

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

XALKORI 200 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 200 mg de crizotinib.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Cápsula branca opaca e cor-de-rosa opaca, com “Pfizer” impresso na cabeça e “CRZ 200” no corpo.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

XALKORI está indicado para o tratamento de adultos com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) avançado com cinase do linfoma anaplásico (ALK)-positivo previamente tratados.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com XALKORI deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência na utilização de medicamentos anticancerígenos.

Teste de ALK

É necessário um teste de ALK preciso e validado para a seleção de doentes para o tratamento com XALKORI. (ver secção 5.1 para informações relativas aos testes utilizados nos ensaios).

O estado de CPNPC com ALK positivo deve ser estabelecido antes do início da terapêutica com XALKORI. A avaliação deve ser efetuada por laboratórios com competência demonstrada na tecnologia específica a ser utilizada (ver secção 4.4).

Posologia

O regime posológico recomendado de XALKORI é 250 mg duas vezes por dia (500 mg por dia) tomados continuamente. Se falhar uma dose, esta deve ser tomada assim que o doente se lembrar, a não ser que falem menos de 6 horas até à próxima dose; neste caso o doente não deve tomar a dose esquecida. Os doentes não devem tomar 2 doses ao mesmo tempo para compensar uma dose que se esqueceram de tomar.

Ajustes posológicos

Pode ser necessário uma interrupção da posologia e/ou uma redução da dose com base na segurança e tolerabilidade individuais. No Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado, as reações adversas mais frequentes

que levaram a interrupções da dose foram neutropenia, elevação das transaminases, náuseas e vômitos. As reações adversas mais frequentes que levaram a reduções da dose foram elevação das transaminases, prolongamento do QT no eletrocardiograma e neutropenia. Se for necessária uma redução da dose, então a dose de XALKORI deve ser reduzida para 200 mg tomados duas vezes por dia. Se for necessária uma redução adicional da dose, a dose deve ser modificada para 250 mg tomados uma vez por dia com base na segurança e tolerabilidade individuais. As *guidelines* de redução da dose para as toxicidades hematológicas e não-hematológicas são disponibilizadas nas Tabelas 1 e 2.

Tabela 1. Modificação da dose de XALKORI – Toxicidades hematológicas^{a,b}

Grau CTCAE^c	Tratamento com XALKORI
Grau 3	Suspender até à recuperação para Grau ≤ 2 , depois retomar com o mesmo esquema posológico
Grau 4	Suspender até à recuperação para Grau ≤ 2 , depois retomar com 200 mg duas vezes por dia ^d

a. Exceto linfopenia (a não ser que esteja associada a acontecimentos clínicos, como por exemplo, infeções oportunistas).

b. Em doentes que desenvolveram neutropenia e leucopenia, ver também secções 4.4 e 4.8.

c. Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos do Instituto Nacional do Cancro.

d. Em caso de recorrência, suspender até recuperação para Grau ≤ 2 , depois retomar com 250 mg uma vez por dia. Descontinuar permanentemente no caso de recorrência de Grau 4.

Tabela 2. Modificação da dose de XALKORI – Toxicidades não-hematológicas

Grau CTCAE^a	Tratamento com XALKORI
Aumento de alanina aminotransferase (ALT) ou aspartato aminotransferase (AST) de Graus 3 ou 4 com bilirrubina total de Grau ≤ 1	Suspender até à recuperação para Grau ≤ 1 , ou linha de base, depois retomar com 250 mg uma vez por dia e aumentar para 200 mg duas vezes por dia se clinicamente tolerado ^b
Aumentos de ALT ou AST de Graus 2, 3 ou 4 com aumento concomitante da bilirrubina total de Graus 2, 3 ou 4 (na ausência de colestase ou hemólise)	Descontinuar permanentemente
Doença pulmonar intersticial (DPI)/pneumonite de qualquer Grau	Suspender se se suspeitar de DPI/pneumonite e descontinuar permanentemente se for diagnosticada DPI/pneumonite relacionada com o tratamento ^c
Prolongamento do QTc de Grau 3	Suspender até à recuperação para Grau ≤ 1 , avaliar e corrigir electrólitos, se necessário, e depois retomar com 200 mg duas vezes por dia ^b
Prolongamento do QTc de Grau 4	Descontinuar permanentemente
Bradicardia de Graus 2, 3 ^{c, d} Sintomática, pode ser grave e clinicamente significativa, indicada intervenção médica	Suspender até à recuperação para Grau ≤ 1 ou frequência cardíaca igual ou superior a 60 Avaliar terapêuticas concomitantes que possam causar bradicardia bem como terapêutica antihipertensiva Se for identificada terapêutica concomitante que contribua para este acontecimento, esta deve ser descontinuada ou a sua dose ajustada, retomando a dose anterior após recuperação para Grau ≤ 1 ou frequência cardíaca igual ou superior a 60 Se não for identificada nenhuma terapêutica concomitante que contribua para este acontecimento, ou se esta não for descontinuada ou a dose alterada, retomar com a dose reduzida após

Grau CTCAE ^a	Tratamento com XALKORI
	recuperação para Grau ≤1 ou frequência cardíaca igual ou superior a 60
Bradicardia de Grau 4 ^{c,d,e} Risco de vida, indicada intervenção urgente	Descontinuar permanentemente se não for identificada qualquer terapêutica concomitante que contribua para este acontecimento Se for identificada medicação concomitante que contribua para este acontecimento, esta deve ser descontinuada ou a sua dose ajustada, retomando com 250 mg uma vez por dia após recuperação para Grau ≤1 ou frequência cardíaca igual ou superior a 60, com monitorização frequente

a. Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos do Instituto Nacional do Cancro.

b. O XALKORI deve ser permanentemente descontinuado no caso de recorrência de Grau ≥3. Ver secções 4.4 e 4.8.

c. Ver secções 4.4 e 4.8.

d. Frequência cardíaca inferior a 60 batimentos por minuto (bpm).

e. Descontinuar permanentemente em caso de recorrência.

Compromisso hepático

XALKORI não foi estudado em doentes com compromisso hepático. Os estudos clínicos que foram conduzidos excluíram os doentes com AST ou ALT > 2,5 × limite superior normal (LSN) ou, se devido à neoplasia subjacente, >5,0 × LSN ou com bilirrubina total > 1,5 × LSN. O tratamento com XALKORI deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso hepático ligeiro e moderado. XALKORI não deve ser utilizado em doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.3, 4.4 e 4.8).

Compromisso renal

Não é recomendado nenhum ajuste posológico inicial para os doentes com compromisso renal ligeiro ($60 \leq$ depuração da creatinina [CLcr] < 90 ml/min) ou moderado ($30 \leq$ CLcr < 60 ml/min), uma vez que a análise da farmacocinética da população não indicou alterações clinicamente significativas na exposição do crizotinib em estado estacionário, nestes doentes. As concentrações plasmáticas de crizotinib podem estar aumentadas em doentes com compromisso renal grave (CLcr < 30 ml/min). A dose de crizotinib deve ser ajustada para 250 mg, por via oral, uma vez por dia, em doentes com compromisso renal grave, que não necessitem de diálise peritoneal ou hemodiálise. A dose poderá ser aumentada para 200 mg, duas vezes por dia, com base na segurança e tolerabilidade individuais, após, pelo menos, 4 semanas de tratamento (ver secções 4.4 e 5.2).

Idosos

Dos 172 doentes tratados com crizotinib no Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado, 27 (16%) tinham 65 anos de idade ou mais. Dos 149 doentes no Estudo A, 20 (13%) tinham 65 anos de idade ou mais. Dos 934 doentes no Estudo B, 152 (16%) tinham 65 anos de idade ou mais (ver secção 5.2). Não foram observadas diferenças na segurança ou eficácia relativamente a doentes mais novos.

População pediátrica

A segurança e eficácia de XALKORI em doentes pediátricos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

As cápsulas devem ser engolidas inteiras, de preferência com água, e não devem ser esmagadas, dissolvidas ou abertas. Podem ser tomadas com ou sem alimentos. Deve evitar-se toranja ou sumo de toranja uma vez que podem aumentar a concentração plasmática do crizotinib; a erva de S. João deve ser evitada uma vez que pode diminuir a concentração plasmática do crizotinib (ver secção 4.5).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade ao crizotinib ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Compromisso hepático grave (ver secções 4.2, 4.4 e 4.8).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Avaliação do estado ALK

Ao avaliar o estado ALK de um doente, deve ser escolhida uma metodologia bem validada e robusta de forma a evitar falsos negativos ou falsos positivos.

Hepatotoxicidade

Ocorreu hepatotoxicidade induzida pelo fármaco com resultado fatal. Estes casos ocorreram durante o tratamento com XALKORI em menos de 1% dos doentes em ensaios clínicos. Foram observadas elevações concomitantes na ALT superiores a $3 \times$ LSN e na bilirrubina total superiores a $2 \times$ LSN sem elevação da fosfatase alcalina em menos de 1% dos doentes nos ensaios clínicos. Foram observados aumentos para Graus 3 ou 4 nas elevações da ALT em 17% dos doentes que receberam crizotinib relativamente a 4% dos doentes que receberam quimioterapia no Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado. Foram observados aumentos para Graus 3 ou 4 nas elevações da ALT em 7% dos doentes no Estudo A e em 8% dos doentes no Estudo B. As elevações para Graus 3 e 4 foram geralmente reversíveis após a interrupção da posologia. 2 doentes do Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado (1%), 1 doente do Estudo A (<1%) e 5 doentes do estudo B (<1%) necessitaram de descontinuação permanente do tratamento. Os aumentos das transaminases ocorrem geralmente nos dois primeiros meses de tratamento. XALKORI não deve ser utilizado em doentes com compromisso hepático grave (incluindo doentes com bilirrubina total $>3 \times$ LSN independentemente da razão ALT/AST) (ver secções 4.2, 4.3 e 4.8). Os testes da função hepática incluindo ALT, AST e bilirrubina total devem ser monitorizados uma vez por semana nos dois primeiros meses de tratamento, e depois uma vez por mês e como clinicamente indicado, com uma repetição dos testes mais frequente para os aumentos para Graus 2, 3 ou 4. Para os doentes que desenvolvam elevações das transaminases, ver secção 4.2.

Doença pulmonar intersticial/Pneumonite

Pode ocorrer doença pulmonar intersticial (DPI)/ pneumonite grave, com risco de vida e/ou fatal em doentes tratados com XALKORI. Transversalmente ao Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado e Estudos A e B (n=1255), 33 (2,6%) doentes tratados com crizotinib desenvolveram DPI de qualquer Grau, incluindo 13 (1%) doentes com Graus 3 ou 4 e 6 (0,5%) doentes com casos fatais. Em geral, estes casos ocorreram nos primeiros 2 meses após o início do tratamento. Os doentes com sintomas pulmonares indicativos de DPI/pneumonite devem ser monitorizados. Deve suspender-se o tratamento com XALKORI se se suspeitar de DPI/pneumonite. A ocorrência de DPI/pneumonite induzida pelo medicamento deve ser considerada no diagnóstico diferencial de doentes com doenças semelhantes a DPI, tais como, pneumonite, pneumonite pela radiação, pneumonite de hipersensibilidade, pneumonite intersticial, fibrose pulmonar, síndrome de dificuldade respiratória aguda (ARDS), alveolite, infiltração pulmonar, pneumonia, edema pulmonar, doença pulmonar obstrutiva crónica, derrame pleural, pneumonia de aspiração, bronquite, bronquiolite obliterante e bronquiectasia. Devem ser excluídas outras potenciais causas de DPI/pneumonite, e o XALKORI deve ser permanentemente descontinuado em doentes diagnosticados com DPI/pneumonite relacionada com o tratamento (ver secções 4.2 e 4.8).

Prolongamento do intervalo QT

Tem sido observado um prolongamento do QTc em ensaios clínicos, em doentes tratados com XALKORI (ver secções 4.8 e 5.2), o que pode levar a um risco aumentado de taquiarritmias ventriculares (por exemplo, Torsades de pointes) ou morte súbita. Os benefícios e riscos potenciais do crizotinib devem ser considerados antes do início da terapêutica em doentes com bradicardia pré-existente, com antecedentes ou predisposição para prolongamento do intervalo QTc, que estejam a tomar antiarrítmicos ou outros medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT e em doentes com doença cardíaca pré-existente e/ou perturbações eletrolíticas relevantes. XALKORI deve ser administrado com precaução nestes doentes devendo ser realizada uma monitorização periódica dos eletrocardiogramas (ECG), electrólitos e da função renal.. Quando se utilizar XALKORI, o ECG e os electrólitos (por exemplo, cálcio, magnésio, potássio) devem ser obtidos antes e o mais próximo possível da primeira dose, recomendando-se a monitorização periódica com ECG e electrólitos, especialmente no início do tratamento em caso de vómitos, diarreia, desidratação ou compromisso da função renal. Os electrólitos devem ser corrigidos se necessário. Se o QTc aumentar 60 ms ou mais relativamente à linha de base, mas o QTc for <500 ms, o crizotinib deve ser suspenso e deve ser consultado um cardiologista. Se o QTc aumentar para 500 ms ou mais, deve ser consultado um cardiologista imediatamente. Para os doentes que desenvolvam prolongamento do QTc, ver secções 4.2, 4.8 e 5.2.

Bradicardia

Em ensaios clínicos, foi notificada bradicardia emergente do tratamento, por todas as causas, em 5 a 10% de doentes tratados com crizotinib. Pode ocorrer bradicardia sintomática (por exemplo, síncope, tonturas, hipotensão) em doentes a receber XALKORI. O efeito completo do crizotinib na redução da frequência cardíaca pode não se desenvolver durante várias semanas após o início do tratamento. Sempre que possível, deve ser evitada a utilização de crizotinib concomitantemente com outros agentes bradicardizantes (por exemplo, beta-bloqueadores, bloqueadores de canal de cálcio não-dihidropiridinas, tais como verapamilo e diltiazem, clonidina, digoxina) dado o risco aumentado de ocorrência de bradicardia sintomática. A frequência cardíaca e a pressão arterial devem ser monitorizadas frequentemente. Não são necessários ajustes de dose em casos de bradicardia assintomática. Para a gestão de doentes que desenvolvam bradicardia sintomática, ver as secções Modificação da Dose e Efeitos Indesejáveis (ver secções 4.2 e 4.8).

Neutropenia e Leucopenia

Neutropenia de Graus 3 ou 4 foi muito frequentemente notificada (6%-13%) em ensaios clínicos com crizotinib (Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado e Estudos A e B). Leucopenia de Graus 3 ou 4 foi frequentemente notificada (2%) (ver secção 4.8). Menos de 1% dos doentes desenvolveu neutropenia febril em ensaios clínicos com crizotinib. Deverá ser realizado um hemograma completo incluindo contagem diferencial de leucócitos como clinicamente indicado, com uma monitorização mais frequente se forem observadas anomalias de Graus 3 ou 4, ou se ocorrerem febre ou infeção (ver secção 4.2).

Perfuração gastrointestinal

Em estudos clínicos com crizotinib, foram notificados acontecimentos de perfurações gastrointestinais. Houve notificações de casos fatais de perfuração gastrointestinal durante a utilização pós-comercialização de XALKORI (ver secção 4.8).

O crizotinib deve ser utilizado com precaução em doentes com risco de perfuração gastrointestinal (por exemplo, antecedentes de diverticulite, metástases no trato gastrointestinal, uso concomitante de medicamentos com risco reconhecido de perfuração gastrointestinal).

O crizotinib deve ser descontinuado em doentes que desenvolvam perfuração gastrointestinal. Os doentes devem ser informados sobre os primeiros sinais de perfurações gastrointestinais e devem ser

aconselhados a consultar rapidamente um médico em caso de aparecimento desses sinais.

Compromisso renal

A dose de crizotinib deve ser ajustada em doentes com compromisso renal grave, que não necessitem de diálise peritoneal ou hemodiálise (ver secções 4.2 e 5.2).

Efeitos visuais

Ocorreram distúrbios da visão nos doentes no Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado, no Estudo A e no Estudo B. Deve considerar-se uma avaliação oftalmológica (por exemplo, acuidade visual, fundoscopia e exames com lâmpada de fenda) se o distúrbio da visão persistir ou se se agravar a sua intensidade (ver secção 4.8).

Interações fármaco-fármaco

O uso concomitante de crizotinib com inibidores/indutores potentes do CYP3A4 e substratos do CYP3A4 com índices terapêuticos estreitos deve ser evitado (ver secção 4.5). Evitar usar crizotinib concomitantemente com outros agentes bradicardizantes, medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT e/ou antiarrítmicos (ver secção 4.4 Prolongamento do intervalo QT, Bradicardia e secção 4.5).

