo è stato valutato in 2 studi multicentrici in braccio singolo (Studio A [A8081001] e Studio B [A8081005]). Dei pazienti arruolati in questi studi, quelli di seguito descritti avevano precedentemente assunto terapia sistemica per malattia localmente avanzata o metastatica. L'*endpoint* primario di efficacia in entrambi gli studi era il tasso di risposta obiettiva (*Objective Response Rate*, ORR) secondo i criteri RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*). Gli *endpoints* secondari includevano il tempo di risposta del tumore (*Time to Tumour Response*, TTR), la durata della risposta (*Duration of Response*, DR), il tasso di controllo della malattia (*Disease Control Rate*, DCR), la sopravvivenza libera da progressione (*Progression-Free Survival*, PFS) e la sopravvivenza globale (*Overall Survival*, OS). I dati di sicurezza comparativi risultanti dagli studi clinici randomizzati non sono ancora disponibili.

I pazienti hanno ricevuto 250 mg di crizotinib per via orale due volte al giorno. Nella Tabella 4 sono riportate le caratteristiche socio-demografiche e della malattia relative agli Studi A e B.

**Tabella 4. Caratteristiche socio-demografiche e della malattia relative agli Studi A e B**

<b>Caratteristiche</b>	<b>Studio A N=125</b>	<b>Studio B N=261</b>
Sesso, n (%)		
Maschile	63 (50)	119 (46)
Femminile	62 (50)	142 (54)
Età (anni), n (%)		
Mediana ( <i>range</i> )	51 (21-79)	52 (24-82)
<65 anni	107 (86)	231 (89)
≥65 anni	18 (14)	30 (11)
Etnia, n (%)		
Bianca	76 (61)	152 (58)
Nera	5 (4)	8 (3)
Asiatica	37 (30)	96 (37)
Altro	7 (6)	5 (2)
Stato di fumatore, n (%)		
Non fumatore	90 (72)	176 (67)
Ex fumatore	34 (27)	73 (28)
Fumatore	1 (1)	12 (5)
Stadio della malattia		
Localmente avanzato	7 (6)	21 (8)
Metastatico	118 (94)	240 (92)
Classificazione istologica		
Adenocarcinoma	122 (98)	242 (93)
Carcinoma a grandi cellule	1 (1)	4 (2)
Carcinoma a cellule squamose	1 (1)	3 (1)
Carcinoma adenosquamoso	0 (0)	3 (1)
Altro	1 (1)	9 (3)
ECOG PS al basale, n (%)		
0	40 (32)	67 (26)
1	69 (55)	147 (56)
2 – 3 <sup>a</sup>	16 (13)	47 (18)
Precedente radioterapia		
No	51 (41)	107 (41)
Sì	74 (59)	153 (59)
Non riportato	0 (0)	1 (1)

Precedente terapia sistemica per malattia in stadio avanzato		
Numero di terapie per malattia avanzata/metastatica		
0	0 (0)	0 (0)
1	47 (38)	27 (10)
2	31 (25)	90 (35)
≥3	47 (38)	144 (55)

<sup>a</sup>Include 1 paziente con ECOG PS di 1 allo *screening* che era 3 al basale

Nello Studio A, i pazienti con NSCLC in stadio avanzato dovevano avere tumori ALK-positivi prima di entrare nello studio clinico. La presenza di NSCLC ALK-positivo veniva determinata mediante diversi test effettuati localmente nell'ambito dello studio clinico.

Alla data di *cutoff*, nello Studio A erano stati arruolati 125 pazienti pretrattati con NSCLC in stadio avanzato, ALK-positivo. La durata mediana del trattamento è stata di 42 settimane.

Nello Studio B, i pazienti con NSCLC in stadio avanzato dovevano avere tumori ALK-positivi prima di entrare nello studio clinico. La presenza di NSCLC ALK-positivo veniva determinata mediante il test Vysis ALK Break-Apart FISH Probe Kit.

Alla data di *cutoff*, nello Studio B erano stati analizzati 261 pazienti pretrattati con NSCLC in stadio avanzato, ALK-positivo. La durata mediana del trattamento è stata di 25 settimane.

Nella Tabella 5 sono riportati i principali dati di efficacia degli Studi A e B.

**Tabella 5: Risultati di efficacia su NSCLC in stadio avanzato, ALK-positivo degli Studi A e B**

Parametro di efficacia	Studio A (N=125)	Studio B (N=261)
<b>Tasso di risposta obiettiva<sup>a</sup> [% (IC 95%)]</b>	<b>60% (51%, 69%)</b>	<b>53% (47%, 60%)</b>
Tempo di risposta del tumore [mediana ( <i>range</i> )]	7,9 settimane (2,1 settimane; 39,6 settimane)	6,1 settimane (4,9 settimane; 30,4 settimane)
<b>Durata della risposta<sup>b</sup> [mediana (IC 95%)]</b>	<b>48,1 settimane (35,7 settimane; 64,1 settimane)</b>	<b>42,9 settimane (36,1 settimane; 49,7 settimane)</b>
Tasso di controllo della malattia <sup>c</sup> a 8 settimane (Studio A) [% (IC 95%)]; a 6 settimane (Studio B) [% (IC 95%)]	84% (77%, 90%)	85% (80%, 89%)
<b>Sopravvivenza libera da progressione<sup>b</sup> [mediana (IC 95%)]</b>	<b>9,2 mesi (7,3 mesi; 12,7 mesi)</b>	<b>8,5 mesi (6,5 mesi; 9,9 mesi)</b>
Mediana OS	Non raggiunta	Non raggiunta
Probabilità OS a 12 mesi <sup>b</sup> [% (IC 95%)]	72% (63%, 80%)	61% (49%, 71%)

<sup>a</sup>Non è stato possibile valutare 4 pazienti per la risposta nello Studio A e 6 pazienti nello Studio B

<sup>b</sup>Stimata mediante metodo Kaplan-Meier

<sup>c</sup>Percentuale di pazienti con risposta completa, risposta parziale o malattia stabile in base alle definizioni RECIST, a 8 settimane (Studio A) o a 6 settimane (Studio B)

### Istologia non- adenocarcinoma

Dagli Studi A e B sono emerse informazioni relative soltanto a 29 pazienti valutabili in base alla risposta, con NSCLC ad istologia non-adenocarcinoma. In 10 di questi pazienti è stata osservata una risposta parziale con ORR del 31%, inferiore all'ORR osservato nello Studio A (60%) e nello Studio B (53%). Non sono ancora disponibili i dati comparativi con l'ORR di questo sottogruppo di pazienti con NSCLC trattati con chemioterapia standard (vedere paragrafo 4.4).

### Anziani

Negli studi clinici con XALKORI non è stato incluso un numero sufficiente di pazienti di età  $\geq 65$  anni per stabilire se tali pazienti rispondono in modo diverso rispetto ai pazienti più giovani. Dei 125 pazienti dello Studio A, 18 (14%) avevano un'età  $\geq 65$  anni. Dei 261 pazienti dello Studio B, 30 (11%) avevano un'età  $\geq 65$  anni. Nessun partecipante agli Studi A o B aveva un'età superiore agli 85 anni.

#### Pazienti con metastasi cerebrali

Nello Studio B sono stati arruolati 20 pazienti con metastasi cerebrali asintomatiche che non avevano ricevuto radioterapia, 17 dei quali sono risultati valutabili sia per le metastasi cerebrali che per le risposte tumorali sistemiche. Otto (47%) di questi 17 pazienti hanno avuto risposte cerebrali corrispondenti o superiori alle risposte tumorali sistemiche, 2 (25%) dei quali hanno riportato risposta completa delle metastasi cerebrali. Nove (53%) di questi 17 pazienti hanno riportato risposte tumorali sistemiche superiori alle risposte metastatiche cerebrali, 8 (89%) avevano mostrato malattia cerebrale stabile in almeno 3 valutazioni successive del tumore.

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con XALKORI in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nell'indicazione di NSCLC. Il carcinoma polmonare è incluso nell'elenco delle condizioni per cui è stata concessa la deroga dallo sviluppo in pediatria in quanto tale condizione generalmente non si manifesta nella popolazione pediatrica (per informazioni sull'uso nella popolazione pediatrica, vedere paragrafo 4.2).

#### Approvazione condizionata

Questo medicinale è stato autorizzato con una tipologia di approvazione definita "approvazione condizionata". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale, compresi i risultati di uno studio comparativo rispetto alla chemioterapia standard (pemetrexed o docetaxel) nell'indicazione. L'Agenzia Europea dei Medicinali esaminerà le nuove informazioni su questo medicinale almeno una volta all'anno e questo RCP verrà aggiornato, se necessario.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

#### Assorbimento

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

Un pasto ad elevato contenuto di grasso ha ridotto l' $AUC_{inf}$  e la  $C_{max}$  di crizotinib di circa il 14% quando una dose singola da 250 mg è stata somministrata in volontari sani. Crizotinib può essere somministrato con o senza cibo (vedere paragrafo 2.1).

#### Distribuzione

In seguito a somministrazione endovenosa di una dose da 50 mg, il volume geometrico medio di distribuzione ( $V_{ss}$ ) di crizotinib è stato di 1772 litri, il che indica un'estesa distribuzione dal plasma nei tessuti.

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

#### Biotrasformazione

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

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

Uno studio *in vitro* su epatociti dell'uomo indica che sono improbabili interazioni cliniche farmaco-farmaco determinate dall'induzione crizotinib-mediata del metabolismo dei medicinali che sono substrati del CYP1A2 o del CYP3A. Tuttavia, non si può escludere una possibile induzione crizotinib-mediata di altri enzimi regolati dal recettore PXR (tra i quali CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, UGT1A1) (vedere paragrafo 4.5).