Histologia não-adenocarcinoma

A informação disponível em doentes com CPNPC ALK-positivo com histologia não-adenocarcinoma é limitada (ver secção 5.1).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações farmacocinéticas

Agentes que podem aumentar as concentrações plasmáticas do crizotinib

A coadministração de crizotinib com inibidores potentes do CYP3A pode aumentar as concentrações plasmáticas do crizotinib. A coadministração de uma dose oral única de 150 mg de crizotinib na presença de cetoconazol (200 mg duas vezes por dia), um inibidor potente do CYP3A, resultou em aumentos na exposição sistémica do crizotinib, com os valores de AUC_{inf} e C_{max} aproximadamente 3,2 vezes e 1,4 vezes, respetivamente, os observados quando o crizotinib foi administrado isolado.

Como tal, o uso concomitante de inibidores potentes do CYP3A (certos inibidores da protease como o atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir e certos antifúngicos azólicos como o itraconazol, cetoconazol e voriconazol, certos macrólidos como a claritromicina, telitromicina e troleandomicina) deve ser evitado. A toranja e o sumo de toranja podem também aumentar as concentrações plasmáticas do crizotinib e devem ser evitados (ver secção 4.2 e 4.4). Para além disso, o efeito dos inibidores do CYP3A na exposição do crizotinib em estado estacionário não foi estabelecido.

Agentes que podem diminuir as concentrações plasmáticas do crizotinib

A coadministração de uma dose única de 250 mg de crizotinib com rifampicina (600 mg QD), um indutor potente do CYP3A4, resultou em diminuições de 82% e 69% na AUC_{inf} e C_{max} do crizotinib, respetivamente, quando comparado com a administração de crizotinib isolado. A coadministração de crizotinib com indutores potentes do CYP3A pode diminuir as concentrações plasmáticas do crizotinib. O uso concomitante de indutores potentes do CYP3A, incluindo mas não limitado a carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampicina e Erva de S. João, deve ser evitado (ver secção 4.4). Para além disso, o efeito dos indutores do CYP3A na exposição do crizotinib em estado estacionário não foi estabelecido.

Coadministração com medicamentos que aumentam o pH gástrico

A solubilidade aquosa do crizotinib é dependente do pH, sendo a solubilidade maior com um pH baixo (ácido). A administração de uma dose única de 250 mg de crizotinib após tratamento com esomeprazol (40 mg QD), durante 5 dias, resultou numa diminuição de cerca de 10% da exposição total a crizotinib (AUC_{inf}), sem alteração da exposição máxima (C_{max}); a dimensão da alteração na exposição total não foi clinicamente significativa. Deste modo, não é necessário um ajuste posológico inicial quando crizotinib é coadministrado com agentes que aumentam o pH gástrico (por exemplo, inibidores das bombas de prótons, bloqueadores H₂ ou antiácidos).

Agentes cujas concentrações plasmáticas podem ser alteradas pelo crizotinib

Após 28 dias de crizotinib administrado na dosagem de 250 mg duas vezes por dia em doentes com cancro, a AUC do midazolam oral foi 3,7 vezes a observada quando o midazolam foi administrado isolado, sugerindo que o crizotinib é um inibidor moderado do CYP3A. Como tal, deve evitar-se a coadministração de crizotinib com substratos do CYP3A, com índices terapêuticos estreitos, incluindo, mas não limitado a, alfentanilo, cisaprida, ciclosporina, derivados da ergotamina, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimus e tacrolimus (ver secção 4.4). Se a associação for necessária, deve ser feita uma monitorização clínica cuidadosa.

Os estudos *in vitro* indicaram que crizotinib é um inibidor do CYP2B6. Por este motivo, o crizotinib pode ter o potencial de aumentar as concentrações plasmáticas de fármacos coadministrados que são metabolizados pelo CYP2B6 (por exemplo, bupropiona, efavirenz).

Os estudos *in vitro* em hepatócitos humanos indicaram que o crizotinib pode induzir as enzimas reguladas pelo recetor X do pregnano (PXR) e pelo recetor constitutivo de androstanos (CAR) (por exemplo, CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, UGT1A1). No entanto, não foi observada indução *in vivo* durante a coadministração de crizotinib com midazolam como sonda de substrato do CYP3A4. Deve ter-se precaução na administração de crizotinib em associação com medicamentos que são predominantemente metabolizados por estas enzimas. De notar que a eficácia da administração concomitante de contraceptivos orais pode ser reduzida.

Estudos *in vitro* indicam que o crizotinib é um inibidor fraco da UGT1A1 e UGT2B7. Portanto, o crizotinib pode ter o potencial para aumentar as concentrações plasmáticas de medicamentos coadministrados que são metabolizados predominantemente pela UGT1A1 (por exemplo, raltegravir, irinotecano) ou UGT2B7 (por exemplo, morfina, naloxona).

Com base num estudo *in vitro*, prevê-se que o crizotinib seja um inibidor da gp-P intestinal. Como tal, a administração de crizotinib com medicamentos que são substratos da gp-P (por exemplo, digoxina, dabigatran, colchicina, pravastatina) pode aumentar o seu efeito terapêutico e reações adversas. Recomenda-se uma vigilância clínica rigorosa quando o crizotinib é administrado com estes medicamentos.

O crizotinib é um inibidor *in vitro* de OCT1 e OCT2. Portanto, o crizotinib pode ter o potencial para aumentar as concentrações plasmáticas dos medicamentos coadministrados que são substratos de OCT1 ou OCT2 (por exemplo, metformina, procainamida).

Interações farmacodinâmicas

Em estudos clínicos, observou-se prolongamento do intervalo QT com crizotinib. Portanto, o uso concomitante de crizotinib com medicamento conhecidos por prolongarem o intervalo QT ou medicamentos capazes de induzir Torsades de pointes (por exemplo, classe IA [quinidina, disopiramida] ou classe III [por exemplo, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida], metadona, cisaprida, moxifloxacina, antipsicóticos, etc.) deve ser cuidadosamente considerado. Deve fazer-se uma monitorização do intervalo QT no caso de associações destes medicamentos (ver secções 4.2 e 4.4).

Foi notificada bradicardia durante os estudos clínicos; portanto, deve utilizar-se crizotinib com precaução devido ao risco de bradicardia excessiva quando utilizado em associação com outros agentes bradicardizantes (por exemplo, bloqueadores dos canais de cálcio não-di-hidropiridina tais como verapamilo e diltiazem, bloqueadores beta, clonidina, guanfacina, digoxina, mefloquina, anticolinesterases, pilocarpina) (ver secções 4.2 e 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Contraceção em homens e mulheres

As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a evitar ficarem grávidas enquanto estão a receber XALKORI.

Devem ser utilizados métodos contraceptivos adequados durante a terapêutica, e durante pelo menos 90 dias após a conclusão da terapêutica (ver secção 4.5).

Gravidez

XALKORI pode causar efeitos prejudiciais no feto quando administrado a uma mulher grávida. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Não existem dados em mulheres grávidas a utilizar crizotinib. Este medicamento não deve ser utilizado durante a gravidez, a não ser que a condição clínica da mãe requeira tratamento. As mulheres grávidas, ou as doentes que fiquem grávidas enquanto estiverem a receber crizotinib, ou os doentes do sexo masculino que estejam em tratamento e sejam parceiros de mulheres grávidas, devem ser informados do possível perigo para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se o crizotinib e os seus metabolitos são excretados no leite materno. Devido ao possível risco para o lactente, as mães devem ser aconselhadas para evitar amamentar enquanto estão a receber XALKORI (ver secção 5.3).

Fertilidade

Com base em descobertas de segurança não clínicas, a fertilidade masculina e feminina pode ser comprometida pelo tratamento com XALKORI (ver secção 5.3). Tanto os homens como as mulheres devem procurar aconselhamento sobre a preservação da fertilidade antes do tratamento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Deve ter-se precaução ao conduzir ou operar máquinas uma vez que os doentes podem desenvolver bradicardia sintomática (por exemplo, síncope, tonturas e hipotensão), distúrbios da visão ou fadiga enquanto estão a tomar XALKORI (ver secções 4.2, 4.4 e 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Os dados descritos abaixo refletem a exposição a XALKORI de 172 doentes com CPNPC em estado avançado com ALK-positivo que participaram no Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado e de 1083 doentes com CPNPC em estado avançado com ALK-positivo que participaram em 2 ensaios clínicos de braço único (Estudos A e B). Estes doentes receberam uma dose oral inicial de 250 mg administrada duas vezes por dia continuamente.

As reações adversas mais graves em doentes com CPNPC em estado avançado com ALK-positivo são hepatotoxicidade, DPI/pneumonite, neutropenia e prolongamento do intervalo QT (ver secção 4.4). As reações adversas mais comuns ($\geq 25\%$) em doentes com CPNPC com ALK-positivo são perturbações da visão, náuseas, diarreia, vômitos, obstipação, edema, transaminases elevadas e fadiga.

Lista das reações adversas em formato tabelar

A tabela 3 apresenta as reações adversas notificadas em doentes com CPNPC em estado avançado com ALK-positivo que receberam crizotinib no Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado com uma duração mediana de tratamento de 31 semanas.

As reações adversas mais frequentes que levaram a interrupções de dose foram neutropenia (8%), transaminases elevadas (8%), náusea (5%) e vômitos (3%). As reações adversas mais frequentes que levaram a reduções de dose foram transaminases elevadas (8%), prolongamento do QT no electrocardiograma (3%) e neutropenia (2%). Os acontecimentos adversos avaliados pelo Investigador e relacionados com o tratamento e que resultaram em descontinuação permanente ocorreram em 11 (6%) doentes a receberem crizotinib. As reações adversas mais frequentes que levaram a descontinuação permanente foram doença pulmonar intersticial (2%) e transaminases elevadas (1%).

As reações adversas listadas na Tabela 3 são apresentadas por classe de sistema de órgãos e categorias de frequência, definidas utilizando a seguinte convenção: muito frequentes (igual ou superior a 1/10), frequentes (igual ou superior a 1/100 a menor que 1/10), pouco frequentes (igual ou superior a 1/1.000 a menor que 1/100) ou raros (igual ou superior a 1/10.000 a menor que 1/1.000). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 3. Reações adversas notificadas no Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado com crizotinib

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes $\geq 1/10$	Frequentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Pouco Frequentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia ^a (27%) Anemia ^b (17%)	Leucopenia (9%)	
Doenças do metabolismo e da nutrição	Diminuição do apetite (27%)	Hipofosfatemia (3%)	
Doenças do sistema nervoso	Neuropatia ^c (19%) Disgeusia (26%)		
Afeções oculares	Distúrbio da visão ^e (60%)		
Doenças cardíacas	Tonturas ^d (22%)	Prologamento do QT no electrocardiograma (5%) Bradicardia ^f (5%) Síncope (3%)	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Doença pulmonar intersticial ^g (4%)	
Doenças gastrointestinais	Diarreia (60%) Vômitos (47%) Náuseas (55%) Obstipação (42%)	Dispepsia (8%)	Perfuração gastrointestinal (1%)
Afeções hepatobiliares	Transaminases elevadas ^h (38%)	Fosfatase alcalina no sangue aumentada (8%)	Falência hepática (1%)

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes ≥1/10	Frequentes ≥1/100 a <1/10	Pouco Frequentes ≥1/1.000 a <1/100
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção cutânea (9%)	
Doenças renais e urinárias		Cisto renal ¹ (4%)	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Edema ¹ (31%) Fadiga (27%)		

Inclui casos notificados dentro do grupo de termos:

- Neutropenia (neutropenia febril, neutropenia, contagem de neutrófilos diminuída)
- Anemia (anemia, hemoglobina diminuída)
- Neuropatia (disestesia, dificuldades de marcha, hipostesia, fraqueza muscular, nevralgia, neuropatia periférica, parestesia, neuropatia sensorial periférica, polineuropatia, sensação de queimadura no corpo)
- Tonturas (distúrbios de equilíbrio, tonturas, tontura postural)
- Distúrbio da visão (diplopia, fotofobia, fotopsia, visão turva, acuidade visual reduzida, insuficiência visual, moscas volantes)
- Bradycardia (bradicardia, bradicardia sinusal)
- Doença pulmonar intersticial (síndrome de dificuldade respiratória aguda, doença pulmonar intersticial, pneumonite)
- Transaminases elevadas (alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada, gama-glutamyltransferase aumentada, função hepática alterada, transaminases aumentadas)
- Cistos renais (cistos renais)
- Edema (edema facial, edema generalizado, inchaço local, edema localizado, edema, edema periférico, edema periorbital)

A população de análise de segurança no Estudo B incluiu 934 doentes que receberam crizotinib. A duração mediana de tratamento foi de 23 semanas. As reações adversas mais comuns (≥25%) incluíram distúrbios de visão, náuseas, vômitos, diarreia, edema, obstipação e fadiga. As reações adversas de Graus 3 ou 4 mais comuns (>3%) no Estudo B incluíram neutropenia, transaminases elevadas e obstipação.

A população de análise de segurança no Estudo A incluiu 149 doentes que receberam crizotinib. A duração mediana de tratamento foi de 43 semanas. As reações adversas mais comuns (≥25%) no Estudo A incluíram náuseas, distúrbios de visão, diarreia, vômitos, edema, obstipação, tonturas, fadiga e apetite diminuído.

Descrição das reações adversas selecionadas

Hepatotoxicidade

Ocorreu hepatotoxicidade induzida pelo fármaco com resultado fatal. Estes casos ocorreram durante o tratamento com XALKORI em menos de 1% dos doentes em ensaios clínicos. Foram observadas elevações concomitantes da ALT superiores a 3 × LSN e na bilirrubina total superiores a 2 × LSN sem elevação da fosfatase alcalina em menos de 1% dos doentes nos ensaios clínicos.

Foram observados aumentos para Graus 3 ou 4 na elevação da ALT em 17% dos doentes que receberam crizotinib relativamente a 4% dos doentes que receberam quimioterapia no Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado. Foram observados aumentos para Graus 3 ou 4 na elevação da ALT em 7% dos doentes no Estudo A e em 8% dos doentes no Estudo B.

As elevações das transaminases (ALT, AST) ocorreram geralmente nos dois primeiros meses de tratamento. Transversalmente aos Estudo A, Estudo B e Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado, o tempo mediano para o início de aumentos de Graus 1 ou 2 das transaminases foi de 22 a 26 dias. O tempo mediano para início de aumentos de Graus 3 ou 4 das transaminases foi de 30 a 43 dias.

As elevações de Graus 3 e 4 foram geralmente reversíveis após a interrupção da posologia. As reduções de dose associadas a aumentos das transaminases ocorreram em 8% dos doentes do Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado e 3% dos doentes dos Estudos A e B. 2 doentes do Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado (1%), 1 doente do Estudo A (<1%) e 5 doentes do estudo B (<1%) necessitaram de descontinuação permanente do tratamento.

XALKORI não deve ser utilizado em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.2, 4.3 e 4.4). Os testes da função hepática incluindo ALT, AST e bilirrubina total devem ser monitorizados uma vez por semana durante os primeiros dois meses de tratamento, e depois uma vez por mês e como clinicamente indicado, com uma repetição dos testes mais frequente para a elevação de Graus 2, 3 ou 4.

A ocorrência de hepatotoxicidade deve ser monitorizada e gerida nestes doentes como recomendado nas secções 4.2 e 4.4.

Efeitos gastrointestinais

Náuseas, diarreia, vômitos e obstipação foram os acontecimentos gastrointestinais mais frequentemente notificados. Os tempos medianos para início de náuseas e vômitos foram 2 a 3 dias. A maioria destes acontecimentos foi de gravidade ligeira a moderada e diminuíram em frequência após 3 a 4 semanas. Os cuidados de suporte deverão incluir medicamentos antieméticos. A diarreia e obstipação foram, principalmente, de gravidade ligeira a moderada. Os cuidados de suporte para a diarreia e obstipação deverão incluir medicamentos antidiarreicos e laxantes, respetivamente.

Em estudos clínicos com crizotinib, foram notificados acontecimentos de perfurações gastrointestinais. Houve notificações de casos fatais de perfuração gastrointestinal durante a utilização pós-comercialização de XALKORI (ver secção 4.4).

Prolongamento do intervalo QT

Um QTcF (QT corrigido pelo método Fridericia) ≥ 500 ms foi registado em 5 (3,4%) e 10 (1,1%) dos doentes no Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado e Estudo B, respetivamente, e um aumento máximo em $QTcF \geq 60$ ms relativamente à linha de base foi observado em 9 (6,3%) e 38 (4,3%) dos doentes no Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado e Estudo B, respetivamente. No Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado, foi notificado prolongamento do QT no eletrocardiograma de Graus 3 ou 4, por todas as causas, em 6 (3,5%) dos doentes (ver secções 4.2, 4.4, 4.5 e 5.2).

Num sub-estudo de ECG de braço único (ver secção 5.2) utilizando medições de ECG manuais cegas, 11 doentes (21%) apresentaram um aumento no valor do QTcF na linha de base entre ≥ 30 e < 60 ms e um doente (2%) apresentou um aumento no valor do QTcF na linha de base ≥ 60 ms. Nenhum doente apresentou um QTcF máximo ≥ 480 ms. A análise de tendência central indicou que a maior alteração média da linha de base no QTcF foi de 12,3 ms (95% IC 5,1-19,5 ms, média dos mínimos quadrados [LS] da análise de variância [ANOVA]) e ocorreu às 6 horas pós-dose no Ciclo 2 Dia 1. Todos os limites superiores do IC de 90% da alteração da média LS do QTcF na linha de base em todos os pontos de tempo do Ciclo 2 Dia 1 foram < 20 ms.

O prolongamento do intervalo QT pode resultar em arritmias e é um fator de risco para morte súbita. O prolongamento do QT pode manifestar-se, clinicamente, como bradicardia, tonturas e síncope. Perturbações eletrolíticas, desidratação e bradicardia podem aumentar ainda mais o risco de prolongamento do QTc e, portanto, recomenda-se monitorização periódica do ECG e dos níveis de eletrólitos, em doentes com toxicidade gastrointestinal (ver secção 4.4).

Bradicardia

Bradicardia emergente do tratamento, por todas as causas, foi notificada em 8 (5%) doentes no Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado e 13 (9%) e 108 (10%) doentes nos Estudos A e B, respetivamente.

Nos Estudos 1, A e B, 19 dos 170 (11%) doentes, 26 dos 144 (18%) doentes e 90 dos 890 (10%) doentes, respetivamente, tiveram uma frequência cardíaca <50 bpm. O uso de medicação concomitante associada à bradicardia deve ser cuidadosamente avaliada. Os doentes que desenvolverem bradicardia sintomática devem ser geridos como recomendado nas secções Modificação de Dose e Advertências e Precauções (ver secções 4.2, 4.4 e 4.5).

Doença pulmonar intersticial/Pneumonite

Pode ocorrer doença pulmonar intersticial (DPI)/pneumonite grave, com risco de vida e/ou fatal em doentes tratados com XALKORI. No Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado e nos Estudos A e B (n=1255), 33 (2,6%) dos doentes tratados com crizotinib desenvolveram DPI de qualquer Grau, 13 (1%) dos doentes desenvolveram DPI de Graus 3 ou 4 e 6 (0,5%) dos doentes esteve associado um resultado fatal. Estes casos geralmente ocorreram nos dois meses após início do tratamento. Os doentes com sintomas pulmonares indicativos de DPI/pneumonite devem ser monitorizados. As outras potenciais causas de DPI/pneumonite devem ser excluídas (ver secções 4.2 e 4.4).

Efeitos visuais

Perturbações da visão emergentes do tratamento, por todas as causas, mais frequentemente alterações da visão, fotopsia, visão turva e moscas volantes foram referidos por 103 (60%) dos doentes no Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado e em 99 (66%) e 513 (55%) dos doentes no Estudo A e Estudo B, respetivamente. Este acontecimento foi notificado como ligeiro (96%), moderado (3%) e grave (<1%) com tempos medianos de início de 5, 15 e 7 dias nos Estudos 1, A e B, respetivamente. Nenhum dos doentes do Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado, 1 doente do Estudo A e 4 doentes do Estudo B tiveram uma descontinuação temporária do tratamento. Um doente do Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado e um doente do Estudo B tiveram uma redução de dose devido a distúrbios de visão. Não foi necessária descontinuação permanente do tratamento com crizotinib devido a distúrbios de visão para nenhum doente nos Estudos 1, A ou B. Deve considerar-se uma avaliação oftalmológica se o distúrbio da visão persistir ou se se agravar a sua intensidade (ver secção 4.4).

Com base no “Visual Symptom Assessment Questionnaire” (VSAQ-ALK), os doentes tratados com XALKORI no Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado referiram uma maior incidência de distúrbios visuais, relativamente aos doentes tratados com quimioterapia. O início dos distúrbios de visão começou, de uma forma geral, durante a primeira semana de administração do fármaco. A maioria dos doentes no braço XALKORI no Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado (>50%) referiu distúrbios visuais, os quais ocorreram com uma frequência de 4 a 7 dias em cada semana, duraram até 1 minuto e tiveram um impacto ligeiro ou ausência de impacto (pontuações 0 a 3 de uma pontuação máxima de 10) nas atividades diárias, como registado no questionário do doente.

Efeitos do sistema nervoso

Neuropatia emergente do tratamento, por todas as causas, como está definida na Tabela 3, foi referida por 33 (19%) doentes no Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado e por 36 (24%) e 178 (19%) doentes nos Estudos A e B, respetivamente. A disgeusia foi também muito frequentemente notificada nestes estudos, mas foi principalmente de gravidade de Grau 1.

Cistos renais

Cistos renais complexos emergentes do tratamento, por todas as causas, foram observados em 7 (4%) doentes no Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado e 1 (<1%) e 12 (1%) doentes nos Estudos A e B, respetivamente. Foi observada invasão cística local para além do rim em alguns doentes. Deve ser ponderada a monitorização periódica com imagens e urinálise nos doentes que desenvolverem cistos renais.

Neutropenia e Leucopenia

Foi observada neutropenia de Graus 3 ou 4 em 13%, 6% e 11% dos doentes tratados com crozitinib no Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado, no Estudo A e no Estudo B, respetivamente. O tempo mediano para início de neutropenia de qualquer Grau foi de 43, 197 e 47 dias, respetivamente. O tempo mediano para início de neutropenia de Graus 3 ou 4 foi de 165, 197 e 64 dias, respetivamente. A neutropenia foi associada a redução da dose em 2%, 1% e 3% dos doentes tratados com crizotinib no Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado, Estudo A e Estudo B, respetivamente. A neutropenia foi associada a descontinuação permanente do tratamento em <1% dos doentes no Estudo B. Não houve nenhuma descontinuação permanente do tratamento devido a neutropenia no Estudo A e Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado. Menos de 1% dos doentes que participaram em ensaios clínicos com crizotinib desenvolveram neutropenia febril.

Foi observada leucopenia de Graus 3 ou 4 em 2% dos doentes no Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado e no Estudo B e em <1% dos doentes no Estudo A. No Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado, no Estudo A e no Estudo B, o tempo mediano para início de leucopenia de qualquer Grau foi de 64, 75 e 43 dias, respetivamente e o tempo mediano para início de leucopenia de Graus 3 ou 4 foi de 373, 299 e 75 dias, respetivamente.

A leucopenia foi associada a redução da dose em <1% dos doentes no Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado e Estudo B. Não houve nenhuma redução de dose associada à leucopenia no Estudo A. A leucopenia não foi associada a descontinuação permanente do tratamento em qualquer dos doentes no Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado, no Estudo A ou no Estudo B.

No Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado, foram observadas descidas para Graus 3 ou 4 nos leucócitos e neutrófilos com frequências de 5% e 13%, respetivamente. No Estudo A, descidas para Graus 3 ou 4 nos leucócitos e neutrófilos foram observadas com frequências de <3% e 8%, respetivamente. No Estudo B, foram observadas descidas para Graus 3 ou 4 nos leucócitos e neutrófilos com frequências de <3% e 8%, respetivamente.

O hemograma completo, incluindo contagem diferencial dos glóbulos brancos, deve ser monitorizado como clinicamente indicado, com repetições mais frequentes dos testes se forem observadas anomalias de Graus 3 ou 4, ou se ocorrer febre ou infeção. Para os doentes que desenvolvam anomalias laboratoriais hematológicas, ver secção 4.2.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

O tratamento da sobredosagem com este medicamento consiste em medidas de suporte gerais. Não existe nenhum antídoto para XALKORI.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos – inibidor da proteína cinase; Código ATC: L01XE16.

Mecanismo de ação

O crizotinib é uma pequena molécula seletiva inibidora do recetor da tirosina cinase (RTK) do ALK e das suas variantes oncogénicas (i.e., eventos de fusão do ALK e mutações do ALK selecionadas). O crizotinib é também um inibidor do Recetor do Fator de Crescimento do Hepatócito (HGFR, c-Met) RTK e do Recepteur d'Origine Nantais (RON) RTK. O crizotinib demonstrou inibição dependente da concentração da atividade da cinase do ALK e do c-Met nos ensaios bioquímicos e inibiu a fosforilação e modulou os fenótipos dependentes da cinase em ensaios efetuados em células. O crizotinib demonstrou atividade inibitória de crescimento seletiva e potente e induziu apoptose em linhas de células tumorais exibindo eventos de fusão do ALK (incluindo EML4-ALK e NPM-ALK), ou exibindo amplificação do locus do gene *ALK* ou *MET*. O crizotinib demonstrou eficácia antitumoral, incluindo atividade antitumoral citorredutora marcada, em ratinhos com xenotransplantes tumorais que expressavam proteínas de fusão de ALK. A eficácia antitumoral do crizotinib foi dose-dependente e correlacionou-se com a inibição farmacodinâmica da fosforilação das proteínas de fusão do ALK (incluindo EML4-ALK e NPM-ALK) em tumores *in vivo*.

Estudos clínicos

Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado

O uso do agente único crizotinib no tratamento de CPNPC avançado com ALK-positivo, com ou sem metástases cerebrais, foi investigado num estudo de Fase 3, multicêntrico, multinacional, aleatorizado, e aberto (Estudo 1). O objetivo primário deste estudo foi demonstrar que crizotinib 250 mg oralmente duas vezes por dia era superior ao tratamento padrão de quimioterapia de segunda linha (pemetrexedo 500 mg/m² ou docetaxel 75 mg/m²) por via intravenosa (IV) a cada 21 dias no prolongamento da Sobrevida Livre de Progressão (PFS) em doentes com CPNPC avançado com ALK-positivo, que estavam destinados a receber apenas 1 regime prévio de quimioterapia à base de platina para CPNPC avançado. Antes de serem aleatorizados, os doentes deviam apresentar CPNPC com ALK-positivo identificado pela sonda Vysis ALK Break Apart FISH do laboratório central. Para os doentes aleatorizados para o braço da quimioterapia, a primeira escolha seria pemetrexedo, a não ser que os doentes tivessem sido previamente tratados com pemetrexedo ou apresentassem histologia escamosa. O objetivo primário de eficácia foi PFS com os acontecimentos de progressão da doença determinados por RRI. Os objetivos secundários incluíram Taxa de Resposta Objetiva (ORR), determinada por revisão radiológica independente (RRI), Duração da Resposta (DR), Sobrevida Global (OS), probabilidades de OS aos 6 meses e 1 ano e Resultados Referidos pelos Doentes (PRO). Os doentes podiam continuar o tratamento designado após apresentarem progressão da doença definida segundo os critérios do RECIST e avaliada por RRI, se indicado pelo Investigador e fosse considerado que o doente estava a ter benefício clínico. Os doentes aleatorizados para o braço da quimioterapia podiam trocar e receber crizotinib após apresentarem progressão da doença definida segundo os critérios do RECIST e confirmada por RRI. A população total do Estudo 1 incluiu 347 doentes com CPNPC avançado com ALK-positivo. Cento e setenta e três (173) doentes foram aleatorizados para o braço do crizotinib (172 doentes receberam crizotinib) e 174 doentes foram aleatorizados para o braço da quimioterapia (99 [58%] doentes receberam pemetrexedo e 72 [42%] doentes receberam docetaxel). A aleatorização foi estratificada pelo estado de desempenho ECOG (0-1, 2), metástases cerebrais (presentes, ausentes) e tratamento prévio com inibidores da tirosina quinase EGFR (sim, não). A duração mediana do tratamento do estudo foi de 31 semanas no braço do crizotinib relativamente a 12 semanas no braço da quimioterapia.

Cinquenta e oito dos 84 (69%) doentes tratados com crizotinib e 17 dos 119 (14%) dos doentes tratados com quimioterapia continuaram o tratamento durante pelo menos 3 semanas após uma progressão objetiva da doença.

As características demográficas e da linha de base principais para os doentes neste estudo foram comparáveis entre os braços de crizotinib e quimioterapia. As características demográficas da população global do estudo foram 56% do sexo feminino, idade mediana de 50 anos, estado 0 (39%) ou 1 (52%) do desempenho ECOG, Brancos (52%), Asiáticos (45%), fumadores atuais (4%), ex-fumadores (33%) e que nunca fumaram (63%). As características da doença eram doença metastática em 93% dos doentes e 93% dos tumores dos doentes foram classificados histologicamente como adenocarcinoma.

O crizotinib prolongou significativamente a PFS relativamente à quimioterapia como avaliado por RRI (ver Tabela 4 e Figura 1). O benefício do crizotinib na PFS foi consistente ao longo dos subgrupos de características dos doentes na linha de base, tais como, idade, sexo, raça, condição da classe de fumador e tempo desde o diagnóstico, pontuação do estado de desempenho ECOG, presença de metástases cerebrais e terapêutica prévia com ITQ EGFR. O crizotinib também melhorou significativamente a ORR avaliada por RRI aquando comparada com a quimioterapia.

A DR mediana foi de 32,1 semanas (IC 95%: 26,4, 42,3) no braço de crizotinib e 24,4 semanas (IC 95%: 15,0, 36,0) no braço de quimioterapia.

Os dados relativos à Sobrevivência global (OS) não estavam maduros aquando da análise PFS. Não existiu nenhuma diferença estatisticamente significativa entre o crizotinib e a quimioterapia na análise OS preliminar que não tenha sido ajustada relativamente aos efeitos de confusão relacionados com a troca. Dos 174 doentes no braço de quimioterapia, 112 (64,4%) doentes receberam subsequentemente tratamento com crizotinib.

Os dados de eficácia do Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado estão resumidos na Tabela 4 e a curva de Kaplan-Meier para a PFS encontra-se na Figura 1. A curva de Kaplan-Meier para a OS encontra-se na Figura 2.