### Eliminazione

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

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

### Co-somministrazione con medicinali substrati dei trasportatori

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

*In vitro*, crizotinib a concentrazioni terapeutiche non ha inibito le proteine trasportatrici della captazione epatica OATP1B1 o OATP1B3 nell'uomo. Sono pertanto improbabili interazioni cliniche farmaco-farmaco determinate dall'inibizione crizotinib-mediata della captazione epatica di medicinali che sono substrati di questi trasportatori.

### Farmacocinetica in popolazioni particolari di pazienti

#### Compromissione epatica

Crizotinib non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica. Negli studi clinici effettuati sono stati esclusi i pazienti che presentavano valori di AST o ALT > 2,5 volte il limite superiore della norma (ULN) o, se causata da neoplasia di fondo, > 5 volte l'ULN oppure che presentavano un valore di bilirubina totale > 1,5 volte l'ULN (vedere paragrafo 4.2).

#### Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose iniziale in pazienti con compromissione renale da lieve (clearance della creatinina [CLCr] da 60 a 90 ml/min) a moderata (CLCr da 30 a 60 ml/min). Allo steady-state, le concentrazioni di valle in questi due gruppi di pazienti sono state analoghe a quelle dei pazienti con funzione renale normale (CLCr superiore a 90 ml/min) negli Studi A e B. Non sono disponibili dati relativi a pazienti con malattia renale severa e allo stadio terminale. Non è quindi possibile formulare raccomandazioni formali sulla posologia (vedere paragrafo 4.2).

#### Appartenenza etnica

Dopo somministrazione di 250 mg due volte al giorno, allo steady-state la  $C_{max}$  e l' $AUC_{\tau}$  di crizotinib nei pazienti asiatici sono state rispettivamente 1,57 (IC 90%: 1,16-2,13) e 1,50 (IC 90%: 1,10-2,04) volte quelle osservate nei pazienti non asiatici.

### Pazienti geriatrici

I dati disponibili per questo sottogruppo di pazienti sono limitati (vedere paragrafi 4.2, 4.4, e 5.1). L'effetto dell'età sulla farmacocinetica di crizotinib non è stato valutato formalmente.

### Elettrofisiologia cardiaca

È stato valutato il possibile prolungamento dell'intervallo QT di crizotinib in tutti i pazienti che hanno ricevuto crizotinib 250 mg due volte al giorno. Sono stati effettuati ECG seriali ripetuti tre volte in seguito a somministrazione di una singola dose e allo steady-state per valutare l'effetto di crizotinib sull'intervallo QT. È stato osservato un QTcF (QT corretto mediante metodo Fridericia)  $\geq 500$  msec in 4 pazienti su 382 (1,0%) e un aumento rispetto al QTcF basale  $\geq 60$  msec in 15 pazienti su 364 (4,1%) mediante misurazione effettuata con una macchina dotata di lettura automatica dell'ECG. Un'analisi centrale della tendenza dei dati del QTcF ha dimostrato che il margine superiore più elevato dell'IC al 90% a due code per il QTcF era  $< 15$  msec ai *time points* pre-specificati nel protocollo. Da un'analisi farmacocinetica/farmacodinamica si evince una correlazione tra la concentrazione plasmatica di crizotinib e l'intervallo QTc (vedere paragrafo 4.4).

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Negli studi di tossicità a dosi ripetute nel ratto e nel cane fino a 3 mesi, i principali effetti sugli organi bersaglio sono stati correlati al sistema gastrointestinale (emesi, alterazioni delle feci, congestione), ematopoietico (ipocellularità midollare), cardiovascolare (inibizione mista dei canali ionici, frequenza cardiaca e pressione arteriosa ridotte, aumento di LVEDP, QRS e intervalli PR e ridotta contrattilità miocardica) o riproduttivo (degenerazione dello spermatozoo testicolare nella fase di pachitene, necrosi di singole cellule dei follicoli ovarici). I livelli senza osservazione di effetto avverso (*No Observed Adverse Effect Levels*, NOAEL) per questi risultati sono stati o sub-terapeutici oppure fino a 5 volte l'esposizione clinica nell'uomo, in base all' $AUC$ . Sono stati rilevati inoltre un effetto epatico (aumento delle transaminasi epatiche) e sulla funzionalità retinica, nonché una potenziale fosfolipidosi in molteplici organi in assenza di tossicità correlate.

Crizotinib non ha dimostrato attività mutagenica *in vitro* nei test di reversione batterica (Ames). Crizotinib ha mostrato effetti aneugenici in un test *in vitro* del micronucleo su cellule ovariche di criceto cinese (CHO) e in un test *in vitro* sull'aberrazione cromosomica dei linfociti umani. Nei linfociti umani sono stati osservati lievi aumenti delle aberrazioni cromosomiche strutturali a concentrazioni citotossiche. Il NOAEL per effetti aneugenici è stato di circa 4 volte l'esposizione clinica nell'uomo, in base all' $AUC$ .

Non sono stati effettuati studi di carcinogenicità con crizotinib.

Non sono stati condotti studi specifici con crizotinib negli animali per valutare l'effetto sulla fertilità; tuttavia, si ritiene che crizotinib possa potenzialmente compromettere la funzione riproduttiva e la fertilità nell'uomo in base ai risultati degli studi di tossicità a dosi ripetute nel ratto. Nel tratto riproduttivo maschile è stata osservata tra l'altro una degenerazione dello spermatozoo testicolare nella fase di pachitene nei ratti che avevano ricevuto dosi  $\geq 50$  mg/kg/die per 28 giorni (circa 2 volte l'esposizione clinica nell'uomo in base all' $AUC$ ). Nel tratto riproduttivo femminile è stata osservata tra l'altro una necrosi di singole cellule dei follicoli ovarici di un ratto che aveva ricevuto una dose di 500 mg/kg/die per 3 giorni.

Crizotinib non ha dimostrato un effetto teratogeno in femmine di ratto e coniglio gravide. Nel ratto è stato osservato un aumento delle perdite post-impianto a dosi  $\geq 50$  mg/kg/die (circa 0,8 volte l' $AUC$  alla dose raccomandata nell'uomo), e la riduzione di peso corporeo del feto è stata considerata come

evento avverso nel ratto e nel coniglio, rispettivamente con 200 e 60 mg/kg/die (circa 2 volte l'esposizione clinica nell'uomo in base all'AUC).

È stata osservata una ridotta formazione ossea nella fase di crescita delle ossa lunghe nei ratti immaturi, in seguito a somministrazione di 150 mg/kg/die una volta al giorno per 28 giorni (circa 7 volte l'esposizione clinica nell'uomo in base all'AUC). Non sono state considerate altre tossicità di potenziale interesse per i pazienti pediatrici in animali giovani.

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Contenuto della capsula

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

#### Involucro della capsula

Gelatina  
Titanio diossido (E171)  
Ossido di ferro rosso (E172)

#### Inchiostro

Gommalacca  
Glicole propilenico  
Idrossido di potassio  
Ossido di ferro nero (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

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

Blister in PVC/alluminio contenente 10 capsule rigide.

Ogni scatola contiene 60 capsule rigide.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.



## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
United Kingdom

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

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

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

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

XALKORI 250 mg capsule rigide

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni capsula rigida contiene 250 mg di crizotinib.

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Capsule rigide.

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

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

XALKORI è indicato per il trattamento di pazienti adulti pretrattati per carcinoma polmonare non a piccole cellule (*Non-small Cell Lung Cancer*, NSCLC) positivo per ALK (chinasi del linfoma anaplastico) in stadio avanzato.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

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

#### Test per l'ALK

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

La valutazione del NSCLC ALK positivo in pazienti con NSCLC deve essere effettuata presso laboratori che abbiano dimostrato di avere un'adeguata esperienza nell'uso della specifica tecnologia utilizzata.

#### Posologia

Lo schema di dosaggio raccomandato per XALKORI è di 250 mg due volte al giorno (500 mg/die) in somministrazione continua. Il trattamento deve essere proseguito fino alla progressione della malattia o a comparsa di tossicità inaccettabile. Si può considerare la possibilità di proseguire il trattamento in seguito a progressione obiettiva della malattia in pazienti selezionati, su base individuale, ma non è stato dimostrato alcun beneficio aggiuntivo.

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

#### Aggiustamenti della dose

In base alla sicurezza e alla tollerabilità individuali il trattamento può essere sospeso e/o la dose ridotta. Se è necessaria una riduzione di dosaggio, la dose di XALKORI deve essere ridotta a 200 mg

due volte al giorno. Se è necessaria un'ulteriore riduzione del dosaggio, la dose deve essere modificata a 250 mg una volta al giorno in base alla sicurezza e tollerabilità individuali. Le Tabelle 1 e 2 riportano le indicazioni per la riduzione della dose per tossicità ematologiche e non ematologiche.

**Tabella 1. Modifica della dose di XALKORI – Tossicità ematologiche<sup>a</sup>**

Grado CTCAE <sup>b</sup>	Trattamento con XALKORI
Grado 3	Sospendere finché il paziente non è tornato ad un Grado $\leq 2$ , poi riprendere allo stesso schema posologico
Grado 4	Sospendere finché il paziente non è tornato ad un Grado $\leq 2$ , poi riprendere alla dose di 200 mg due volte al giorno <sup>c</sup>

<sup>a</sup>Eccetto linfopenia

<sup>b</sup>National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria per gli eventi avversi

<sup>c</sup>In caso di ricomparsa della tossicità, il trattamento deve essere sospeso finché il paziente non è tornato ad un Grado  $\leq 2$ , poi deve essere ripreso alla dose di 250 mg una volta al giorno. XALKORI deve essere interrotto definitivamente in caso di ulteriore ricomparsa di tossicità di Grado 4.

**Tabella 2. Modifica della dose di XALKORI – Tossicità non ematologiche**

Grado CTCAE <sup>a</sup>	Trattamento con XALKORI
Aumento dei livelli di ALT (alanina aminotransferasi) o di AST (aspartato aminotransferasi) di Grado 3 o 4 con livelli di bilirubina totale di Grado $\leq 1$	Sospendere finché il paziente non è tornato ad un Grado $\leq 1$ o al valore basale, poi riprendere alla dose di 200 mg due volte al giorno <sup>b</sup>
Aumento dei livelli di ALT or AST di Grado 2, 3 o 4 con aumento concomitante dei livelli di bilirubina totale di Grado 2, 3 o 4 (in assenza di colestasi o emolisi)	Interrompere definitivamente il trattamento
Polmonite di qualsiasi grado <sup>c</sup>	Interrompere definitivamente il trattamento
Prolungamento dell'intervallo QTc di Grado 3	Sospendere finché il paziente non è tornato ad un Grado $\leq 1$ , poi riprendere alla dose di 200 mg due volte al giorno <sup>b</sup>
Prolungamento dell'intervallo QTc di Grado 4	Interrompere definitivamente il trattamento

<sup>a</sup>National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria per gli eventi avversi

<sup>b</sup>In caso di ricomparsa della tossicità, il trattamento deve essere sospeso finché il paziente non è tornato ad un Grado  $\leq 1$ , poi deve essere ripreso alla dose di 250 mg una volta al giorno. Interrompere definitivamente il trattamento in caso di ulteriore ricomparsa di tossicità di Grado 3 o 4.

<sup>c</sup>Non attribuibile a progressione del NSCLC, altra malattia polmonare, infezione o effetto delle radiazioni. XALKORI deve essere sospeso se si sospetta polmonite e deve essere interrotto definitivamente se viene diagnosticata polmonite correlata al trattamento.

### Compromissione epatica

XALKORI non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica. Negli studi clinici effettuati sono stati esclusi i pazienti che presentavano valori di AST o ALT  $> 2,5$  volte il limite superiore della norma (ULN) oppure, se causata da neoplasia di fondo,  $> 5$  volte l'ULN oppure che presentavano un valore di bilirubina totale  $> 1,5$  volte l'ULN. Il trattamento con XALKORI deve essere usato con cautela in pazienti con compromissione epatica lieve e moderata (vedere Tabella 2 e paragrafo 4.8). XALKORI non deve essere usato in pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafo 4.3).

### Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose iniziale in pazienti con compromissione renale da lieve (clearance della creatinina [CLcr] da 60 a 90 ml/min) a moderata (CLcr da 30 a 60 ml/min). Allo steady-state, le concentrazioni di valle in questi due gruppi di pazienti sono state analoghe a quelle dei

pazienti con funzione renale normale (CLcr superiore a 90 ml/min) negli Studi A e B. Non sono disponibili dati relativi a pazienti con malattia renale grave e allo stadio terminale (vedere paragrafo 5.2). Pertanto, non è possibile fornire raccomandazioni formali sul dosaggio.

### Anziani

Negli studi clinici con XALKORI non è stato incluso un numero sufficiente di pazienti di età  $\geq 65$  anni per stabilire se tali pazienti rispondono in modo diverso rispetto ai pazienti più giovani. Dei 125 pazienti dello Studio A, 18 (14%) avevano un'età  $\geq 65$  anni. Dei 261 pazienti dello Studio B, 30 (11%) avevano un'età  $\geq 65$  anni (vedere paragrafo 5.2). Poiché i dati disponibili per questo sottogruppo di pazienti sono limitati, non è possibile fornire raccomandazioni formali sul dosaggio finché non saranno disponibili dati aggiuntivi.

### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di XALKORI nei bambini non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

### Modo di somministrazione

Le capsule devono essere deglutite intere preferibilmente con acqua e non devono essere rotte, sciolte o aperte. Possono essere assunte con o senza cibo. L'assunzione di pompelmo e succo di pompelmo deve essere evitata in quanto può determinare un aumento della concentrazione plasmatica di crizotinib. Anche l'erba di San Giovanni deve essere evitata in quanto può determinare una riduzione della concentrazione plasmatica di crizotinib (vedere paragrafo 4.5).

## **4.3 Controindicazioni**

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

Compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8)

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

### Epatotossicità

Si sono verificati alcuni casi di epatotossicità indotta dal farmaco con esito fatale. Tali casi sono stati segnalati durante gli studi clinici in meno dell'1% dei pazienti in trattamento con XALKORI. Negli studi clinici sono stati osservati aumenti concomitanti di ALT superiori a 3 volte l'ULN e di bilirubina totale superiori a 2 volte l'ULN, in assenza di aumento di fosfatasi alcalina, in meno dell'1% dei pazienti. Sono stati osservati aumenti dei livelli di ALT fino al Grado 3 o 4 nel 6% dei pazienti dello Studio A e nell'8% dei pazienti dello Studio B. Gli aumenti di Grado 3 e 4 sono stati generalmente asintomatici e reversibili in seguito alla sospensione del trattamento. I pazienti in genere hanno ripreso il trattamento ad una dose inferiore senza la ricomparsa di tossicità; tuttavia, è stata necessaria l'interruzione definitiva del trattamento in 1 paziente dello Studio A (<1%) e in 3 pazienti dello Studio B (1%). Gli aumenti delle transaminasi in genere si sono verificati entro i primi 2 mesi di trattamento. XALKORI non deve essere usato in pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.8). I parametri di funzionalità epatica, tra cui i livelli di ALT, AST e bilirubina totale, devono essere monitorati due volte al mese durante i primi 2 mesi di trattamento, successivamente una volta al mese e come clinicamente indicato, con test più frequenti per rilevare eventuali aumenti di Grado 2, 3 o 4. Per i pazienti che sviluppano aumenti delle transaminasi, vedere paragrafo 4.2.

### Polmonite

Negli studi clinici XALKORI è stato associato a polmonite correlata al trattamento di intensità grave, pericolosa per la vita del paziente o fatale con una frequenza di 4 pazienti su 386 (1%) negli Studi A e B. Tutti questi casi si sono verificati entro 2 mesi dall'inizio del trattamento. I pazienti devono essere

monitorati per eventuali sintomi polmonari indicativi di polmonite. Il trattamento con XALKORI deve essere sospeso se si sospetta polmonite. Si devono escludere altre cause di polmonite e si deve interrompere definitivamente XALKORI nei pazienti con diagnosi di polmonite correlata al trattamento (vedere paragrafo 4.2).

#### Prolungamento dell'intervallo QT

È stato osservato prolungamento dell'intervallo QTc, che potrebbe comportare un rischio maggiore di tachiaritmie ventricolari (p. es. torsioni di punta) o morte improvvisa. Il rischio di un prolungamento dell'intervallo QTc può essere maggiore nei pazienti in terapia concomitante con antiaritmici e nei pazienti con rilevante cardiopatia pre-esistente, bradicardia o disturbi degli elettroliti (p.es. secondari a diarrea o vomito). XALKORI deve essere somministrato con cautela in pazienti con storia o predisposizione di prolungamento dell'intervallo QTc, oppure che sono in trattamento con medicinali noti per prolungare l'intervallo QT. In caso di somministrazione di XALKORI in questi pazienti, si deve prendere in considerazione il monitoraggio periodico con elettrocardiogramma ed elettroliti. Per i pazienti che sviluppano prolungamento dell'intervallo QTc, vedere paragrafo 4.2.

#### Effetti visivi

Si sono manifestati disturbi visivi nei pazienti dello Studio A e dello Studio B. Se il disturbo visivo persiste o peggiora in intensità, si deve prendere in considerazione una visita oculistica (vedere paragrafo 4.8).

#### Interazioni farmacologiche

L'uso concomitante di crizotinib con inibitori/induttori potenti del CYP3A4 e con i substrati del CYP3A4 che hanno indici terapeutici ristretti deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5).

#### Anziani

Le informazioni relative ai pazienti di età  $\geq 65$  anni sono limitate e non sono disponibili informazioni relative ai pazienti di età superiore agli 85 anni.

#### Istologia non-adenocarcinoma

Sono disponibili limitate informazioni nei pazienti con NSCLC ALK positivo, ad istologia non-adenocarcinoma. Il beneficio clinico in questo sottogruppo può essere inferiore, e bisogna tenerne conto prima di prendere decisioni sui trattamenti individuali (vedere paragrafo 5.1).

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

#### Interazioni farmacocinetiche

##### *Agenti che potrebbero aumentare le concentrazioni plasmatiche di crizotinib*

La co-somministrazione di crizotinib con inibitori potenti del CYP3A può determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di crizotinib. La co-somministrazione di una singola dose da 150 mg per via orale di crizotinib e ketoconazolo (200 mg due volte al giorno), un potente inibitore del CYP3A, ha determinato aumenti dell'esposizione sistemica di crizotinib, con valori di  $AUC_{inf}$  e  $C_{max}$  di crizotinib che sono stati rispettivamente di circa 3,2 e 1,4 volte superiori a quelli osservati quando crizotinib è stato somministrato da solo.

L'uso concomitante di inibitori potenti del CYP3A (alcuni inibitori della proteasi quali atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, e alcuni antimicotici azolici quali itraconazolo, ketoconazolo e voriconazolo, alcuni macrolidi quali claritromicina, telitromicina e troleandomicina) deve essere evitato. Anche il pompelmo e il succo di pompelmo possono aumentare le concentrazioni

plasmatiche di crizotinib e devono quindi essere evitati (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Inoltre, non è stato stabilito l'effetto degli inibitori del CYP3A sull'esposizione a crizotinib allo steady-state.