Tabela 4. Resultados de eficácia para o CPNPC avançado com ALK-positivo do Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado (análise populacional total)

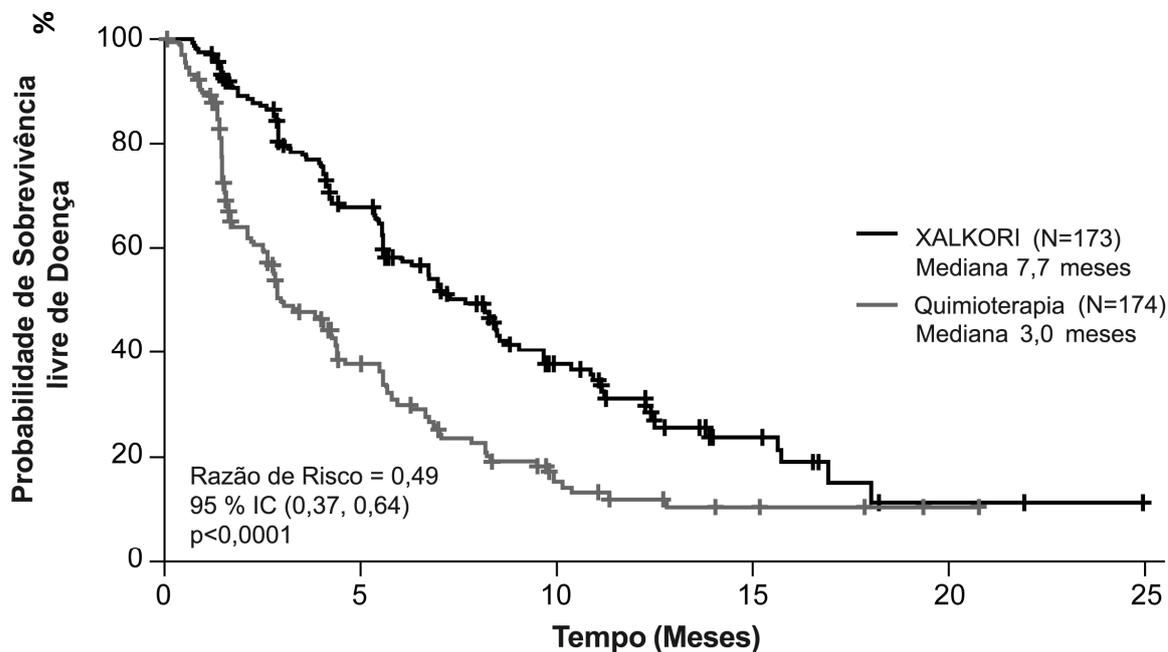
Parâmetro de Resposta	Crizotinib (N=173)	Quimioterapia (N=174)
Sobrevivência Livre de Progressão (Baseado no RRI)		
Número com acontecimentos, n (%)	100 (58%)	127 (73%)
Tipo de acontecimento, n (%)		
Doença Progressiva	84 (49%)	119 (68%)
Morte sem Progressão Objetiva	16 (9%)	8 (5%)
PFS mediana em meses (IC 95%)	7,7 (6,0, 8,8)	3,0 ^a (2,6, 4,3)
HR (IC 95%) ^b	0,49 (0,37, 0,64)	
valor p ^c	<0,0001	
Sobrevivência Global^d		
Número de mortes, n (%)	49 (28%)	47 (27%)
OS mediana em meses (IC 95%)	20,3 (18,1, NA)	22,8 (18,6, NA)
HR (IC 95%) ^b	1,02 (0,68, 1,54)	
valor p ^c	0,54	
Probabilidade de Sobrevivência aos 6 Meses, ^e % (IC 95%)	86,8 (80,4, 91,2)	83,8 (77,0, 88,7)
Probabilidade de Sobrevivência a 1 Ano, ^e % (IC 95%)	69,5 (60,6, 76,8)	71,8 (63,3, 78,7)

Respostas Tumorais (Baseado no RRI)		
Taxa de Resposta Objetiva % (IC 95%)	65% (58, 72)	20% ^f (14, 26)
valor p ^g	<0,0001	
Duração da Resposta		
Mediana ^e , Meses (IC 95%)	7,4 (6,1, 9,7)	5,6 (3,4, 8,3)

HR=Razão de Risco; IC = intervalo de confiança; NA= não atingido

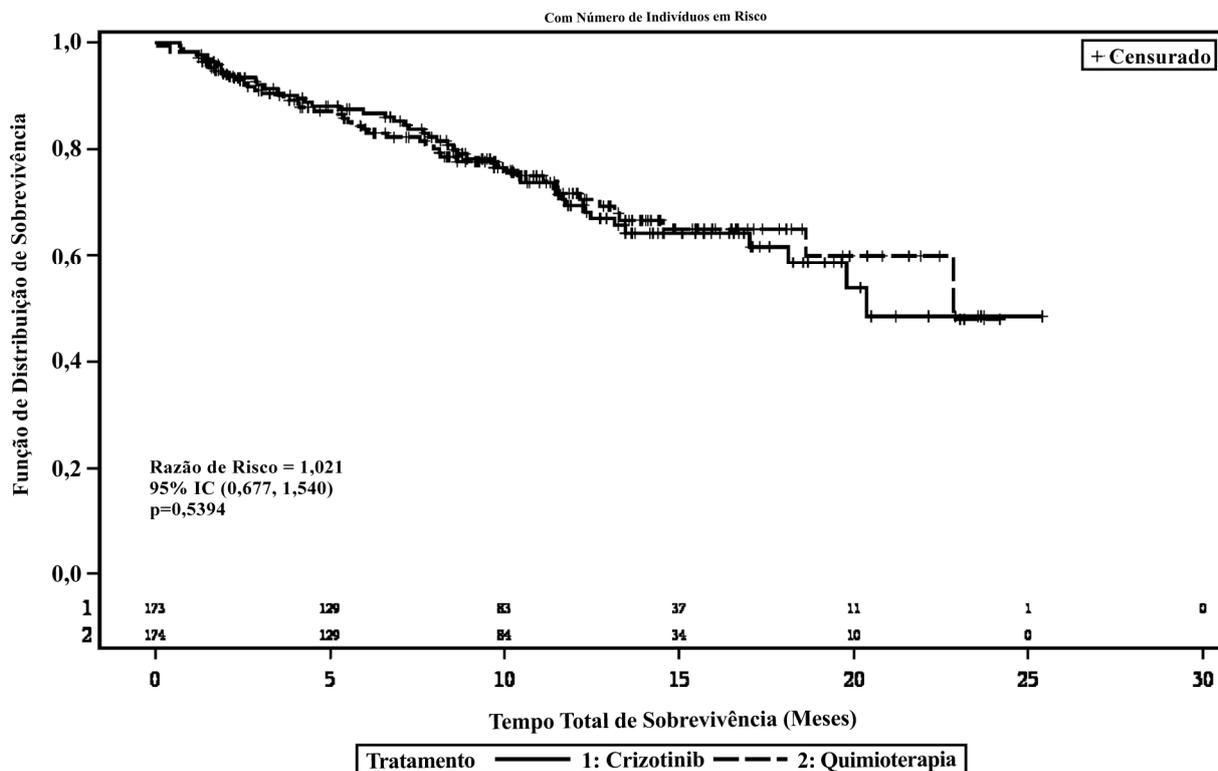
- a. A PFS mediana foi de 4,2 meses (IC 95%: 2,8, 5,7) com pemetrexedo (HR=0,59; p=0,0004 para XALKORI comparado com pemetrexedo) e 2,6 meses (IC 95%: 1,6, 4,0) com docetaxel (HR=0,30: p<0,0001 para XALKORI comparado com docetaxel).
- b. Baseado na análise de estratificação de risco proporcional de Cox.
- c. Baseado no teste Log-rank estratificado.
- d. Análise OS interina realizada aos 40% dos acontecimentos totais necessários para a análise final.
- e. Estimado usando o método Kaplan-Meier.
- f. O ORR foi de 29% (IC 95%: 21%, 39%) com pemetrexedo (p=0,0001 comparado com XALKORI) e 7% (IC 95%: 2%, 16%) com docetaxel (p=0,0001 comparado com XALKORI).
- g. Baseado no teste Cochran-Mantel-Haenszel estratificado.

Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier para a Sobrevivência Livre de Progressão (baseado no RRI) por braço de tratamento no Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado (análise populacional total)



Número em risco						
XALKORI	173	93	38	11	2	0
Quimioterapia	174	49	15	4	1	0

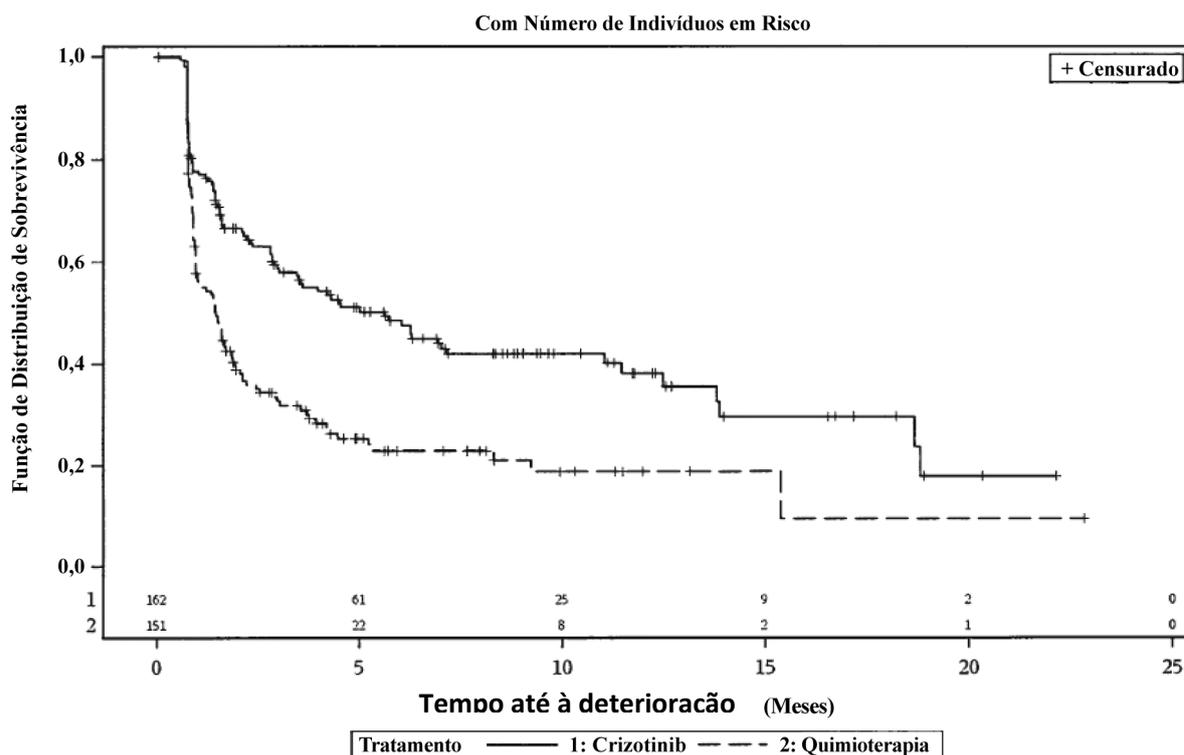
Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier para a Sobrevivência Global por braço de tratamento no Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado (análise populacional total)



Um total de 162 doentes no braço de crizotinib e 151 doentes no braço da quimioterapia completaram os questionários EORTC QLQ-C30 E LC-13 na linha de base e em pelo menos uma visita após a linha de base.

O crizotinib deu origem a benefícios nos sintomas por prolongar significativamente o tempo até a deterioração (mediana 5,6 meses relativamente a 1,4 meses) nos sintomas referidos pelos doentes nomeadamente, dor no peito, dispneia ou tosse relativamente à quimioterapia (razão de risco 0,54; IC 95%: 0,40, 0,71; Hochberg log-rank ajustado $p < 0,0001$).

Figura 3. Traçado de Kaplan-Meier do tempo até à deterioração na dor (no peito), dispneia ou tosse (objetivo compósito) por braço (população avaliável para os resultados referidos pelos doentes)



O crizotinib demonstrou uma melhoria significativamente maior relativamente à linha de base quando comparado com a quimioterapia na alopecia (ciclo 2 a 15; $p < 0,05$), tosse (ciclo 2 a 20; $p < 0,0001$), dispneia (ciclos 2 a 20; $p < 0,0001$), hemoptise (ciclo 2 a 20; $p < 0,05$), dor no braço ou ombro (ciclos 2 a 20; $p < 0,0001$), dor no peito (ciclos 2 a 20; $p < 0,0001$) e dor noutras partes (ciclos 2 a 20; $p < 0,05$). O crizotinib provocou uma deterioração significativamente menor na neuropatia periférica relativamente à linha de base (ciclo 6 a 20; $p < 0,05$), disfagia (ciclos 5 a 11; $p < 0,05$) e boca magoada (ciclo 2 a 20; $p < 0,05$) quando comparado com quimioterapia.

O crizotinib resultou em benefícios globais de qualidade de vida com uma melhoria significativamente maior relativamente à linha de base observada no braço de crizotinib quando comparado com o braço de quimioterapia (ciclos 2 a 20; $p < 0,05$).

Estudos de Braço Único em CPNPC avançado com ALK-positivo

O uso do agente único XALKORI no tratamento de CPNPC avançado com ALK-positivo foi investigado em 2 estudos multicêntricos, multinacionais de braço único (Estudos A e B). Dos doentes recrutados nestes estudos, os doentes descritos abaixo tinham recebido terapêutica sistémica anterior para a doença metastática ou localmente avançada. O objetivo primário de eficácia em ambos os estudos foi a ORR de acordo com os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST). Os objetivos secundários incluíram Tempo para Resposta do Tumor (TTR), DR, PFS e OS.

Os doentes receberam crizotinib 250 mg por via oral duas vezes por dia.

No Estudo A, os doentes com CPNPC avançado necessitavam de ter tumores ALK-positivos antes de entrarem no ensaio clínico. O CPNPC ALK-positivo foi identificado utilizando um número de testes de ensaios clínicos locais.

No momento de *cutoff* dos dados, foram recrutados, no Estudo A, cento e quarenta e nove doentes com CPNPC avançado ALK-positivo incluindo, 125 doentes com CPNPC avançado com ALK-positivo, previamente tratados. As características demográficas foram 50% sexo feminino, idade mediana de 51 anos, estado 0 (32%) e 1 (55%) no desempenho ECOG, Brancos (61%), Asiáticos (30%), menos de 1% eram fumadores atuais, 27% ex-fumadores e 72% que nunca fumaram. As características da doença eram 94% doença metastática e 98% dos cancros foram classificados histologicamente como adenocarcinoma. A duração mediana do tratamento foi de 42 semanas.

No Estudo B, os doentes com CPNPC avançado necessitavam de ter tumores ALK-positivos antes de entrarem no ensaio clínico. Na maioria dos doentes, o CPNPC ALK-positivo foi identificado utilizando o teste com a sonda FISH Vysis ALK Break-Apart. Novecentos e trinta e quatro doentes com CPNPC avançado ALK-positivo foram tratados com crizotinib no Estudo B no momento de *cutoff* dos dados. As características demográficas foram 57% sexo feminino, idade mediana de 52 anos, estado 0/1 (82%) ou 2/3 (18%) no desempenho ECOG, Brancos (52%), Asiáticos (44%), 4% fumadores atuais, 30% ex-fumadores e 66% que nunca fumaram. As características da doença eram 92% doença metastática e 94% dos cancros foram classificados histologicamente como adenocarcinoma. A duração mediana do tratamento foi de 23 semanas. Os doentes podiam continuar o tratamento designado após apresentarem progressão da doença definida segundo os critérios do RECIST e avaliada por RRI, se indicado pelo Investigador e se a avaliação benefício/risco justificasse a continuação do tratamento. Setenta e sete dos 106 doentes (73%) continuaram com o tratamento com crizotinib durante pelo menos 3 semanas após progressão objetiva da doença.

Setecentos e sessenta e cinco doentes (82%) do Estudo B com CPNPC avançado ALK-positivo previamente tratados foram simultaneamente avaliados para a resposta e identificados pelo mesmo teste FISH utilizado no Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado. Foram observadas 8 respostas completas e 357 respostas parciais para uma ORR de 48%. A DR mediana foi de 47,3 semanas. Oitenta e três por cento das respostas objetivas tumorais foram atingidas nas primeiras 12 semanas de tratamento.

Os dados de eficácia principais dos Estudos A e B são disponibilizados na Tabela 5.

Tabela 5. Resultados de eficácia para o CPNPC avançado ALK-positivo dos Estudos A e B

Parâmetro de Eficácia	Estudo A (N=125)	Estudo B (N=765)
Taxa de Resposta Objetiva ^a [% (95% IC)]	60 (51, 69)	48 (44, 51)
Tempo de Resposta do Tumor [mediana (intervalo)] semanas	7,9 (2,1, 39,6)	6,1 (3, 49)
Duração da Resposta ^b [mediana (95% IC)] semanas	48,1 (35,7, 64,1)	47,3 (36, 54)
Sobrevivência Livre de Progressão ^c [mediana (95% IC)] meses	9,2 (7,3, 12,7)	7,8 (6, 9, 9,5) ^c
Sobrevivência Global Mediana	Não atingida	Não atingida
Probabilidade de OS aos 12 meses ^c [% (95% IC)]	72 (63, 80)	66,5 (62, 70,6) ^c

IC = Intervalo de Confiança

a. Quatro doentes não foram avaliados no que diz respeito à resposta no Estudo A e 42 doentes não foram avaliados no que diz respeito à resposta no Estudo B.

- b. Estimados utilizando o método Kaplan-Meier.
- c. Dados PFS e OS do Estudo B incluíram 807 doentes na população de análise de segurança que foram identificados pelo teste FISH.

Histologia não-adenocarcinoma

Doze doentes com CPNPC avançado com ALK-positivo com histologia não-adenocarcinoma previamente tratados participaram no Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado. Este subgrupo foi pequeno para que se pudessem tirar conclusões fiáveis.

A informação está disponível a partir de, apenas, 48 doentes com resposta avaliável com CPNPC não-adenocarcinoma previamente tratados nos Estudos A e B. Foram observadas respostas parciais em 20 destes doentes para uma ORR de 42%, o que foi inferior às ORR notificadas no Estudo A (60%) e Estudo B (48%).

Idosos

Dos 172 doentes tratados com crizotinib no Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado, 27 (16%) tinham 65 anos de idade ou mais. Dos 149 doentes no Estudo A, 20 (13%) tinham 65 anos de idade ou mais. Dos 934 doentes no Estudo B, 152 (16%) tinham 65 anos de idade ou mais. Nenhum doente no braço de crizotinib no Estudo 1 de Fase 3 ou nos Estudos A ou B tinha idade igual ou superior a 85 anos.

Doentes com metástases no cérebro

Foram recrutados cinquenta e dois (52) doentes tratados com crizotinib e 57 doentes tratados com quimioterapia com metástases cerebrais assintomáticas (MC) previamente tratadas ou por tratar no Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado. A Taxa de Controlo da Doença (DCR) às 12 semanas foi definida como a melhor resposta global de CR confirmada, PR confirmada ou SD às 12 semanas. A DCR intracraniana (IC) às 12 semanas foi de 65% e 46% para os doentes tratados com crizotinib e quimioterapia, respetivamente.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com XALKORI em todos os subgrupos da população pediátrica com CPNPC. O carcinoma do pulmão foi incluído na lista de condições dispensadas de desenvolvimento pediátrico uma vez que esta condição normalmente não ocorre na população pediátrica (ver secção 4.2 para informações sobre a utilização pediátrica).

Aprovação condicionada

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado condicionada”. Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento, incluindo os resultados finais de OS de um Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado. A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração de uma dose oral única em jejum, o crizotinib é absorvido com um tempo mediano de 4 a 6 horas para atingir concentrações máximas. Com uma dosagem duas vezes por dia, o estado estacionário foi atingido no espaço de 15 dias. A biodisponibilidade absoluta do crizotinib foi determinada como sendo de 43% após a administração de uma dose oral única de 250 mg.

Uma refeição com elevado teor de gorduras reduziu a AUC_{inf} e a C_{max} do crizotinib em aproximadamente 14% quando uma dose única de 250 mg foi administrada a voluntários saudáveis. O crizotinib pode ser administrado com ou sem alimentos (ver secção 2.1).

Distribuição

A média geométrica do volume de distribuição (V_{ss}) do crizotinib foi de 1772 l após a administração intravenosa de uma dose de 50 mg, indicando uma distribuição extensiva nos tecidos a partir do plasma.

A ligação do crizotinib às proteínas plasmáticas humanas *in vitro* foi de 91% e é independente da concentração do medicamento. Estudos *in vitro* sugerem que o crizotinib é um substrato da glicoproteína P (gp-P).

Biotransformação

Estudos *in vitro* demonstraram que os CYP3A4/5 foram as principais enzimas envolvidas na depuração metabólica do crizotinib. As vias metabólicas primárias nos humanos foram a oxidação do anel piperidínico para crizotinib lactâmico e *O*-desalquilação, com subsequente conjugação de Fase 2 dos metabolitos *O*-desalquilados.

Estudos *in vitro* em microsomas hepáticos humanos demonstraram que o crizotinib é um inibidor do CYP2B6 e CYP3A dependente do tempo (ver secção 4.5). Estudos *in vitro* indicaram que as interações clínicas fármaco-fármaco são pouco prováveis de ocorrer como resultado de uma inibição mediada pelo crizotinib do metabolismo de medicamentos que são substratos do CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP2D6.

Estudos *in vitro* indicaram que o crizotinib é um inibidor fraco da UGT1A1 e UGT2B7 (ver secção 4.5). No entanto, estudos *in vitro* indicaram que as interações clínicas fármaco-fármaco são pouco prováveis de ocorrer como resultado de uma inibição mediada pelo crizotinib do metabolismo de medicamentos que são substratos da UGT1A4, UGT1A6 ou UGT1A9.

Os estudos *in vitro* em hepatócitos humanos indicaram que as interações clínicas fármaco-fármaco são pouco prováveis de ocorrer como resultado de uma indução mediada pelo crizotinib do metabolismo de medicamentos que são substratos do CYP1A2.

Eliminação

Após doses únicas de crizotinib, a semivida plasmática terminal aparente do crizotinib foi de 42 horas em doentes.

Após a administração de uma dose única de 250 mg de crizotinib marcada radioativamente a indivíduos saudáveis, 63% e 22% da dose administrada foi recuperada nas fezes e na urina, respetivamente. O crizotinib inalterado representou aproximadamente 53% e 2,3% da dose administrada nas fezes e na urina, respetivamente.

Coadministração com medicamentos que são substratos de transportadores

O crizotinib é um inibidor *in vitro* da glicoproteína P (gp-P). Portanto, o crizotinib pode ter o potencial para aumentar as concentrações plasmáticas dos medicamentos coadministrados que são substratos da gp-P (ver secção 4.5).

O crizotinib é um inibidor *in vitro* de OCT1 e OCT2. Portanto, o crizotinib pode ter o potencial para aumentar as concentrações plasmáticas dos medicamentos coadministrados que são substratos de OCT1 ou OCT2 (ver secção 4.5).

In vitro, o crizotinib não inibiu o *uptake* hepático humano das proteínas transportadoras OATP1B1 ou OATP1B3 nem o *uptake* renal das proteínas transportadoras OAT1 ou OAT3 em concentrações clinicamente relevantes. Portanto, as interações clínicas fármaco-fármaco são pouco prováveis de ocorrer como resultado da inibição mediada pelo crizotinib do *uptake* hepático ou renal de medicamentos que são substratos destes transportadores.

Efeito sobre outras proteínas transportadoras

In vitro, o crizotinib não é um inibidor de BSEP em concentrações clinicamente relevantes.

Farmacocinética em grupos especiais de doentes

Insuficiência Hepática

Uma vez que o crizotinib é extensamente metabolizado no fígado, é provável que um compromisso hepático resulte no aumento da concentração plasmática de crizotinib. No entanto, o crizotinib não foi estudado em doentes com compromisso hepático. Os estudos clínicos que foram conduzidos excluíram doentes com ALT ou AST > 2,5 x LSN ou, se devido à neoplasia subjacente, >5,0 x LSN ou com bilirrubina total > 1,5 x LSN (ver secção 4.2). A análise da farmacocinética da população, com base nos dados destes estudos indicou que os níveis de AST ou bilirrubina total na linha de base não tiveram um efeito clinicamente significativo sobre a farmacocinética do crizotinib.

Insuficiência renal

Doentes com compromisso renal ligeiro ($60 \leq \text{CLcr} < 90$ ml/min) e moderado ($30 \leq \text{CLcr} < 60$ ml/min) participaram nos Estudos A e B de braço único. Foi avaliado o efeito da função renal, de acordo com a medição da CLcr na linha de base, nas concentrações efetivas mínimas no estado estacionário do crizotinib ($C_{\text{trough, ss}}$). No Estudo A, a média geométrica ajustada da $C_{\text{trough, ss}}$ plasmática em doentes com compromisso renal ligeiro (N=35) e moderado (N=8) foi 5,1% e 11% superior, respetivamente, ao observado nos doentes com função renal normal. No Estudo B, a média geométrica ajustada da $C_{\text{trough, ss}}$ do crizotinib nos grupos com compromisso renal ligeiro (N=191) e moderado (N=65) foi 9,1% e 15% superior, respetivamente, ao observado nos doentes com função renal normal. Adicionalmente, a análise da farmacocinética da população, com base nos dados dos Estudos A e B, indicou que a CLcr não apresentou um efeito clinicamente significativo sobre a farmacocinética do crizotinib. Devido à dimensão reduzida dos aumentos na exposição a crizotinib (5 a 15%), não se recomenda o ajuste posológico inicial para doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado.

Após uma dose única de 250 mg em doentes com compromisso renal grave ($\text{CLcr} < 30$ ml/min) que não necessitem de diálise peritoneal ou hemodiálise, a AUC e C_{max} do crizotinib aumentou 79% e 34%, respetivamente, comparativamente aos doentes com função renal normal. Recomenda-se um ajuste da dose de crizotinib quando se administra crizotinib a doentes com compromisso renal grave que não necessitem de diálise peritoneal ou hemodiálise (ver secções 4.2 e 4.4).

Idade

Com base na análise da farmacocinética da população dos dados dos Estudos A e B, a idade não apresenta efeito sobre a farmacocinética do crizotinib.

Peso corporal e sexo

Com base na análise da farmacocinética da população dos dados dos Estudos A e B, o peso corporal ou o sexo não apresentaram um efeito clinicamente significativo sobre a farmacocinética do crizotinib.

Etnia

Com base na análise dos dados farmacocinéticos da população dos Estudos A e B, a AUC estimada em estado estacionário (IC 95%) foi 23-37% superior nos doentes Asiáticos (n=523) relativamente aos doentes não-Asiáticos (n=691). Os efeitos adversos foram notificados, geralmente, com uma incidência ligeiramente superior em doentes Asiáticos do que em doentes não-Asiáticos, incluindo cistos renais e neutropenia de Graus 3/4.

Doentes geriátricos

Neste subgrupo de doentes os dados disponíveis são limitados (ver secções 4.2, 4.4 e 5.1). Com base na análise da farmacocinética da população dos dados dos Estudos A e B, a idade não apresenta efeito sobre a farmacocinética do crizotinib.

Eletrofisiologia cardíaca

O potencial do crizotinib para o prolongamento do intervalo QT foi avaliado em todos os doentes que receberam 250 mg de crizotinib duas vezes por dia. Foi realizada uma série de ECGs em triplicado após uma dose única e em estado estacionário para avaliar o efeito do crizotinib nos intervalos QT. Descobriu-se que dezasseis dos 1196 doentes (1,3%) tinham QTcF ≥ 500 ms, e 51 dos 1165 doentes (4,4%) tiveram um aumento do QTcF na linha de base ≥ 60 ms pela avaliação de leitura automática do ECG (ver secção 4.4).

Foi realizado um sub-estudo de ECG utilizando medições de ECG manuais cegas em 52 doentes com CPNPC com ALK-positivo tratados com 250 mg de crizotinib duas vezes por dia. 11 doentes (21%) apresentaram um aumento no valor do QTcF na linha de base entre ≥ 30 a < 60 ms e um doente (2%) apresentou um aumento no valor do QTcF na linha de base ≥ 60 ms. Nenhum doente apresentou um QTcF máximo ≥ 480 ms. A análise da tendência central indicou que todos os limites superiores do IC de 90% da alteração da média LS do QTcF na linha de base em todos os pontos de tempo do Ciclo 2 Dia 1 foram < 20 ms. Uma análise farmacocinética/farmacodinâmica sugeriu uma relação entre a concentração plasmática do crizotinib e o QTc. Além disso, uma diminuição da frequência cardíaca foi associada ao aumento da concentração de crizotinib no plasma (ver secção 4.4), com uma redução média máxima de 17,8 batimentos por minuto (bpm) após 8 horas no Ciclo 2 Dia 1.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

No rato e no cão, em estudos de toxicidade de dose repetida com duração até 3 meses, os efeitos primários nos órgãos alvo estiveram relacionados com os sistemas gastrointestinal (emese, alterações fecais, congestão), hematopoiético (hipocelularidade da medula óssea), cardiovascular (bloqueador dos canais de iões mistos, descida no ritmo cardíaco e na pressão arterial, aumento dos intervalos LVEDP, QRS e PR e descida na contractilidade do miocárdio) ou reprodutivo (degeneração dos espermatozoides na fase de paquítenos, necrose unicelular dos folículos ovários). Os Níveis de Efeitos Adversos Não Observados (NOAEL) para estas descobertas foram sub-terapêuticos ou até 2,6 vezes a exposição clínica humana com base na AUC. Outras descobertas incluíram um efeito no fígado (elevação das transaminases hepáticas) e da retina e potencial para fosfolipidose em múltiplos órgãos sem toxicidades correlacionadas.

O crizotinib não foi mutagénico *in vitro* no teste de mutação bacteriana reversa (Ames). O crizotinib foi aneugénico num ensaio *in vitro* de micronúcleo em células de Ovário de Hamster Chinês e num ensaio *in vitro* de aberrações cromossómicas nos linfócitos humanos. Pequenos aumentos nas aberrações cromossómicas estruturais em concentrações citotóxicas foram vistos nos linfócitos humanos. Os NOAEL para os efeitos aneugénicos foram de aproximadamente 1,8 vezes a exposição clínica humana com base na AUC.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com crizotinib.

Não foram realizados estudos específicos com o crizotinib em animais para avaliar o efeito na fertilidade; contudo, considera-se que o crizotinib tem o potencial para afetar a função reprodutora e a fertilidade nos humanos com base em descobertas nos estudos de toxicidade de dose repetida nos ratos. As descobertas observadas no trato reprodutor masculino incluíram degeneração dos espermatozóides paquítenos em ratos a quem foi administrado ≥ 50 mg/kg/dia durante 28 dias (aproximadamente 1,1 vezes a exposição clínica humana com base na AUC). As descobertas observadas no trato reprodutor feminino incluíram necrose unicelular dos folículos ovários de um rato fêmea administrado com 500 mg/kg/dia durante 3 dias.

O crizotinib não demonstrou ser teratogênico em ratos fêmeas e coelhas grávidas. A perda pós-implantação aumentou nas doses ≥ 50 mg/kg/dia (aproximadamente 0,4 vezes a AUC na dose humana recomendada) nos ratos, e pesos corporais fetais reduzidos foram considerados efeitos adversos no rato e no coelho com 200 e 60 mg/kg/dia, respectivamente (aproximadamente 1,2 vezes a exposição clínica humana com base na AUC).

Foi observada uma descida na formação óssea no crescimento de ossos longos em ratos imaturos com 150 mg/kg/dia seguido de uma dosagem diária uma vez por dia durante 28 dias (aproximadamente 3,3 vezes a exposição clínica humana com base na AUC). Outras toxicidades de possível preocupação para os doentes pediátricos não foram avaliadas nos animais juvenis.

Os resultados de um estudo de fototoxicidade *in vitro* demonstraram que o crizotinib pode ter potencial fototóxico.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula

Sílica, coloidal anidra
Celulose, microcristalina
Hidrogenofosfato de cálcio, anidro
Carboximetilamido sódico (Tipo A)
Estearato de magnésio

Invólucro da cápsula

Gelatina
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro vermelho (E172)

Tinta de impressão

Shellac
Propilenoglicol
Hidróxido de potássio
Óxido de ferro preto (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos de HDPE com um fecho de polipropileno contendo 60 cápsulas.

Blisters de PVC contendo 10 cápsulas.

Cada embalagem contém 60 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/12/793/001
EU/1/12/793/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 23 de outubro de 2012
Data da última renovação: 22 de agosto de 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

XALKORI 250 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 250 mg de crizotinib.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Cápsula cor-de-rosa opaca, com “Pfizer” impresso na cabeça e “CRZ 250” no corpo.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

XALKORI está indicado para o tratamento de adultos com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) avançado com cinase do linfoma anaplásico (ALK)-positivo previamente tratados.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com XALKORI deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência na utilização de medicamentos anticancerígenos.

Teste de ALK

É necessário um teste de ALK preciso e validado para a seleção de doentes para o tratamento com XALKORI. (ver secção 5.1 para informações relativas aos testes utilizados nos ensaios).

O estado de CPNPC com ALK positivo deve ser estabelecido antes do início da terapêutica com XALKORI.

A avaliação deve ser efetuada por laboratórios com competência demonstrada na tecnologia específica a ser utilizada (ver secção 4.4).

Posologia

O regime posológico recomendado de XALKORI é 250 mg duas vezes por dia (500 mg por dia) tomados continuamente.

Se falhar uma dose, esta deve ser tomada assim que o doente se lembrar, a não ser que falem menos de 6 horas até à próxima dose; neste caso o doente não deve tomar a dose esquecida. Os doentes não devem tomar 2 doses ao mesmo tempo para compensar uma dose que se esqueceram de tomar.

Ajustes posológicos

Pode ser necessário uma interrupção da posologia e/ou uma redução da dose com base na segurança e tolerabilidade individuais. No Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado, as reações adversas mais frequentes que levaram a interrupções da dose foram neutropenia, elevação das transaminases, náuseas e vômitos. As reações adversas mais frequentes que levaram a reduções da dose foram elevação das transaminases, prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma e neutropenia. Se for necessária uma redução da dose, então a dose de XALKORI deve ser reduzida para 200 mg tomados duas vezes por dia. Se for necessária uma redução adicional da dose, a dose deve ser modificada para 250 mg tomados uma vez por dia com base na segurança e tolerabilidade individuais. As *guidelines* de redução da dose para as toxicidades hematológicas e não-hematológicas são disponibilizadas nas Tabelas 1 e 2.