#### Agenti che potrebbero ridurre la concentrazione plasmatica di crizotinib

La co-somministrazione di una dose singola di 250 mg di crizotinib e rifampicina (600 mg/die), un potente induttore del CYP3A4, ha determinato riduzioni dell'82% e del 69% rispettivamente nell' $AUC_{inf}$  e nella  $C_{max}$  di crizotinib, rispetto a quando crizotinib è stato somministrato da solo. La co-somministrazione di crizotinib con potenti induttori del CYP3A può ridurre le concentrazioni plasmatiche di crizotinib. L'uso concomitante di induttori potenti del CYP3A, tra cui carbamazepina, fenobfenitoina, rifabutina, rifampicina ed erba di San Giovanni deve essere evitato (vedere paragrafo 4.4). Inoltre, non è stato stabilito l'effetto degli induttori del CYP3A sull'esposizione a crizotinib allo steady-state.

#### Agenti le cui concentrazioni plasmatiche potrebbero essere alterate da crizotinib

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

Da uno studio *in vitro* sugli epatociti umani è emerso che crizotinib potrebbe indurre gli enzimi regolati dal PXR (*pregnane X receptor*) (tra i quali CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, UGT1A1, ad eccezione del CYP3A4). Crizotinib deve quindi essere somministrato con cautela in associazione a medicinali che sono metabolizzati prevalentemente da questi enzimi. È importante inoltre notare che in caso di co-somministrazione, l'efficacia dei contraccettivi orali potrebbe essere alterata.

L'effetto inibitorio di crizotinib sugli enzimi UGT, in particolare sull'UGT1A1, non è stato stabilito. Bisogna pertanto procedere con cautela nell'uso concomitante di crizotinib con i substrati degli enzimi UGT, quali paracetamolo, morfina o irinotecan.

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

#### Interazioni farmacodinamiche

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

Nel corso degli studi clinici è stata segnalata bradicardia; pertanto, si deve usare crizotinib con cautela a causa del rischio di eccessiva bradicardia in caso di co-somministrazione con altri agenti che inducono bradicardia (p.es. bloccanti dei canali del calcio non diidropiridinici come verapamil e diltiazem, beta-bloccanti, clonidina, guanfacina, digossina, meflochina, anticolinesterasici, pilocarpina).

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

## Contracezione negli uomini e nelle donne

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

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

## Gravidanza

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

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

## Allattamento

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

## Fertilità

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

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

XALKORI influisce in lieve misura sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, è necessaria cautela quando si guidano veicoli o si usano macchinari in quanto potrebbero manifestarsi disturbi visivi, capogiri o affaticamento durante il trattamento con XALKORI (vedere paragrafo 4.8).

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

I dati di seguito riportati si riferiscono all'esposizione a XALKORI di 386 pazienti pretrattati per NSCLC positivo per ALK, che hanno partecipato a 2 studi clinici in braccio singolo (Studi A e B). Questi pazienti hanno ricevuto una dose orale iniziale di 250 mg due volte al giorno con somministrazione continua. I dati di sicurezza comparati risultanti dagli studi clinici randomizzati non sono ancora disponibili.

#### Tabella delle reazioni avverse

Nella Tabella 3 è riportata l'incidenza delle reazioni avverse segnalate con maggior frequenza in pazienti che hanno assunto XALKORI. La maggior parte delle reazioni avverse sono state di Grado 1 o 2 di severità. Le reazioni avverse più frequenti di qualsiasi grado (>20%) nei due studi sono stati disturbi visivi, nausea, diarrea, vomito, edema, stipsi e affaticamento. Le reazioni avverse più frequenti di Grado 3 o 4 ( $\geq 3\%$ ) in entrambi gli studi sono state aumento dei livelli di ALT e neutropenia. Nel paragrafo 4.4 sono descritte le reazioni avverse potenzialmente gravi di polmonite e prolungamento dell'intervallo QT. Si sono verificate riduzioni della dose associate ad eventi avversi

nel 6% dei pazienti dello Studio A e nel 15% dei pazienti dello Studio B. I tassi di eventi avversi correlati al trattamento che hanno determinato interruzione definitiva del trattamento sono stati il 2% nello Studio A e il 4% nello Studio B.

Nota: Le frequenze sono definite come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ) comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

**Tabella 3. Reazioni avverse segnalate negli Studi A<sup>a</sup> e B<sup>a</sup>**

Reazioni avverse, n (%)	Frequenza <sup>b</sup>	(N=386)	
		Tutti i gradi	Grado 3/4
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>			
Neutropenia	Molto comune	39 (10)	26 (7)
Leucopenia	Comune	17 (4)	2 (<1)
Linfopenia	Comune	9 (2)	8 (2)
Anemia	Comune	6 (2)	1 (<1)
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>			
Riduzione dell'appetito	Molto comune	73 (19)	0 (0)
Ipofosfatemia	Comune	10 (3)	6 (2)
<b>Patologie del sistema nervoso</b>			
Neuropatia <sup>c</sup>	Molto comune	44 (11)	2 (<1)
Capogiri	Molto comune	59 (15)	0 (0)
Disgeusia	Molto comune	51 (13)	0 (0)
<b>Patologie dell'occhio</b>			
Disturbi visivi <sup>c</sup>	Molto comune	225 (58)	1 (<1)
<b>Patologie cardiache</b>			
Bradycardia <sup>c</sup>	Comune	14 (4)	0 (0)
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>			
Polmonite	Comune	4 (1)	4 (1) <sup>d</sup>
<b>Patologie gastrointestinali</b>			
Vomito	Molto comune	157 (41)	3 (<1)
Nausea	Molto comune	208 (54)	2 (<1)
Diarrea	Molto comune	160 (42)	2 (<1)
Stipsi	Molto comune	111 (29)	0 (0)
Disturbi esofagei <sup>c</sup>	Comune	24 (6)	0 (0)
Dispepsia	Comune	19 (5)	0 (0)
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>			
Rash	Comune	35 (9)	0 (0)
<b>Patologie renali e urinarie</b>			
Cisti renale <sup>e</sup>	Non comune	2 (<1)	1 (<1)
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>			
Affaticamento <sup>c</sup>	Molto comune	86 (22)	6 (2)
Edema <sup>c</sup>	Molto comune	104 (27)	0 (0)
<b>Esami diagnostici</b>			
Aumento della alanina amino-transferasi	Molto comune	53 (14)	20 (5)
Prolungamento dell'intervallo QT all'elettrocardiogramma	Comune	4 (1)	2 (<1)
Aumento della aspartato amino-transferasi	Comune	38 (10)	7 (2)
Aumento della fosfatasi alcalina	Comune	9 (2)	0 (0)

<sup>a</sup> Nello Studio A sono stati usati *National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* versione 3.0 e per lo Studio B i NCI CTCAE versione 4.0

<sup>b</sup> In base alla frequenza più elevata negli Studi A e B



<sup>c</sup> Inclusi casi riportati e raggruppati sotto i seguenti termini: edema (edema, edema periferico), disturbi esofagei (malattia da reflusso gastroesofageo, odinofagia, dolore esofageo, ulcera esofagea, esofagite, esofagite da reflusso, disfagia, fastidio a livello epigastrico), neuropatia (nevralgia, neuropatia periferica, parestesia, neuropatia motoria periferica, neuropatia sensorimotoria periferica, disturbi sensoriali), disturbi visivi (diplopia, fotopsia, visione offuscata, compromissione visiva, mosche volanti), bradicardia (bradicardia, bradicardia sinusale) e affaticamento (astenia, affaticamento)

<sup>d</sup> Incluso 1 evento di Grado 5

<sup>e</sup> Incluse cisti renali complesse

## Descrizione di reazioni avverse selezionate

### Epatotossicità

Si sono verificati casi di epatotossicità indotta dal farmaco con esito fatale. Tali casi sono stati segnalati durante gli studi clinici in meno dell'1% dei pazienti in trattamento con XALKORI. Negli studi clinici sono stati osservati aumenti concomitanti di ALT superiori a 3 volte l'ULN e di bilirubina totale superiori a 2 volte l'ULN, in assenza di aumento di fosfatasi alcalina, in meno dell'1% dei pazienti. Sono stati osservati aumenti dei livelli di ALT fino al Grado 3 o 4 nel 6% dei pazienti dello Studio A e nell'8% dei pazienti dello Studio B. Gli aumenti di Grado 3 e 4 sono stati generalmente asintomatici e reversibili in seguito alla sospensione del trattamento. I pazienti in genere hanno ripreso il trattamento ad una dose inferiore senza la ricomparsa di tossicità; tuttavia, è stata necessaria l'interruzione definitiva del trattamento in 1 paziente dello Studio A (<1%) e in 3 pazienti dello Studio B (1%). Gli aumenti delle transaminasi in genere si sono verificati entro i primi 2 mesi di trattamento. XALKORI non deve essere usato in pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4). I parametri di funzionalità epatica, tra cui i livelli di ALT, AST e bilirubina totale, devono essere monitorati due volte al mese durante i primi 2 mesi di trattamento, successivamente una volta al mese e come clinicamente indicato, con test più frequenti per rilevare eventuali aumenti di Grado 2, 3 o 4. Per i pazienti che sviluppano aumenti delle transaminasi, vedere paragrafo 4.2.

### Effetti visivi

Si sono verificati disturbi visivi tra i quali diplopia, fotopsia, visione offuscata, compromissione visiva e mosche volanti in 76 (61%) pazienti dello Studio A e in 149 (57%) pazienti dello Studio B. Tali eventi sono stati segnalati come lievi (96%), moderati (3%) e gravi (<1%) con un tempo mediano di insorgenza pari a 15 e 6 giorni rispettivamente nello Studio A e nello Studio B. Nessuno dei pazienti degli Studi A e B ha richiesto riduzione della dose né interruzione definitiva del trattamento con crizotinib a causa di disturbi visivi; tuttavia, 1 paziente dello Studio A e 3 pazienti dello Studio B hanno sospeso temporaneamente il trattamento. Se il disturbo visivo persiste o peggiora in intensità, si deve prendere in considerazione una visita oculistica (vedere paragrafo 4.2).

### Effetti gastrointestinali

Nausea, diarrea, vomito e stipsi sono stati gli eventi gastrointestinali segnalati più frequentemente e sono stati principalmente di Grado 1 di severità. Tra gli interventi di supporto per gli eventi gastrointestinali si può ricorrere a medicinali antiemetici e/o antidiarroici o lassativi abituali.

### Effetti sul sistema nervoso

È stata segnalata neuropatia come definita nella Tabella 3, soprattutto neuropatia periferica, in 11 (9%) pazienti dello Studio A e in 33 (13%) pazienti dello Studio B, principalmente di Grado 1 di severità. In questi studi, sono stati segnalati molto spesso anche capogiri e disgeusia, ma tutti i casi sono stati di Grado 1 o 2 di severità.

### Alterazioni degli esami/parametri di laboratorio

#### Aumento delle transaminasi

Sono stati osservati aumenti dei livelli di ALT fino al Grado 3 o 4 nel 6% dei pazienti dello Studio A e nell'8% dei pazienti dello Studio B. Gli aumenti di Grado 3 e 4 sono stati generalmente asintomatici e reversibili in seguito alla sospensione del trattamento. I pazienti in genere hanno ripreso il trattamento ad una dose inferiore senza la ricomparsa di tossicità; tuttavia, è stata necessaria l'interruzione definitiva del trattamento in 1 paziente dello Studio A (<1%) e in 3 pazienti dello Studio B (1%). In questi due studi clinici sono stati osservati aumenti concomitanti di ALT superiori a 3 volte l'ULN e di bilirubina totale superiori a 2 volte l'ULN, in assenza di aumento di fosfatasi alcalina, in 1 dei 375 (<0,5%) pazienti per i quali erano disponibili dati di laboratorio. I parametri di funzionalità epatica, tra quali i livelli di ALT, AST e bilirubina totale, devono essere monitorati due volte al mese durante i primi 2 mesi di trattamento, successivamente una volta al mese e come clinicamente indicato, con test più frequenti per rilevare eventuali aumenti di Grado 2, 3 o 4. Per i pazienti che sviluppano aumenti delle transaminasi, vedere paragrafo 4.2.

#### *Alterazioni ematologiche degli esami di laboratorio*

Nello Studio A, nei pazienti trattati sono state osservate riduzioni di leucociti e piastrine di Grado 3 o 4 con una frequenza <3% e riduzioni di neutrofili e linfociti di Grado 3 o 4 con una frequenza rispettivamente del 10% e del 14%. Nello Studio B, nei pazienti trattati sono state osservate riduzioni dei leucociti di Grado 3 o 4 con una frequenza del 3%, riduzioni dei neutrofili al Grado 3 o 4 con una frequenza del 9%, riduzioni dei linfociti di Grado 3 o 4 con una frequenza del 14% e riduzione delle piastrine di Grado 3 o 4 con una frequenza <1%. La conta ematica completa, con conta differenziale dei globuli bianchi, deve essere monitorata come clinicamente indicato, e i test devono essere anche più frequenti se si osservano alterazioni di Grado 3 o 4 oppure se si manifestano febbre o infezioni. Per i pazienti che sviluppano alterazioni ematologiche degli esami di laboratorio, vedere paragrafo 4.2.

#### **4.9 Sovradosaggio**

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

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici, inibitori delle protein-chinasi; codice ATC: L01XE16.

#### Meccanismo d'azione

Crizotinib è una piccola molecola che inibisce selettivamente il recettore tirosin-chinasi (RTK) di ALK e delle sue varianti oncogeniche (p. es. prodotti di fusione di ALK e mutazioni selezionate di ALK). Crizotinib è anche un inibitore del recettore tirosin-chinasi di *Hepatocyte Growth Factor Receptor* (HGFR, c-Met). Crizotinib ha dimostrato un'inibizione concentrazione-dipendente dell'attività chinasi di ALK e c-Met nei saggi biochimici e ha inibito la fosforilazione e modulato i fenotipi chinasi-dipendenti nei saggi condotti su cellule. Crizotinib ha dimostrato un'attività inibitoria potente e selettiva sulla crescita e ha indotto apoptosi nelle linee cellulari tumorali che mostravano prodotti di fusione di ALK (tra i quali EML4-ALK e NPM-ALK) o che mostravano amplificazione dei geni *ALK* o *MET*. Crizotinib ha dimostrato un'efficacia antitumorale, inclusa una marcata attività antitumorale citoreducente, nei topi xeno-trapiantati con tumori che esprimevano proteine di fusione ALK. L'efficacia antitumorale di crizotinib è stata dose-dipendente e correlata all'inibizione farmacodinamica della fosforilazione delle proteine di fusione di ALK (tra le quali EML4-ALK e NPM-ALK) nei tumori *in vivo*.

#### Studi clinici

L'impiego di XALKORI in monoterapia nel trattamento di NSCLC in stadio avanzato ALK-positivo è stato valutato in 2 studi multicentrici in braccio singolo (Studio A [A8081001] e Studio B [A8081005]). Dei pazienti arruolati in questi studi, quelli di seguito descritti avevano precedentemente assunto terapia sistemica per malattia localmente avanzata o metastatica. L'endpoint primario di efficacia in entrambi gli studi era il tasso di risposta obiettiva (*Objective Response Rate*, ORR) secondo i criteri RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*). Gli endpoints secondari includevano il tempo di risposta del tumore (*Time to Tumour Response*, TTR), la durata della risposta (*Duration of Response*, DR), il tasso di controllo della malattia (*Disease Control Rate*, DCR), la sopravvivenza libera da progressione (*Progression-Free Survival*, PFS) e la sopravvivenza globale (*Overall Survival*, OS). I dati di sicurezza comparati risultanti dagli studi clinici randomizzati non sono ancora disponibili.

I pazienti hanno ricevuto 250 mg di crizotinib per via orale due volte al giorno. Nella Tabella 4 sono riportate le caratteristiche socio-demografiche e della malattia relative agli Studi A e B.

**Tabella 4. Caratteristiche socio-demografiche e della malattia relative agli Studi A e B**

<b>Caratteristiche</b>	<b>Studio A N=125</b>	<b>Studio B N=261</b>
Sesso, n (%)		
Maschile	63 (50)	119 (46)
Femminile	62 (50)	142 (54)
Età (anni), n (%)		
Mediana ( <i>range</i> )	51 (21-79)	52 (24-82)
<65 anni	107 (86)	231 (89)
≥65 anni	18 (14)	30 (11)
Etnia, n (%)		
Bianca	76 (61)	152 (58)
Nera	5 (4)	8 (3)
Asiatica	37 (30)	96 (37)
Altro	7 (6)	5 (2)
Stato di fumatore, n (%)		
Non fumatore	90 (72)	176 (67)
Ex fumatore	34 (27)	73 (28)
Fumatore	1 (1)	12 (5)
Stadio della malattia		
Localmente avanzato	7 (6)	21 (8)
Metastatico	118 (94)	240 (92)
Classificazione istologica		
Adenocarcinoma	122 (98)	242 (93)
Carcinoma a grandi cellule	1 (1)	4 (2)
Carcinoma a cellule squamose	1 (1)	3 (1)
Carcinoma adenosquamoso	0 (0)	3 (1)
Altro	1 (1)	9 (3)
ECOG PS al basale, n (%)		
0	40 (32)	67 (26)
1	69 (55)	147 (56)
2 – 3 <sup>a</sup>	16 (13)	47 (18)
Precedente radioterapia		
No	51 (41)	107 (41)
Sì	74 (59)	153 (59)
Non riportato	0 (0)	1 (1)

Precedente terapia sistemica per malattia in stadio avanzato		
Numero di terapie per malattia avanzata/metastatica		
0	0 (0)	0 (0)
1	47 (38)	27 (10)
2	31 (25)	90 (35)
≥3	47 (38)	144 (55)

<sup>a</sup>Include 1 paziente con ECOG PS di 1 allo *screening* che era 3 al basale

Nello Studio A, i pazienti con NSCLC in stadio avanzato dovevano avere tumori ALK-positivi prima di entrare nello studio clinico. La presenza di NSCLC ALK-positivo veniva determinata mediante diversi test effettuati localmente nell'ambito dello studio clinico.

Alla data di *cutoff*, nello Studio A erano stati arruolati 125 pazienti pretrattati con NSCLC in stadio avanzato, ALK-positivo. La durata mediana del trattamento è stata di 42 settimane.

Nello Studio B, i pazienti con NSCLC in stadio avanzato dovevano avere tumori ALK-positivi prima di entrare nello studio clinico. La presenza di NSCLC ALK-positivo veniva determinata mediante il test Vysis ALK Break-Apart FISH Probe Kit.

Alla data di *cutoff*, nello Studio B erano stati analizzati 261 pazienti pretrattati con NSCLC in stadio avanzato, ALK-positivo. La durata mediana del trattamento è stata di 25 settimane.

Nella Tabella 5 sono riportati i principali dati di efficacia degli Studi A e B.