Tabela 1. Modificação da dose de XALKORI – Toxicidades hematológicas^{a,b}

Grau CTCAE^c	Tratamento com XALKORI
Grau 3	Suspender até à recuperação para Grau ≤ 2 , depois retomar com o mesmo esquema posológico
Grau 4	Suspender até à recuperação para Grau ≤ 2 , depois retomar com 200 mg duas vezes por dia ^d

a. Exceto linfopenia (a não ser que esteja associada a acontecimentos clínicos, como por exemplo, infeções oportunistas).

b. Em doentes que desenvolveram neutropenia e leucopenia, ver também secções 4.4 e 4.8.

c. Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos do Instituto Nacional do Cancro.

d. Em caso de recorrência, suspender até recuperação para Grau ≤ 2 , depois retomar com 250 mg uma vez por dia. Descontinuar permanentemente no caso de recorrência de Grau 4.

Tabela 2. Modificação da dose de XALKORI – Toxicidades não-hematológicas

Grau CTCAE^a	Tratamento com XALKORI
Aumento de alanina aminotransferase (ALT) ou aspartato aminotransferase (AST) de Graus 3 ou 4 com bilirrubina total de Grau ≤ 1	Suspender até à recuperação para Grau ≤ 1 , ou linha de base, depois retomar, depois retomar com 250 mg uma vez por dia e aumentar para 200 mg duas vezes por dia clinicamente tolerado ^b
Aumentos de ALT ou AST de Graus 2, 3 ou 4 com aumento concomitante da bilirrubina total de Graus 2, 3 ou 4 (na ausência de colestase ou hemólise)	Descontinuar permanentemente
Doença pulmonar intersticial (DPI)/pneumonite de qualquer Grau	Suspender se se suspeitar de DPI/pneumonite e descontinuar permanentemente se for diagnosticada DPI/pneumonite relacionada com o tratamento ^c
Prolongamento do QTc de Grau 3	Suspender até à recuperação para Grau ≤ 1 , avaliar e corrigir electrólitos, se necessário, e depois retomar com 200 mg duas vezes por dia ^b
Prolongamento do QTc de Grau 4	Descontinuar permanentemente
Bradicardia de Graus 2, 3 ^{c, d} Sintomática, pode ser grave e clinicamente significativa, indicada intervenção médica	Suspender até à recuperação para Grau ≤ 1 ou frequência cardíaca igual ou superior a 60 Avaliar terapêuticas concomitantes que possam causar bradicardia bem como terapêutica antihipertensora Se for identificada terapêutica concomitante que contribua para este acontecimento, esta deve ser descontinuada ou a sua dose ajustada, retomando a dose anterior após recuperação para Grau ≤ 1 ou frequência cardíaca igual ou superior a 60

Grau CTCAE ^a	Tratamento com XALKORI
	Se não for identificada nenhuma terapêutica concomitante que contribua para este acontecimento, ou se esta não for descontinuada ou a dose alterada, retomar com a dose reduzida após recuperação para Grau ≤1 ou frequência cardíaca igual ou superior a 60
Bradycardia de Grau 4 ^{c,d,e} Risco de vida, indicada intervenção urgente	Descontinuar permanentemente se não for identificada qualquer terapêutica concomitante que contribua para este acontecimento Se for identificada medicação concomitante que contribua para este acontecimento, esta deve ser descontinuada ou a sua dose ajustada, retomando com 250 mg uma vez por dia após recuperação para Grau ≤1 ou frequência cardíaca igual ou superior a 60, com monitorização frequente

- a. Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos do Instituto Nacional do Cancro
b. Em O XALKORI deve ser permanentemente descontinuado no caso de recorrência de Grau ≥3.
c. Ver secções 4.4 e 4.8.
d. Frequência cardíaca inferior a 60 batimentos por minuto (bpm).
e. Descontinuar permanentemente em caso de recorrência.

Compromisso hepático

XALKORI não foi estudado em doentes com compromisso hepático. Os estudos clínicos que foram conduzidos excluíram os doentes com AST ou ALT > 2,5 × limite superior normal (LSN) ou, se devido à neoplasia subjacente, >5,0 × LSN ou com bilirrubina total > 1,5 × LSN. O tratamento com XALKORI deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso hepático ligeiro e moderado. XALKORI não deve ser utilizado em doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.3, 4.4 e 4.8).

Compromisso renal

Não é recomendado nenhum ajuste posológico inicial para os doentes com compromisso renal ligeiro (60 ≤ depuração da creatinina [CLcr] < 90 ml/min) ou moderado (30 ≤ CLcr < 60 ml/min), uma vez que a análise da farmacocinética da população não indicou alterações clinicamente significativas na exposição do crizotinib em estado estacionário nestes doentes. As concentrações plasmáticas de crizotinib podem estar aumentadas em doentes com compromisso renal grave (CLcr < 30 ml/min). A dose de crizotinib deve ser ajustada para 250 mg, por via oral, uma vez por dia, em doentes com compromisso renal grave, que não necessitem de diálise peritoneal ou hemodiálise. A dose poderá ser aumentada para 200 mg, duas vezes por dia, com base na segurança e tolerabilidade individuais, após, pelo menos, 4 semanas de tratamento (ver secções 4.4 e 5.2).

Idosos

Dos 172 doentes tratados com crizotinib no Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado, 27 (16%) tinham 65 anos de idade ou mais. Dos 149 doentes no Estudo A, 20 (13%) tinham 65 anos de idade ou mais. Dos 934 doentes no Estudo B, 152 (16%) tinham 65 anos de idade ou mais (ver secção 5.2). Não foram observadas diferenças na segurança ou eficácia relativamente a doentes mais novos.

População pediátrica

A segurança e eficácia de XALKORI em doentes pediátricos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

As cápsulas devem ser engolidas inteiras, de preferência com água, e não devem ser esmagadas, dissolvidas ou abertas. Podem ser tomadas com ou sem alimentos. Deve evitar-se toranja ou sumo de toranja uma vez que podem aumentar a concentração plasmática do crizotinib; a erva de S. João deve ser evitada uma vez que pode diminuir a concentração plasmática do crizotinib (ver secção 4.5).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade ao crizotinib ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Compromisso hepático grave (ver secções 4.2, 4.4 e 4.8).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Avaliação do estado ALK

Ao avaliar o estado ALK de um doente, deve ser escolhida uma metodologia bem validada e robusta de forma a evitar falsos negativos ou falsos positivos.

Hepatotoxicidade

Ocorreu hepatotoxicidade induzida pelo fármaco com resultado fatal. Estes casos ocorreram durante o tratamento com XALKORI em menos de 1% dos doentes em ensaios clínicos. Foram observadas elevações concomitantes na ALT superiores a $3 \times$ LSN e na bilirrubina total superiores a $2 \times$ LSN sem elevação da fosfatase alcalina em menos de 1% dos doentes nos ensaios clínicos. Foram observados aumentos para Graus 3 ou 4 nas elevações da ALT em 17% dos doentes que receberam crizotinib relativamente a 4% dos doentes que receberam quimioterapia no Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado. Foram observados aumentos para Graus 3 ou 4 nas elevações da ALT em 7% dos doentes no Estudo A e em 8% dos doentes no Estudo B. As elevações para Graus 3 e 4 foram geralmente reversíveis após a interrupção da posologia. 2 doentes do Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado (1%), 1 doente do Estudo A (<1%) e 5 doentes do estudo B (<1%) necessitaram de descontinuação permanente do tratamento. Os aumentos das transaminases ocorrem geralmente nos dois primeiros meses de tratamento. XALKORI não deve ser utilizado em doentes com compromisso hepático grave (incluindo doentes com bilirrubina total $>3 \times$ LSN independentemente da razão ALT/AST) (ver secções 4.2, 4.3 e 4.8). Os testes da função hepática incluindo ALT, AST e bilirrubina total devem ser monitorizados uma vez por semana nos dois primeiros meses de tratamento, e depois uma vez por mês e como clinicamente indicado, com uma repetição dos testes mais frequente para os aumentos para Graus 2, 3 ou 4. Para os doentes que desenvolvam elevações das transaminases, ver secção 4.2.

Doença pulmonar intersticial/Pneumonite

Pode ocorrer doença pulmonar intersticial (DPI)/ a pneumonite grave, , com risco de vida e/ou fatal em doentes tratados com XALKORI. Transversalmente ao Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado e Estudos A e B (n=1255), 33 (2,6%) doentes tratados com crizotinib desenvolveram DPI de qualquer Grau, incluindo 13 (1%) doentes com Graus 3 ou 4 e 6 (0,5%) doentes com casos fatais. Em geral, estes casos ocorreram nos primeiros 2 meses após o início do tratamento. Os doentes com sintomas pulmonares indicativos de DPI/pneumonite devem ser monitorizados. Deve suspender-se o tratamento com XALKORI se se suspeitar de DPI/pneumonite. A ocorrência de DPI/pneumonite induzida pelo medicamento deve ser considerada no diagnóstico diferencial de doentes com doenças semelhantes a DPI, tais como, pneumonite, pneumonite pela radiação, pneumonite de hipersensibilidade, pneumonite intersticial, fibrose pulmonar, síndrome de dificuldade respiratória aguda (ARDS), alveolite, infiltração pulmonar, pneumonia, edema pulmonar, doença pulmonar obstrutiva crónica, derrame pleural, pneumonia de aspiração, bronquite, bronquiolite obliterante e bronquiectasia. Devem ser excluídas outras potenciais causas de DPI/pneumonite, e o XALKORI deve ser permanentemente descontinuado em doentes diagnosticados com DPI/pneumonite relacionada com o tratamento (ver secções 4.2 e 4.8).

Prolongamento do intervalo QT

Tem sido observado um prolongamento do QTc em ensaios clínicos, em doentes tratados com XALKORI (ver secções 4.8 e 5.2), o que pode levar a um risco aumentado de taquiarritmias ventriculares (por exemplo, Torsades de pointes) ou morte súbita. Os benefícios e riscos potenciais do crizotinib devem ser considerados antes do início da terapêutica em doentes com bradicardia pré-existente, com antecedentes ou predisposição para prolongamento do intervalo QTc e que estejam a tomar concomitantemente antiarrítmicos ou outros medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT e em doentes com doença cardíaca pré-existente/ou perturbações eletrolíticas relevantes. XALKORI deve ser administrado com precaução nestes doentes devendo ser realizada uma monitorização periódica dos eletrocardiogramas (ECG), electrólitos e da função renal.. Quando se utilizar XALKORI, o ECG e os electrólitos (por exemplo, cálcio, magnésio, potássio) devem ser obtidos antes e o mais próximo possível da primeira dose, recomendando-se a monitorização periódica com ECG e electrólitos, especialmente no início do tratamento em caso de vômitos, diarreia, desidratação ou compromisso da função renal. Os electrólitos devem ser corrigidos se necessário. Se o QTc aumentar 60 ms ou mais relativamente à linha de base, mas o QTc for <500 ms, o crizotinib deve ser suspenso e deve ser consultado um cardiologista. Se o QTc aumentar para 500 ms ou mais, deve ser consultado um cardiologista imediatamente. Para os doentes que desenvolvam prolongamento do QTc, ver secções 4.2, 4.8 e 5.2.

Bradicardia

Em ensaios clínicos, foi notificada bradicardia emergente do tratamento, por todas as causas, em 5 a 10% de doentes tratados com crizotinib. Pode ocorrer bradicardia sintomática (por exemplo, síncope, tonturas, hipotensão) em doentes a receber XALKORI. O efeito completo do crizotinib na redução da frequência cardíaca pode não se desenvolver durante várias semanas após o início do tratamento. Sempre que possível, deve ser evitada a utilização de crizotinib concomitantemente com outros agentes bradicardizantes (por exemplo, beta-bloqueadores, bloqueadores de canal de cálcio não-dihidropiridinas, tais como verapamilo e diltiazem, clonidina, digoxina) dado o risco aumentado de ocorrência de bradicardia sintomática. A frequência cardíaca e a pressão arterial devem ser monitorizadas frequentemente. Não são necessários ajustes de dose em casos de bradicardia assintomática. Para a gestão de doentes que desenvolvam bradicardia sintomática, ver as secções Modificação da Dose e Efeitos Indesejáveis (ver secções 4.2 e 4.8).

Neutropenia e Leucopenia

Neutropenia de Graus 3 ou 4 foi muito frequentemente notificada (6%-13%) em ensaios clínicos com crizotinib (Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado e Estudos A e B). Leucopenia de Graus 3 ou 4 foi frequentemente notificada (2%) (ver secção 4.8). Menos de 1% dos doentes desenvolveu neutropenia febril em ensaios clínicos com crizotinib. Deverá ser realizado um hemograma completo incluindo contagem diferencial de leucócitos como clinicamente indicado, com uma monitorização mais frequente se forem observadas anomalias de Graus 3 ou 4, ou se ocorrerem febre ou infeção (ver secção 4.2).

Perfuração gastrointestinal

Em estudos clínicos com crizotinib, foram notificados acontecimentos de perfurações gastrointestinais. Houve notificações de casos fatais de perfuração gastrointestinal durante a utilização pós-comercialização de XALKORI (ver secção 4.8).

O crizotinib deve ser utilizado com precaução em doentes com risco de perfuração gastrointestinal (por exemplo, antecedentes de diverticulite, metástases no trato gastrointestinal, uso concomitante de medicamentos com risco reconhecido de perfuração gastrointestinal).

O crizotinib deve ser descontinuado em doentes que desenvolvam perfuração gastrointestinal. Os doentes devem ser informados sobre os primeiros sinais de perfurações gastrointestinais e devem ser aconselhados a consultar rapidamente um médico em caso de aparecimento desses sinais.

Compromisso renal

A dose de crizotinib deve ser ajustada em doentes com compromisso renal grave, que não necessitem de diálise peritoneal ou hemodiálise (ver secções 4.2 e 5.2).

Efeitos visuais

Ocorreram distúrbios da visão nos doentes no Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado, no Estudo A e no Estudo B. Deve considerar-se uma avaliação oftalmológica (por exemplo, acuidade visual, fundoscopia e exames com lâmpada de fenda) se o distúrbio da visão persistir ou se se agravar a sua intensidade (ver secção 4.8).

Interações fármaco-fármaco

O uso concomitante de crizotinib com inibidores/indutores potentes do CYP3A4 e substratos do CYP3A4 com índices terapêuticos estreitos deve ser evitado (ver secção 4.5). Evitar usar crizotinib concomitantemente com outros agentes bradicardizantes, medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT e/ou antiarrítmicos (ver secção 4.4 Prolongamento do intervalo QT, Bradicardia e secção 4.5).

Histologia não-adenocarcinoma

A informação disponível em doentes com CPNPC ALK-positivo com histologia não-adenocarcinoma é limitada (ver secção 5.1).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações farmacocinéticas

Agentes que podem aumentar as concentrações plasmáticas do crizotinib

A coadministração de crizotinib com inibidores potentes do CYP3A pode aumentar as concentrações plasmáticas do crizotinib. A coadministração de uma dose oral única de 150 mg de crizotinib na presença de cetoconazol (200 mg duas vezes por dia), um inibidor potente do CYP3A, resultou em aumentos na exposição sistémica do crizotinib, com os valores de AUC_{inf} e C_{max} aproximadamente 3,2 vezes e 1,4 vezes, respetivamente, os observados quando o crizotinib foi administrado isolado.

Como tal, o uso concomitante de inibidores potentes do CYP3A (certos inibidores da protease como o atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir e certos antifúngicos azólicos como o itraconazol, cetoconazol e voriconazol, certos macrólidos como a claritromicina, telitromicina e troleandomicina) deve ser evitado. A toranja e o sumo de toranja podem também aumentar as concentrações plasmáticas do crizotinib e devem ser evitados (ver secção 4.2 e 4.4). Para além disso, o efeito dos inibidores do CYP3A na exposição do crizotinib em estado estacionário não foi estabelecido.

Agentes que podem diminuir as concentrações plasmáticas do crizotinib

A coadministração de uma dose única de 250 mg de crizotinib com rifampicina (600 mg QD), um indutor potente do CYP3A4, resultou em diminuições de 82% e 69% na AUC_{inf} e C_{max} do crizotinib, respetivamente, quando comparado com a administração de crizotinib isolado. A coadministração de crizotinib com indutores potentes do CYP3A pode diminuir as concentrações plasmáticas do crizotinib. O uso concomitante de indutores potentes do CYP3A, incluindo mas não limitado a carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampicina e Erva de S. João, deve ser evitado (ver

secção 4.4). Para além disso, o efeito dos indutores do CYP3A na exposição do crizotinib em estado estacionário não foi estabelecido.