**Tabella 5: Risultati di efficacia su NSCLC in stadio avanzato, ALK-positivo degli Studi A e B**

Parametro di efficacia	Studio A (N=125)	Studio B (N=261)
<b>Tasso di risposta obiettiva<sup>a</sup> [% (IC 95%)]</b>	<b>60% (51%, 69%)</b>	<b>53% (47%, 60%)</b>
Tempo di risposta del tumore [mediana ( <i>range</i> )]	7,9 settimane (2,1 settimane; 39,6 settimane)	6,1 settimane (4,9 settimane; 30,4 settimane)
<b>Durata della risposta<sup>b</sup> [mediana (IC 95%)]</b>	<b>48,1 settimane (35,7 settimane; 64,1 settimane)</b>	<b>42,9 settimane (36,1 settimane; 49,7 settimane)</b>
Tasso di controllo della malattia <sup>c</sup> a 8 settimane (Studio A) [% (IC 95%)]; a 6 settimane (Studio B) [% (IC 95%)]	84% (77%, 90%)	85% (80%, 89%)
<b>Sopravvivenza libera da progressione<sup>b</sup> [mediana (IC 95%)]</b>	<b>9,2 mesi (7,3 mesi; 12,7 mesi)</b>	<b>8,5 mesi (6,5 mesi; 9,9 mesi)</b>
Mediana OS	Non raggiunta	Non raggiunta
Probabilità OS a 12 mesi <sup>b</sup> [% (IC 95%)]	72% (63%, 80%)	61% (49%, 71%)

<sup>a</sup>Non è stato possibile valutare 4 pazienti per la risposta nello Studio A e 6 pazienti nello Studio B

<sup>b</sup>Stimata mediante metodo Kaplan-Meier

<sup>c</sup>Percentuale di pazienti con risposta completa, risposta parziale o malattia stabile in base alle definizioni RECIST, a 8 settimane (Studio A) o a 6 settimane (Studio B)

#### Istologia non- adenocarcinoma

Dagli Studi A e B sono emerse informazioni relative soltanto a 29 pazienti valutabili in base alla risposta, con NSCLC ad istologia non-adenocarcinoma. In 10 di questi pazienti è stata osservata una risposta parziale con ORR del 31%, inferiore all'ORR osservato nello Studio A (60%) e nello Studio B (53%). Non sono ancora disponibili i dati comparati con l'ORR di questo sottogruppo di pazienti con NSCLC trattati con chemioterapia standard (vedere paragrafo 4.4).

#### Anziani

Negli studi clinici con XALKORI non è stato incluso un numero sufficiente di pazienti di età  $\geq 65$  anni per stabilire se tali pazienti rispondono in modo diverso rispetto ai pazienti più giovani. Dei 125 pazienti dello Studio A, 18 (14%) avevano un'età  $\geq 65$  anni. Dei 261 pazienti dello Studio B, 30 (11%) avevano un'età  $\geq 65$  anni. Nessun partecipante agli Studi A o B aveva un'età superiore agli 85 anni.

#### Pazienti con metastasi cerebrali

Nello Studio B sono stati arruolati 20 pazienti con metastasi cerebrali asintomatiche che non avevano ricevuto radioterapia, 17 dei quali sono risultati valutabili sia per le metastasi cerebrali che per le risposte tumorali sistemiche. Otto (47%) di questi 17 pazienti hanno avuto risposte cerebrali corrispondenti o superiori alle risposte tumorali sistemiche, 2 (25%) dei quali hanno riportato risposta completa delle metastasi cerebrali. Nove (53%) di questi 17 pazienti hanno riportato risposte tumorali sistemiche superiori alle risposte metastatiche cerebrali, 8 (89%) avevano mostrato malattia cerebrale stabile in almeno 3 valutazioni successive del tumore.

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con XALKORI in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nell'indicazione di NSCLC. Il carcinoma polmonare è incluso nell'elenco delle condizioni per cui è stata concessa la deroga dallo sviluppo in pediatria in quanto tale condizione generalmente non si manifesta nella popolazione pediatrica (per informazioni sull'uso nella popolazione pediatrica, vedere paragrafo 4.2).

#### Approvazione condizionata

Questo medicinale è stato autorizzato con una tipologia di approvazione definita "approvazione condizionata". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale, compresi i risultati di uno studio comparato rispetto alla chemioterapia standard (pemetrexed o docetaxel) nell'indicazione. L'Agenzia Europea dei Medicinali esaminerà le nuove informazioni su questo medicinale almeno una volta all'anno e questo RCP verrà aggiornato, se necessario.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Dopo somministrazione orale di una dose singola a digiuno, crizotinib viene assorbito e raggiunge le concentrazioni di picco plasmatico in un tempo mediano di 4-6 ore. Con la somministrazione due volte al giorno, lo steady-state è stato raggiunto entro 15 giorni. È stato stabilito che la biodisponibilità assoluta di crizotinib è del 43% in seguito a somministrazione di una dose singola orale da 250 mg. Un pasto ad elevato contenuto di grasso ha ridotto l' $AUC_{inf}$  e la  $C_{max}$  di crizotinib di circa il 14% quando una dose singola da 250 mg è stata somministrata in volontari sani. Crizotinib può essere somministrato con o senza cibo (vedere paragrafo 2.1).

### Distribuzione

In seguito a somministrazione endovenosa di una dose da 50 mg, il volume geometrico medio di distribuzione ( $V_{ss}$ ) di crizotinib è stato di 1772 litri, il che indica un'estesa distribuzione dal plasma nei tessuti.

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

### Biotrasformazione

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

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

Uno studio *in vitro* su epatociti dell'uomo indica che sono improbabili interazioni cliniche farmaco-farmaco determinate dall'induzione crizotinib-mediata del metabolismo dei medicinali che sono substrati del CYP1A2 o del CYP3A. Tuttavia, non si può escludere una possibile induzione crizotinib-mediata di altri enzimi regolati dal recettore PXR (tra i quali CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, UGT1A1) (vedere paragrafo 4.5).

### Eliminazione

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

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

### Co-Somministrazione con medicinali substrati dei trasportatori

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

*In vitro*, crizotinib a concentrazioni terapeutiche non ha inibito le proteine trasportatrici della captazione epatica OATP1B1 o OATP1B3 nell'uomo. Sono pertanto improbabili interazioni cliniche farmaco-farmaco determinate dall'inibizione crizotinib-mediata della captazione epatica di medicinali che sono substrati di questi trasportatori.

### Farmacocinetica in popolazioni particolari di pazienti

#### Compromissione epatica

Crizotinib non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica. Negli studi clinici effettuati sono stati esclusi i pazienti che presentavano valori di AST o ALT > 2,5 volte il limite superiore della norma (ULN) o, se causata da neoplasia di fondo, > 5 volte l'ULN oppure che presentavano un valore di bilirubina totale > 1,5 volte l'ULN (vedere paragrafo 4.2).

#### Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose iniziale in pazienti con compromissione renale da lieve (clearance della creatinina [CLCr] da 60 a 90 ml/min) a moderata (CLCr da 30 a 60 ml/min). Allo steady-state, le concentrazioni di valle in questi due gruppi di pazienti sono state analoghe a quelle dei pazienti con funzione renale normale (CLCr superiore a 90 ml/min) negli Studi A e B. Non sono disponibili dati relativi a pazienti con malattia renale severa e allo stadio terminale. Non è quindi possibile formulare raccomandazioni formali sulla posologia (vedere paragrafo 4.2).

#### Appartenenza etnica

Dopo somministrazione di 250 mg due volte al giorno, allo steady-state la  $C_{max}$  e l' $AUC_{\tau}$  di crizotinib nei pazienti asiatici sono state rispettivamente 1,57 (IC 90%: 1,16-2,13) e 1,50 (IC 90%: 1,10-2,04) volte quelle osservate nei pazienti non asiatici.

### Pazienti geriatrici

I dati disponibili per questo sottogruppo di pazienti sono limitati (vedere paragrafi 4.2, 4.4, e 5.1). L'effetto dell'età sulla farmacocinetica di crizotinib non è stato valutato formalmente.

### Elettrofisiologia cardiaca

È stato valutato il possibile prolungamento dell'intervallo QT di crizotinib in tutti i pazienti che hanno ricevuto crizotinib 250 mg due volte al giorno. Sono stati effettuati ECG seriali ripetuti tre volte in seguito a somministrazione di una singola dose e allo steady-state per valutare l'effetto di crizotinib sull'intervallo QT. È stato osservato un QTcF (QT corretto mediante metodo Fridericia)  $\geq 500$  msec in 4 pazienti su 382 (1,0%) e un aumento rispetto al QTcF basale  $\geq 60$  msec in 15 pazienti su 364 (4,1%) mediante misurazione effettuata con una macchina dotata di lettura automatica dell'ECG. Un'analisi centrale della tendenza dei dati del QTcF ha dimostrato che il margine superiore più elevato dell'IC al 90% a due code per il QTcF era  $< 15$  msec ai *time points* pre-specificati nel protocollo. Da un'analisi farmacocinetica/farmacodinamica si evince una correlazione tra la concentrazione plasmatica di crizotinib e l'intervallo QTc (vedere paragrafo 4.4).

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Negli studi di tossicità a dosi ripetute nel ratto e nel cane fino a 3 mesi, i principali effetti sugli organi bersaglio sono stati correlati al sistema gastrointestinale (emesi, alterazioni delle feci, congestione), ematopoietico (ipocellularità midollare), cardiovascolare (inibizione mista dei canali ionici, frequenza cardiaca e pressione arteriosa ridotte, aumento di LVEDP, QRS e intervalli PR e ridotta contrattilità miocardica) o riproduttivo (degenerazione dello spermatozoo testicolare nella fase di pachitene, necrosi di singole cellule dei follicoli ovarici). I livelli senza osservazione di effetto avverso (*No Observed Adverse Effect Levels*, NOAEL) per questi risultati sono stati o sub-terapeutici oppure fino a 5 volte l'esposizione clinica nell'uomo, in base all' $AUC$ . Sono stati rilevati inoltre un effetto epatico (aumento delle transaminasi epatiche) e sulla funzionalità retinica, nonché una potenziale fosfolipidosi in molteplici organi in assenza di tossicità correlate.

Crizotinib non ha dimostrato attività mutagenica *in vitro* nei test di reversione batterica (Ames). Crizotinib ha mostrato effetti aneugenici in un test *in vitro* del micronucleo su cellule ovariche di criceto cinese (CHO) e in un test *in vitro* sull'aberrazione cromosomica dei linfociti umani. Nei linfociti umani sono stati osservati lievi aumenti delle aberrazioni cromosomiche strutturali a concentrazioni citotossiche. Il NOAEL per effetti aneugenici è stato di circa 4 volte l'esposizione clinica nell'uomo, in base all' $AUC$ .

Non sono stati effettuati studi di carcinogenicità con crizotinib.

Non sono stati condotti studi specifici con crizotinib negli animali per valutare l'effetto sulla fertilità; tuttavia, si ritiene che crizotinib possa potenzialmente compromettere la funzione riproduttiva e la fertilità nell'uomo in base ai risultati degli studi di tossicità a dosi ripetute nel ratto. Nel tratto riproduttivo maschile è stata osservata tra l'altro una degenerazione dello spermatozoo testicolare nella fase di pachitene nei ratti che avevano ricevuto dosi  $\geq 50$  mg/kg/die per 28 giorni (circa 2 volte l'esposizione clinica nell'uomo in base all' $AUC$ ). Nel tratto riproduttivo femminile è stata osservata tra l'altro una necrosi di singole cellule dei follicoli ovarici di un ratto che aveva ricevuto una dose di 500 mg/kg/die per 3 giorni.

Crizotinib non ha dimostrato un effetto teratogeno in femmine di ratto e coniglio gravide. Nel ratto è stato osservato un aumento delle perdite post-impianto a dosi  $\geq 50$  mg/kg/die (circa 0,8 volte l' $AUC$  alla dose raccomandata nell'uomo), e la riduzione di peso corporeo del feto è stata considerata come

evento avverso nel ratto e nel coniglio, rispettivamente con 200 e 60 mg/kg/die (circa 2 volte l'esposizione clinica nell'uomo in base all'AUC).

È stata osservata una ridotta formazione ossea nella fase di crescita delle ossa lunghe nei ratti immaturi, in seguito a somministrazione di 150 mg/kg/die una volta al giorno per 28 giorni (circa 7 volte l'esposizione clinica nell'uomo in base all'AUC). Non sono state considerate altre tossicità di potenziale interesse per i pazienti pediatrici in animali giovani.

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Contenuto della capsula

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

#### Involucro della capsula

Gelatina  
Titanio diossido (E171)  
Ossido di ferro rosso (E172)

#### Inchiostro

Gommalacca  
Glicole propilenico  
Idrossido di potassio  
Ossido di ferro nero (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

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

Blister in PVC/alluminio contenente 10 capsule rigide.

Ogni scatola contiene 60 capsule rigide.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.



## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
United Kingdom

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

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

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

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

### Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Germania

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

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

### Sistema di farmacovigilanza

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che il sistema di farmacovigilanza presentato nel modulo 1.8.1 dell'autorizzazione all'immissione in commercio, esista e sia operativo prima e durante la commercializzazione del medicinale.

### Piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan, RMP*)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività descritte nel piano di farmacovigilanza, come concordato nel RMP presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in qualsiasi successivo aggiornamento del RMP approvato dal comitato per i medicinali per uso umano (*Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*).

In accordo con la linea guida del CHMP sui "Sistemi di gestione del rischio per i medicinali per uso umano", il RMP aggiornato deve essere presentato insieme al successivo rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*).

Inoltre, il RMP aggiornato deve essere presentato:

- quando si ricevono nuove informazioni che possano avere impatto sulle specifiche di sicurezza, sul piano di farmacovigilanza o sulle attività di minimizzazione del rischio in vigore
- entro 60 giorni dal raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio)
- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **• CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

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

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

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

- Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e Foglio illustrativo
- Materiale educativo per gli operatori sanitari

- Brochure per il paziente comprensiva di una Scheda d'allerta per il paziente (il cui testo è approvato dal CHMP)

Il materiale educazionale per gli operatori sanitari deve contenere i seguenti elementi chiave:

1. XALKORI prolunga l'intervallo QTc, il che potrebbe comportare un rischio maggiore di tachiaritmie ventricolari (p.es. torsioni di punta) o morte improvvisa.
2. Il rischio di un prolungamento dell'intervallo QTc può essere maggiore nei pazienti in terapia concomitante con antiaritmici e nei pazienti con rilevante cardiopatia pre-esistente, bradicardia o disturbi degli elettroliti (p.es. secondari a diarrea o vomito).
3. XALKORI deve essere somministrato con cautela a pazienti:
  - a. che hanno una storia di o predisposizione al prolungamento dell'intervallo QTc
  - b. che sono in trattamento con medicinali noti per prolungare l'intervallo QT
4. In caso di somministrazione di XALKORI in questi pazienti, si deve prendere in considerazione il monitoraggio periodico con elettrocardiogramma ed elettroliti.
5. I pazienti che sviluppano un prolungamento dell'intervallo QTc di Grado 3 devono interrompere il trattamento con XALKORI fino al ripristino delle condizioni al Grado  $\leq 1$ , quindi riprendere il trattamento alla dose di 200 mg due volte al giorno.
6. I pazienti che sviluppano un prolungamento dell'intervallo QTc di Grado 4 devono interrompere il trattamento con XALKORI definitivamente.
7. Che XALKORI può causare disturbi visivi tra i quali diplopia, fotopsia, visione offuscata, compromissione visiva e mosche volanti.
8. Se il disturbo visivo persiste o peggiora in intensità, si deve prendere in considerazione una visita oculistica.
9. L'uso concomitante di crizotinib con inibitori/induttori potenti del CYP3A4 e con i substrati del CYP3A4 che hanno indici terapeutici ristretti deve essere evitato.
10. La necessità di avvisare i pazienti del rischio di prolungamento dell'intervallo QTc e dei disturbi visivi, informandoli dei sintomi e segni cui fare attenzione e delle misure da prendere
11. Il ruolo e l'uso della Scheda d'allerta per il paziente

### **OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE MISURE POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO CONDIZIONATA**

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è definita "condizionata", pertanto ai sensi dell'articolo 14(7) del Regolamento (EC) No 726/2004, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro il termine stabilito, le seguenti attività:

<b>Descrizione</b>	<b>Termine</b>
Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare la relazione finale dello studio clinico A8081007( <i>Clinical Study Report, CSR</i> ), prevista per il 1° trimestre 2013. Il CSR dovrà comprendere un'analisi dettagliata dei risultati sui trattamenti post-progressione nello Studio 1007 nonché i dati di efficacia e al basale relativi alla razza (Bianca/Asiatica) per gruppi di trattamento.	1° trimestre 2013
Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i dati aggiornati di sicurezza (eventi avversi gravi e decessi) e di efficacia (PFS, OS) per entrambi gli studi 1001 e 1005. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve confrontare e chiarire le potenziali differenze nell'OS per crizotinib nei 3 studi (1001, 1005 e 1007).	1° trimestre 2013
Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare un'analisi dei dati di sicurezza dei principali disturbi epatici (gravi) risultanti da tutti i più importanti studi disponibili sul crizotinib (compresi 1001, 1005 e 1007).	1° trimestre 2013

### **• OBBLIGO DI ESEGUIRE MISURE POST-AUTORIZZATIVE**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve eseguire, entro il termine stabilito, le seguenti attività:

<b>Descrizione</b>	<b>Termine</b>
Per affrontare la questione relativa al rapporto beneficio/rischio (crizotinib vs. chemioterapia) nei pazienti con NSCLC positivi per ALK ad istologia non adenocarcinoma, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire ulteriori dati/analisi, compresi i dati comparati risultanti dallo studio comparativo (A8081007), per valutare il rapporto beneficio/rischio di crizotinib (PFS/OS/ORR/sicurezza) rispetto alla chemioterapia nei pazienti NSCLC positivo per ALK, in base all'istologia (adenocarcinoma vs. altri).	1° trimestre 2013

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTAURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**ETICHETTA DEL FLACONE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

XALKORI 200 mg capsule rigide  
Crizotinib

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

Ogni capsula rigida contiene 200 mg di crizotinib

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

60 capsule rigide

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**



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

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

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
United Kingdom

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

EU/0/00/000/000

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONI GENERALI DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

XALKORI 200 mg

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**CARTONE ESTERNO PER BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

XALKORI 200 mg capsule rigide  
Crizotinib

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

Ogni capsula rigida contiene 200 mg di crizotinib

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

60 capsule rigide

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

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

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

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
United Kingdom

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

EU/0/00/000/000

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONI GENERALI DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

XALKORI 200 mg

**INFORMAZIONI DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

XALKORI 200 mg capsule rigide  
Crizotinib

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

Pfizer Ltd (come logo del titolare AIC)

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**ETICHETTA DEL FLACONE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

XALKORI 250 mg capsule rigide  
Crizotinib

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

Ogni capsula rigida contiene 250 mg di crizotinib

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

60 capsule rigide

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

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

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

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
United Kingdom

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

EU/0/00/000/000

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONI GENERALI DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

XALKORI 250 mg

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**CARTONE ESTERNO PER BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

XALKORI 250 mg casule rigide  
Crizotinib

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

Ogni capsula rigida contiene 250 mg di crizotinib

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

60 capsule rigide

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

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

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

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
United Kingdom

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

EU/0/00/000/000

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONI GENERALI DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

XALKORI 250 mg



**INFORMAZIONI DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

XALKORI 250 mg capsule rigide  
Crizotinib

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

Pfizer Ltd (come logo del titolare AIC)

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

### XALKORI 200 mg capsule rigide XALKORI 250 mg capsule rigide Crizotinib

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

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

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Che cos'è XALKORI e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere XALKORI
3. Come prendere XALKORI
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare XALKORI
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Che cos'è XALKORI e a che cosa serve**

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

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

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

Se ha dubbi sul meccanismo d'azione di XALKORI o sul perché le è stato prescritto, si rivolga al medico.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere XALKORI**

##### **Non prenda XALKORI:**

- Se è allergico a crizotinib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6, "Cosa contiene XALKORI").
- Se ha una grave malattia al fegato

##### **Avvertenze e precauzioni**

Informi il medico prima di prendere XALKORI:

- Se ha o ha mai avuto una malattia al fegato lieve o moderata.
- Se ha o ha mai avuto qualsiasi altro problema ai polmoni. Alcuni disturbi polmonari potrebbero peggiorare con il trattamento con XALKORI, poiché XALKORI potrebbe causare un'inflammatione ai polmoni durante il trattamento. I sintomi sono analoghi a quelli del carcinoma polmonare. Informi immediatamente il medico se durante il trattamento con questo medicinale si verificano nuovi sintomi o peggiorano quelli già presenti, tra i quali difficoltà di

respirazione, fiato corto, tosse con o senza muco o febbre.