Coadministração com medicamentos que aumentam o pH gástrico

A solubilidade aquosa do crizotinib é dependente do pH, sendo a solubilidade maior com um pH baixo (ácido). A administração de uma dose única de 250 mg de crizotinib após tratamento com esomeprazol (40 mg QD), durante 5 dias, resultou numa diminuição de cerca de 10% da exposição total a crizotinib (AUC_{inf}), sem alteração da exposição máxima (C_{max}); a dimensão da alteração na exposição total não foi clinicamente significativa. Deste modo, não é necessário um ajuste posológico inicial quando crizotinib é coadministrado com agentes que aumentam o pH gástrico (por exemplo, inibidores das bombas de prótons, bloqueadores H₂ ou antiácidos).

Agentes cujas concentrações plasmáticas podem ser alteradas pelo crizotinib

Após 28 dias de crizotinib administrado na dosagem de 250 mg duas vezes por dia em doentes com cancro, a AUC do midazolam oral foi 3,7 vezes a observada quando o midazolam foi administrado isolado, sugerindo que o crizotinib é um inibidor moderado do CYP3A. Como tal, deve evitar-se a coadministração de crizotinib com substratos do CYP3A, com índices terapêuticos estreitos, incluindo, mas não limitado a, alfentanilo, cisaprida, ciclosporina, derivados da ergotamina, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimus e tacrolimus (ver secção 4.4). Se a associação for necessária, deve ser feita uma monitorização clínica cuidadosa.

Os estudos *in vitro* indicaram que crizotinib é um inibidor do CYP2B6. Por este motivo, o crizotinib pode ter o potencial de aumentar as concentrações plasmáticas de fármacos coadministrados que são metabolizados pelo CYP2B6 (por exemplo, bupropiona, efavirenz).

Os estudos *in vitro* em hepatócitos humanos indicaram que o crizotinib pode induzir as enzimas reguladas pelo recetor X do pregnano (PXR) e pelo recetor constitutivo de androstanos (CAR) (por exemplo, CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, UGT1A1). No entanto, não foi observada indução *in vivo* durante a coadministração de crizotinib com midazolam como sonda de substrato do CYP3A4. Deve ter-se precaução na administração de crizotinib em associação com medicamentos que são predominantemente metabolizados por estas enzimas. De notar que a eficácia da administração concomitante de contraceptivos orais pode ser reduzida.

Estudos *in vitro* indicam que o crizotinib é um inibidor fraco da UGT1A1 e UGT2B7. Portanto, o crizotinib pode ter o potencial para aumentar as concentrações plasmáticas de medicamentos coadministrados que são metabolizados predominantemente pela UGT1A1 (por exemplo, raltegravir, irinotecano) ou UGT2B7 (por exemplo, morfina, naloxona).

Com base num estudo *in vitro*, prevê-se que o crizotinib seja um inibidor da gp-P intestinal. Como tal, a administração de crizotinib com medicamentos que são substratos da gp-P (por exemplo, digoxina, dabigatran, colchicina, pravastatina) pode aumentar o seu efeito terapêutico e reações adversas. Recomenda-se uma vigilância clínica rigorosa quando o crizotinib é administrado com estes medicamentos.

O crizotinib é um inibidor *in vitro* de OCT1 e OCT2. Portanto, o crizotinib pode ter o potencial para aumentar as concentrações plasmáticas dos medicamentos coadministrados que são substratos de OCT1 ou OCT2 (por exemplo, metformina, procainamida).

Interações farmacodinâmicas

Em estudos clínicos, observou-se prolongamento do intervalo QT com crizotinib. Portanto, o uso concomitante de crizotinib com medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT ou medicamentos capazes de induzir Torsades de pointes (por exemplo, classe IA [quinidina, disopiramide] ou classe III [por exemplo, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida], metadona, cisaprida, moxifloxacina, antipsicóticos, etc.) deve ser cuidadosamente considerado. Deve fazer-se

uma monitorização do intervalo QT no caso de associações destes medicamentos (ver secções 4.2 e 4.4).

Foi notificada bradicardia durante os estudos clínicos; portanto, deve utilizar-se crizotinib com precaução devido ao risco de bradicardia excessiva quando utilizado em associação com outros agentes bradicardizantes (por exemplo, bloqueadores dos canais de cálcio não-di-hidropiridina tais como verapamilo e diltiazem, bloqueadores beta, clonidina, guanfacina, digoxina, mefloquina, anticolinesterases, pilocarpina) (ver secções 4.2 e 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Contraceção em homens e mulheres

As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a evitar ficarem grávidas enquanto estão a receber XALKORI.

Devem ser utilizados métodos contraceptivos adequados durante a terapêutica, e durante pelo menos 90 dias após a conclusão da terapêutica (ver secção 4.5).

Gravidez

XALKORI pode causar efeitos prejudiciais no feto quando administrado a uma mulher grávida. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Não existem dados em mulheres grávidas a utilizar crizotinib. Este medicamento não deve ser utilizado durante a gravidez, a não ser que a condição clínica da mãe requeira tratamento. As mulheres grávidas, ou as doentes que fiquem grávidas enquanto estiverem a receber crizotinib, ou os doentes do sexo masculino que estejam em tratamento e sejam parceiros de mulheres grávidas, devem ser informados do possível perigo para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se o crizotinib e os seus metabolitos são excretados no leite materno. Devido ao possível risco para o lactente, as mães devem ser aconselhadas para evitar amamentar enquanto estão a receber XALKORI (ver secção 5.3).

Fertilidade

Com base em descobertas de segurança não clínicas, a fertilidade masculina e feminina pode ser comprometida pelo tratamento com XALKORI (ver secção 5.3). Tanto os homens como as mulheres devem procurar aconselhamento sobre a preservação da fertilidade antes do tratamento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Deve ter-se precaução ao conduzir ou operar máquinas uma vez que os doentes podem desenvolver bradicardia sintomática (por exemplo, síncope, tonturas e hipotensão), distúrbios da visão ou fadiga enquanto estão a tomar XALKORI (ver secções 4.2, 4.4 e 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Os dados descritos abaixo refletem a exposição a XALKORI de 172 doentes com CPNPC em estado avançado com ALK-positivo que participaram no Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado e de 1083 doentes com CPNPC em estado avançado com ALK-positivo que participaram em 2 ensaios clínicos de braço único (Estudos A e B). Estes doentes receberam uma dose oral inicial de 250 mg administrada duas vezes por dia continuamente.

As reações adversas mais graves em doentes com CPNPC em estado avançado com ALK-positivo são hepatotoxicidade, DPI/pneumonite, neutropenia e prolongamento do intervalo QT (ver secção 4.4). As reações adversas mais comuns ($\geq 25\%$) em doentes com CPNPC com ALK-positivo são perturbações da visão, náuseas, diarreia, vômitos, obstipação, edema, transaminases elevadas e fadiga.

Lista das reações adversas em formato tabelar

Nota: A tabela 3 apresenta as reações adversas notificadas em doentes com CPNPC em estado avançado com ALK-positivo que receberam crizotinib no Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado com uma duração de tratamento mediana de 31 semanas.

As reações adversas mais frequentes que levaram a interrupções de dose foram neutropenia (8%), transaminases elevadas (8%), náusea (5%) e vômitos (3%). As reações adversas mais frequentes que levaram a reduções de dose foram transaminases elevadas (8%), prolongamento do QT no electrocardiograma (3%) e neutropenia (2%). Os acontecimentos adversos avaliados pelo Investigador e relacionados com o tratamento e que resultaram em descontinuação permanente ocorreram em 11 (6%) doentes a receberem crizotinib. As reações adversas mais frequentes que levaram a descontinuação permanente foram doença pulmonar intersticial (2%) e transaminases elevadas (1%).

As reações adversas listadas na Tabela 3 são apresentadas por classe de sistema de órgãos e categorias de frequência, definidas utilizando a seguinte convenção: muito frequentes (igual ou superior a 1/10), frequentes (igual ou superior a 1/100 a menor que 1/10), pouco frequentes (igual ou superior a 1/1000 a menor que 1/100) ou raros (igual ou superior a 1/10.000 a menor que 1/1000). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 3. Reações adversas notificadas no Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado com crizotinib

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes $\geq 1/10$	Frequentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Pouco frequentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia ^a (27%) Anemia ^b (17%)	Leucopenia (9%)	
Doenças do metabolismo e da nutrição	Diminuição do apetite (27%)	Hipofosfatemia (3%)	
Doenças do sistema nervoso	Neuropatia ^c (19%) Disgeusia (26%)		
Afeções oculares	Distúrbio da visão ^e (60%)		
Doenças cardíacas	Tonturas ^d (22%)	Prolongamento do QT no electrocardiograma (5%) Bradicardia ^f (5%) Síncope (3%)	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Doença pulmonar intersticial ^g (4%)	
Doenças gastrointestinais	Diarreia (60%) Vômitos (47%) Náuseas (55%) Obstipação (42%)	Dispepsia (8%)	Perfuração gastrointestinal (1%)

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes ≥ 1/10	Frequentes ≥ 1/100 a < 1/10	Pouco frequentes ≥ 1/1.000 a < 1/100
Afeções hepatobiliares	Transaminases elevadas ^h (38%)	Fosfatase alcalina no sangue aumentada (8%)	Falência hepática (1%)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção cutânea (9%)	
Doenças renais e urinárias		Cisto renal ⁱ (4%)	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Edema ^j (31%) Fadiga (27%)		

Inclui casos notificados dentro do grupo de termos:

- Neutropenia (neutropenia febril, neutropenia, contagem de neutrófilos diminuída)
- Anemia (anemia, hemoglobina diminuída)
- Neuropatia (disestesia, dificuldades de marcha, hipostesia, fraqueza muscular, nevralgia, neuropatia periférica, parestesia, neuropatia sensorial periférica, polineuropatia, sensação de queimadura no corpo)
- Tonturas (distúrbios de equilíbrio, tonturas, tontura postural)
- Distúrbio da visão (diplopia, fotofobia, fotopsia, visão turva, acuidade visual reduzida, insuficiência visual, moscas volantes)
- Bradycardia (bradicardia, bradicardia sinusal)
- Doença pulmonar intersticial (síndrome de dificuldade respiratória aguda, doença pulmonar intersticial, pneumonite)
- Transaminases elevadas (alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada, gama-glutamyltransferase aumentada, função hepática alterada, transaminases aumentadas)
- Cistos renais (cistos renais)
- Edema (edema facial, edema generalizado, inchaço local, edema localizado, edema, edema periférico, edema periorbital)

A população de análise de segurança no Estudo B incluiu 934 doentes que receberam crizotinib. A duração de tratamento mediana foi de 23 semanas. As reações adversas mais comuns (≥25%) incluíram distúrbios de visão, náuseas, vômitos, diarreia, edema, obstipação e fadiga. As reações adversas de Grau 3 ou 4 mais comuns (>3%) no Estudo B incluíram neutropenia, transaminases elevadas e obstipação.

A população de análise de segurança no Estudo A incluiu 149 doentes que receberam crizotinib. A duração de tratamento mediana foi de 43 semanas. As reações adversas mais comuns (≥25%) no Estudo A incluíram náuseas, distúrbios de visão, diarreia, vômitos, edema, obstipação, tonturas, fadiga e apetite diminuído.

Descrição das reações adversas selecionadas

Hepatotoxicidade

Ocorreu hepatotoxicidade induzida pelo fármaco com resultado fatal. Estes casos ocorreram durante o tratamento com XALKORI em menos de 1% dos doentes em ensaios clínicos. Foram observadas elevações concomitantes da ALT superiores a 3 × LSN e na bilirrubina total superiores a 2 × LSN sem elevação da fosfatase alcalina em menos de 1% dos doentes nos ensaios clínicos.

Foram observados aumentos para Graus 3 ou 4 na elevação da ALT em 17% dos doentes que receberam crizotinib relativamente a 4% dos doentes que receberam quimioterapia no Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado. Foram observados aumentos para Graus 3 ou 4 na elevação da ALT em 7% dos doentes no Estudo A e em 8% dos doentes no Estudo B.

As elevações das transaminases (ALT, AST) ocorreram geralmente nos dois primeiros meses de tratamento. Transversalmente ao Estudo A, Estudo B e Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado, o tempo mediano para o início de aumentos de Graus 1 ou 2 das transaminases foi de 22 a 26 dias. O tempo mediano para início de aumentos de Graus 3 ou 4 das transaminases foi de 30 a 43 dias.

As elevações de Graus 3 e 4 foram geralmente reversíveis após a interrupção da posologia. As reduções de dose associadas a aumentos das transaminases ocorreram em 8% dos doentes do Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado e 3% dos doentes dos Estudos A e B. 2 doentes do Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado (1%), 1 doente do Estudo A (<1%) e 5 doentes do estudo B (<1%) necessitaram de descontinuação permanente do tratamento.

XALKORI não deve ser utilizado em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.2, 4.3 e 4.4). Os testes da função hepática incluindo ALT, AST e bilirrubina total devem ser monitorizados uma vez por semana durante os primeiros dois meses de tratamento, e depois uma vez por mês e como clinicamente indicado, com uma repetição dos testes mais frequente para a elevação de Graus 2, 3 ou 4.

A ocorrência de hepatotoxicidade deve ser monitorizada e gerida nestes doentes como recomendado nas secções 4.2 e 4.4.

Efeitos gastrointestinais

Náuseas, diarreia, vômitos e obstipação foram os acontecimentos gastrointestinais mais frequentemente notificados. Os tempos medianos para início de náuseas e vômitos foram 2 a 3 dias. A maioria destes acontecimentos foram, principalmente, de gravidade ligeira a moderada e diminuíram em frequência após 3 a 4 semanas. Os cuidados de suporte deverão incluir medicamentos antieméticos. A diarreia e obstipação foram de gravidade ligeira a moderada. Os cuidados de suporte para a diarreia e obstipação deverão incluir medicamentos antidiarreicos e laxantes, respetivamente.

Em estudos clínicos com crizotinib, foram notificados acontecimentos de perfurações gastrointestinais. Houve notificações de casos fatais de perfuração gastrointestinal durante a utilização pós-comercialização de XALKORI (ver secção 4.4).

Prolongamento do intervalo QT

Um QTcF (QT corrigido pelo método Fridericia) ≥ 500 ms foi registado em 5 (3,4%) e 10 (1,1%) dos doentes no Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado e Estudo B, respetivamente, e um aumento máximo em QTcF ≥ 60 ms relativamente à linha de base foi observado em 9 (6,3%) e 38 (4,3%) dos doentes no Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado e Estudo B, respetivamente. No Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado, foi notificado prolongamento do QT no eletrocardiograma de Graus 3 ou 4, por todas as causas, em 6 (3,5%) dos doentes (ver secções 4.2, 4.4, 4.5 e 5.2).

Num sub-estudo de ECG de braço único (ver secção 5.2) utilizando medições de ECG manuais cegas, 11 doentes (21%) apresentaram um aumento no valor do QTcF na linha de base entre ≥ 30 a < 60 ms e um doente (2%) apresentou um aumento no valor do QTcF na linha de base ≥ 60 ms. Nenhum doente apresentou um QTcF máximo ≥ 480 ms. A análise de tendência central indicou que a maior alteração média da linha de base no QTcF foi de 12,3 ms (95% IC 5,1-19,5 ms, média dos mínimos quadrados [LS] da análise de variância [ANOVA]) e ocorreu às 6 horas pós-dose no Ciclo 2 Dia 1. Todos os limites superiores do IC de 90% da alteração da média LS do QTcF na linha de base em todos os pontos de tempo do Ciclo 2 Dia 1 foram < 20 ms.

O prolongamento do intervalo QT pode resultar em arritmias e é um fator de risco para morte súbita.

O prolongamento do QT pode manifestar-se, clinicamente, como bradicardia, tonturas e síncope. Perturbações eletrolíticas, desidratação e bradicardia podem aumentar ainda mais o risco de prolongamento do QTc e, portanto, recomenda-se monitorização periódica do ECG e dos níveis de eletrólitos, em doentes com toxicidade gastrointestinal (ver secção 4.4).

Bradicardia

Bradicardia emergente do tratamento, por todas as causas, foi notificada em 8 (5%) doentes no Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado e 13 (9%) e 108 (10%) doentes nos Estudos A e B, respetivamente.