- Se le è stato detto di avere un'alterazione del tracciato cardiaco in seguito ad elettrocardiogramma (ECG) nota come prolungamento dell'intervallo QT.
- Se ha disturbi visivi (vedere lampi di luce, visione offuscata e visione doppia).
- Se è attualmente in trattamento con uno qualsiasi dei medicinali elencati al paragrafo **Altri medicinali e XALKORI**

Gran parte delle informazioni disponibili proviene da pazienti con un particolare tipo di istologia di NSCLC (adenocarcinoma) positivo per ALK, mentre ci sono scarse informazioni sulle altre istologie.

### **Uso nei bambini e negli adolescenti**

Questo medicinale non è raccomandato per il trattamento di bambini e adolescenti. L'indicazione non si riferisce a bambini e adolescenti.

### **Altri medicinali e XALKORI**

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

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

- Claritromicina, telitromicina, troleandomicina, antibiotici usati per il trattamento di infezioni batteriche.
- Ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, usati per il trattamento di infezioni micotiche.
- Atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, usati per il trattamento di infezioni da HIV/AIDS.

I seguenti medicinali possono ridurre l'efficacia di XALKORI:

- fenitoina, carbamazepina o fenobarbital, antiepilettici usati per il trattamento di attacchi epilettici o convulsioni
- rifabutina, rifampicina, usati per il trattamento della tubercolosi
- erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), una pianta medicinale utilizzata per il trattamento della depressione.

XALKORI può aumentare gli effetti indesiderati associati ai seguenti medicinali:

- alfentanil, e altri oppiacei a breve durata d'azione quali fentanil (antidolorifici usati per alcune procedure chirurgiche)
- chinidina, digossina, disopiramide, amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide, verapamil, diltiazem, usati per il trattamento di problemi cardiaci
- pimozide, usato per il trattamento di malattie mentali
- cisapride, usata per il trattamento di problemi allo stomaco
- ciclosporina, sirolimus e tacrolimus, usati nei pazienti sottoposti a trapianto
- alcaloidi dell'ergot (p.es. ergotamina, diidroergotamina), usati per il trattamento dell'emicrania
- dabigatran, un anticoagulante usato per rallentare la coagulazione del sangue
- colchicina, usata per il trattamento della gotta
- pravastatina, usata per ridurre i livelli di colesterolo
- clonidina, guanfacina, usate per il trattamento dell'ipertensione
- meflochina, usata per la prevenzione della malaria
- pilocarpina, usata per il trattamento del glaucoma (una grave patologia dell'occhio)
- anticolinesterasici, usati per ripristinare la funzionalità muscolare
- antipsicotici, usati per il trattamento di malattie mentali

- moxifloxacina, usata per il trattamento di infezioni batteriche
- metadone, usato per il trattamento del dolore e della dipendenza da oppiacei

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

**Contraccettivi orali**

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

### **XALKORI con cibi e bevande**

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

### **Gravidanza e allattamento**

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

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

Non allatti al seno durante il trattamento con XALKORI. XALKORI potrebbe danneggiare il neonato allattato al seno.

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

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

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

## **3. Come prendere XALKORI**

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

- La dose raccomandata è di una capsula da 250 mg assunta per via orale due volte al giorno (per un totale di 500 mg).
- Prenda una capsula al mattino e una alla sera.
- Prenda le capsule ogni giorno all'incirca alla stessa ora.
- Può prendere le capsule con o senza cibo, evitando sempre il succo di pompelmo.
- Deglutisca le capsule intere, senza romperle, scioglierle o aprirle.

Se necessario, il medico potrebbe decidere di ridurre la dose a 200 mg da assumere per via orale due volte al giorno (per un totale di 400 mg) e se fosse necessaria un'ulteriore riduzione, di passare a 250 mg da assumere per via orale una volta al giorno.

### **Se prende più XALKORI di quanto deve**

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

### **Se dimentica di prendere XALKORI**

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

• Se la dose successiva deve essere assunta **dopo 6 ore o più**, prenda la capsula dimenticata non appena se ne ricorda.

Poi prenda la capsula successiva all'ora abituale.

• Se la dose successiva deve essere assunta **entro 6 ore**, non prenda la capsula dimenticata.

Prenda la capsula successiva all'ora abituale.

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

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

#### **Se interrompe il trattamento con XALKORI**

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

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

#### **4. Possibili effetti indesiderati**

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

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

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

- **Alterazioni della funzionalità del fegato**  
Informi immediatamente il medico se si sente più stanco del solito, se presenta ingiallimento della pelle e della parte bianca dell'occhio, se le urine sono scure o marroni (colore del tè), se compaiono nausea, vomito o riduzione dell'appetito, se ha dolore alla parte destra dello stomaco, se ha prurito oppure se nota un aumento della tendenza alla formazione di lividi. Il medico potrebbe sottoporla ad analisi del sangue per controllare la funzionalità del fegato, e qualora i risultati siano anomali, potrebbe decidere di ridurre la dose di XALKORI oppure di interrompere il trattamento.
- **Infiammazione ai polmoni**  
Informi il medico immediatamente se ha difficoltà a respirare, soprattutto se associato a tosse o febbre.
- **Senso di testa vuota, svenimento o fastidio al torace**  
Informi il medico immediatamente se si manifestano questi sintomi che potrebbero indicare delle alterazioni nell'attività elettrica (osservate all'elettrocardiogramma) oppure alterazioni del ritmo cardiaco. Il medico potrebbe effettuare un elettrocardiogramma per verificare se sono sopraggiunti problemi cardiaci durante il trattamento con XALKORI.

Altri effetti indesiderati di XALKORI possono essere:

*Effetti indesiderati molto comuni* (possono verificarsi in più di 1 paziente su 10)

- Alterazioni dei test di laboratorio di funzionalità del fegato.
- Disturbi visivi (lampi di luce, visione offuscata o visione doppia, che si manifestano spesso subito dopo l'inizio del trattamento con XALKORI).

- Neuropatia (sensazione di intorpidimento o di punture di spillo alle articolazioni, alle estremità oppure ai muscoli).
- Capogiri.
- Stanchezza.
- Edema (eccesso di liquido nel tessuto corporeo che causa gonfiore alle mani e ai piedi).
- Disturbi allo stomaco, inclusi nausea, vomito, diarrea, stipsi e disturbi esofagei.
- Riduzione dell'appetito.
- Alterazione del senso del gusto.
- Rash cutaneo.

*Effetti indesiderati comuni* (possono verificarsi da 1 a 10 pazienti su 100)

- Riduzione del numero dei globuli rossi (anemia) dei globuli bianchi (che sono importanti per combattere le infezioni) e delle piastrine (che sono importanti per la coagulazione del sangue).
- Indigestione.
- Ridotta frequenza cardiaca.

*Effetti indesiderati non comuni* (possono verificarsi da 1 a 10 pazienti su 1.000)

- Sacche chiuse di liquido nei reni (cisti renali complicate).

## 5. Come conservare XALKORI

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

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

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene XALKORI

- Il principio attivo di XALKORI è crizotinib. Le capsule di XALKORI possono avere diversi dosaggi.

XALKORI 200 mg: ogni capsula contiene 200 mg di crizotinib

XALKORI 250 mg: ogni capsula contiene 250 mg di crizotinib

- Gli altri componenti sono:

*Contenuto della capsula:* silice colloidale anidra, cellulosa microcristallina, calcio idrogeno fosfato anidro, sodio amido glicolato (Tipo A), magnesio stearato.

*Involucro della capsula:* gelatina, titanio diossido (E171) e ossido di ferro rosso (E172).

*Inchiostro:* gommalacca, glicole propilenico, idrossido di potassio, ossido di ferro nero (E172).

### Descrizione dell'aspetto di XALKORI e contenuto della confezione

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

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

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich, Kent CT13 9NJ  
United Kingdom

**Produttore**

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Germany

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

**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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il { MM/AAAA }**

Questo medicinale è stato autorizzato con un tipo di approvazione definita “approvazione condizionata”.

Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L’Agenzia europea dei medicinali esaminerà le nuove informazioni su questo medicinale almeno una volta all’anno e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu>.

**ALLEGATO IV**

**CONCLUSIONI SUL RILASCIO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN  
COMMERCIO CONDIZIONATA PRESENTATE DALL'AGENZIA EUROPEA DEI  
MEDICINALI**

## **CONCLUSIONI PRESENTATE DALL'AGENZIA EUROPEA DEI MEDICINALI SU:**

- **Autorizzazione all'immissione in commercio condizionata**

Dopo aver valutato la domanda, il CHMP è del parere che il rapporto beneficio/rischio sia favorevole e raccomanda pertanto il rilascio di una autorizzazione all'immissione in commercio condizionata, come ulteriormente motivato nel Rapporto pubblico di valutazione europea (*European Public Assessment Report*, EPAR).