Nos Estudos 1, A e B, 19 dos 170 (11%) doentes, 26 dos 144 (18%) dos doentes e 90 dos 890 (10%) doentes, respetivamente, tiveram uma frequência cardíaca <50 bpm. O uso de medicação concomitante associada à bradicardia deve ser cuidadosamente avaliada. Os doentes que desenvolverem bradicardia sintomática devem ser geridos como recomendado nas secções Modificação de Dose e Advertências e Precauções (ver secções 4.2, 4.4 e 4.5).

Doença pulmonar intersticial/Pneumonite

Pode ocorrer doença pulmonar intersticial (DPI)/pneumonite grave, com risco de vida e/ou fatal em doentes tratados com XALKORI. Transversalmente ao Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado e Estudos A e B (n=1255), 33 (2,6%) dos doentes tratados com crizotinib desenvolveram DPI de qualquer Grau, 13 (1%) dos doentes desenvolveram DPI de Graus 3 ou 4 e 6 (0,5%) dos doentes esteve associado um resultado fatal. Estes casos geralmente ocorreram nos dois meses após início do tratamento. Os doentes com sintomas pulmonares indicativos de DPI/pneumonite devem ser monitorizados. As outras potenciais causas de DPI/pneumonite devem ser excluídas (ver secções 4.2 e 4.4).

Efeitos visuais

Perturbações da visão emergentes do tratamento, por todas as causas, mais frequentemente alterações da visão, fotopsia, visão turva e moscas volantes foram referidos por 103 (60%) dos doentes no Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado e em 99 (66%) e 513 (55%) dos doentes no Estudo A e Estudo B, respetivamente. Este acontecimento foi notificado como ligeiro (96%), moderado (3%) e grave (<1%) com tempos medianos de início de 5, 15 e 7 dias nos Estudos 1, A e B, respetivamente. Nenhum dos doentes do Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado, 1 doente do Estudo A e 4 doentes do Estudo B tiveram uma descontinuação temporária do tratamento. Um doente do Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado e um doente do Estudo B tiveram uma redução de dose devido a distúrbios de visão. Não foi necessária descontinuação permanente do tratamento com crizotinib devido a distúrbios de visão para nenhum doente nos Estudos 1, A ou B. Deve considerar-se uma avaliação oftalmológica se o distúrbio da visão persistir ou se se agravar a sua intensidade (ver secção 4.4).

Com base no “Visual Symptom Assessment Questionnaire” (VSAQ-ALK), os doentes tratados com XALKORI no Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado referiram uma maior incidência de distúrbios visuais, relativamente aos doentes tratados com quimioterapia. O início dos distúrbios de visão começou, de uma forma geral, durante a primeira semana de administração do fármaco. A maioria dos doentes no braço XALKORI no Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado (>50%) referiram distúrbios visuais, os quais ocorreram com uma frequência de 4 a 7 dias em cada semana, duraram até 1 minuto e tiveram um impacto ligeiro ou ausência de impacto (pontuações 0 a 3 de uma pontuação máxima de 10) nas atividades diárias, como registado no questionário do doente.

Efeitos do sistema nervoso

Na neuropatia emergente do tratamento, por todas as causas, como está definida na Tabela 3, foi referida por 33 (19%) doentes no Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado e por 36 (24%) e 178 (19%) doentes nos Estudos A e B, respetivamente. A disgeusia foi também muito frequentemente notificada nestes estudos, mas foi principalmente de gravidade de Grau 1.

Cistos renais

Cistos renais complexos emergentes do tratamento, por todas as causas, foram observados em 7 (4%) doentes no Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado e 1 (<1%) e 12 (1%) doentes nos Estudos A e B, respetivamente. Foi observada invasão cística local para além do rim em alguns doentes. Deve ser ponderada a monitorização periódica com imagens e urinálise nos doentes que desenvolverem cistos renais.

Neutropenia e Leucopenia

Foi observada neutropenia de Graus 3 ou 4 em 13%, 6% e 11% dos doentes tratados com crozitinib no Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado, no Estudo A e no Estudo B, respetivamente. O tempo mediano para início de neutropenia de qualquer Grau foi de 43, 197 e 47 dias, respetivamente. O tempo mediano para início de neutropenia de Graus 3 ou 4 foi de 165, 197 e 64 dias, respetivamente. A neutropenia foi associada a redução da dose em 2%, 1% e 3% dos doentes tratados com crizotinib no Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado, Estudo A e Estudo B, respetivamente. A neutropenia foi associada a descontinuação permanente do tratamento em <1% dos doentes no Estudo B. Não houve nenhuma descontinuação permanente do tratamento devido a neutropenia no Estudo A e Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado. Menos de 1% dos doentes que participaram em ensaios clínicos com crizotinib desenvolveram neutropenia febril.

Foi observada leucopenia de Graus 3 ou 4 em 2% dos doentes no Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado e no Estudo B e em <1% dos doentes no Estudo A. No Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado, no Estudo A e no Estudo B, o tempo mediano para início de leucopenia de qualquer Grau foi de 64, 75 e 43 dias, respetivamente e o tempo mediano para início de leucopenia de Graus 3 ou 4 foi de 373, 299 e 75 dias, respetivamente.

A leucopenia foi associada a redução da dose em <1% dos doentes no Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado e Estudo B. Não houve nenhuma redução de dose associada à leucopenia no Estudo A. A leucopenia não foi associada a descontinuação permanente do tratamento em qualquer dos doentes no Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado, no Estudo A ou no Estudo B.

No Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado, foram observadas descidas para Graus 3 ou 4 nos leucócitos e neutrófilos com frequências de 5% e 13%, respetivamente. No Estudo A, descidas para Graus 3 ou 4 nos leucócitos e neutrófilos foram observadas com frequências de <3% e 8%, respetivamente. No Estudo B, foram observadas descidas para Graus 3 ou 4 nos leucócitos e neutrófilos com frequências de <3% e 8%, respetivamente.

O hemograma completo, incluindo contagem diferencial dos glóbulos brancos, deve ser monitorizado como clinicamente indicado, com repetições mais frequentes dos testes se forem observadas anomalias de Graus 3 ou 4, ou se ocorrer febre ou infeção. Para os doentes que desenvolvam anomalias laboratoriais hematológicas, ver secção 4.2.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

O tratamento da sobredosagem com este medicamento consiste em medidas de suporte gerais. Não existe nenhum antídoto para XALKORI.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos – inibidor da proteína cinase; Código ATC: L01XE16.

Mecanismo de ação

O crizotinib é uma pequena molécula seletiva inibidora do recetor da tirosina cinase (RTK) do ALK e das suas variantes oncogénicas (i.e., eventos de fusão do ALK e mutações do ALK selecionadas). O crizotinib é também um inibidor do Recetor do Fator de Crescimento do Hepatócito (HGFR, c-Met) RTK e do Recepteur d'Origine Nantais (RON) RTK. O crizotinib demonstrou inibição dependente da concentração da atividade da cinase do ALK e do c-Met nos ensaios bioquímicos e inibiu a fosforilação e modulou os fenótipos dependentes da cinase em ensaios efetuados em células. O crizotinib demonstrou atividade inibitória de crescimento seletiva e potente e induziu apoptose em linhas de células tumorais exibindo eventos de fusão do ALK (incluindo EML4-ALK e NPM-ALK), ou exibindo amplificação do locus do gene *ALK* ou *MET*. O crizotinib demonstrou eficácia antitumoral, incluindo atividade antitumoral citorredutora marcada, em ratinhos com xenotransplantes tumorais que expressavam proteínas de fusão de ALK. A eficácia antitumoral do crizotinib foi dose-dependente e correlacionou-se com a inibição farmacodinâmica da fosforilação das proteínas de fusão do ALK (incluindo EML4-ALK e NPM-ALK) em tumores *in vivo*.

Estudos clínicos

Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado

O uso do agente único crizotinib no tratamento de CPNPC avançado com ALK-positivo, com ou sem metástases cerebrais, foi investigado num estudo de Fase 3, multicêntrico, multinacional, aleatorizado, e aberto (Estudo 1). O objetivo primário deste estudo foi demonstrar que crizotinib 250 mg oralmente duas vezes por dia era superior ao tratamento padrão de quimioterapia de segunda linha (pemetrexedo 500 mg/m² ou docetaxel 75 mg/m²) por via intravenosa (IV) a cada 21 dias no prolongamento da Sobrevida Livre de Progressão (PFS) em doentes com CPNPC avançado com ALK-positivo, que estavam destinados a receber apenas 1 regime prévio de quimioterapia à base de platina para CPNPC avançado. Antes de serem aleatorizados, os doentes deviam apresentar CPNPC com ALK-positivo identificado pela sonda Vysis ALK Break Apart FISH do laboratório central. Para os doentes aleatorizados para o braço da quimioterapia, a primeira escolha seria pemetrexedo a não ser que os doentes tivessem sido previamente tratados com pemetrexedo ou apresentassem histologia escamosa. O objetivo primário de eficácia foi PFS com os acontecimentos de progressão da doença determinados por RRI. Os objetivos secundários incluíram Taxa de Resposta Objetiva (ORR), determinada por revisão radiológica independente (RRI), Duração da Resposta (DR), Sobrevida Global (OS), probabilidades de OS aos 6 meses e 1 ano e Resultados Referidos pelos Doentes (PRO). Os doentes podiam continuar o tratamento designado após apresentarem progressão da doença definida segundo os critérios do RECIST e avaliada por RRI, se indicado pelo Investigador e fosse considerado que o doente estava a ter benefício clínico. Os doentes aleatorizados para o braço da quimioterapia podiam trocar e receber crizotinib após apresentarem progressão da doença definida segundo os critérios do RECIST e confirmada por RRI. A população total do Estudo 1 incluiu 347 doentes com CPNPC avançado com ALK-positivo. Cento e setenta e três (173) doentes foram aleatorizados para o braço do crizotinib (172 doentes receberam crizotinib) e 174 doentes foram aleatorizados para o braço da quimioterapia (99 [58%] doentes receberam pemetrexedo e 72 [42%] doentes receberam docetaxel). A aleatorização foi estratificada pelo estado de desempenho ECOG (0-1, 2), metástases cerebrais (presentes, ausentes) e tratamento prévio com inibidores da tirosina quinase EGFR (sim, não). A duração mediana do tratamento do estudo foi de 31 semanas no braço do crizotinib relativamente a 12 semanas no braço da quimioterapia.

Cinquenta e oito dos 84 (69%) doentes tratados com crizotinib e 17 dos 119 (14%) doentes tratados com quimioterapia continuaram o tratamento durante pelo menos 3 semanas após uma progressão objetiva da doença.

As características demográficas e da linha de base principais para os doentes neste estudo foram comparáveis entre os braços de crizotinib e quimioterapia. As características demográficas da população global do estudo foram 56% do sexo feminino, idade média de 50 anos, estado 0 (39%) ou 1 (52%) no desempenho ECOG, Brancos (52%), Asiáticos (45%), fumadores atuais (4%), ex-fumadores (33%) e que nunca fumaram (63%). As características da doença eram doença metastática em 93% dos doentes e 93% dos tumores dos doentes foram classificados histologicamente como adenocarcinoma.

O crizotinib prolongou significativamente a PFS relativamente à quimioterapia como avaliado por RRI (ver Tabela 4 e Figura 1). O benefício do crizotinib na PFS foi consistente ao longo dos subgrupos de características dos doentes na linha de base, tais como, idade, sexo, raça, condição da classe de fumador e tempo desde o diagnóstico, pontuação do estado de desempenho ECOG, presença de metástases cerebrais e terapêutica prévia com ITQ EGFR. O crizotinib também melhorou significativamente a ORR avaliada por RRI aquando comparada com a quimioterapia.

A DR média foi de 32,1 semanas (IC 95%: 26,4, 42,3) no braço de crizotinib e 24,4 semanas (IC 95%: 15,0, 36,0) no braço de quimioterapia.

Os dados relativos à Sobrevivência global (OS) não estavam maduros aquando da análise PFS. Não existiu nenhuma diferença estatisticamente significativa entre o crizotinib e a quimioterapia na análise OS preliminar que não tenha sido ajustada relativamente aos efeitos de confusão relacionados com a troca. Dos 174 doentes no braço de quimioterapia, 112 (64,4%) doentes receberam subsequentemente tratamento com crizotinib.

Os dados de eficácia do Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado estão resumidos na Tabela 4 e a curva de Kaplan-Meier para a PFS encontra-se na Figura 1. A curva de Kaplan-Meier para a OS encontra-se na Figura 2.

Tabela 4. Resultados de eficácia para o CPNPC avançado ALK-positivo do Estudo 1 de Fase 3 (análise populacional total)

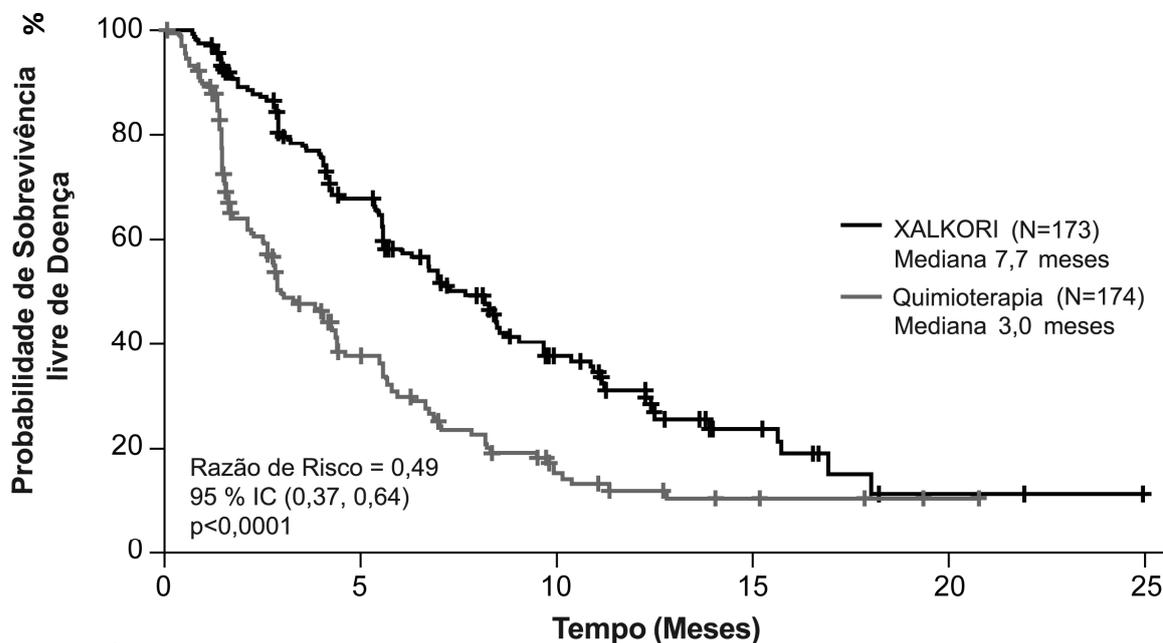
Parâmetro de Resposta	Crizotinib (N=173)	Quimioterapia (N=174)
Sobrevivência Livre de Progressão (Baseado no RRI)		
Número com acontecimentos, n (%)	100 (58%)	127 (73%)
Tipo de acontecimento, n (%)		
Doença Progressiva	84 (49%)	119 (68%)
Morte sem Progressão Objetiva	16 (9%)	8 (5%)
PFS mediana em meses (IC 95%)	7,7 (6,0, 8,8)	3,0 ^a (2,6, 4,3)
HR (IC 95%) ^b	0,49 (0,37, 0,64)	
valor p ^c	<0,0001	
Sobrevivência Global^d		
Número de mortes, n (%)	49 (28%)	47 (27%)
OS mediana em meses (IC 95%)	20,3 (18,1, NA)	22,8 (18,6, NA)
HR (IC 95%) ^b	1,02 (0,68, 1,54)	
valor p ^c	0,54	
Probabilidade de Sobrevivência aos 6 Meses, ^e % (IC 95%)	86,8 (80,4, 91,2)	83,8 (77,0, 88,7)
Probabilidade de Sobrevivência a 1 Ano, ^e % (IC 95%)	69,5 (60,6, 76,8)	71,8 (63,3, 78,7)
Respostas Tumorais (Baseado no RRI)		
Taxa de Resposta Objetiva % (IC 95%)	65% (58, 72)	20% ^f (14, 26)
valor p ^g	<0,0001	

Duração da Resposta		
Mediana ^e , Meses (IC 95%)	7,4 (6,1, 9,7)	5,6 (3,4, 8,3)

HR=Razão de Risco; IC = intervalo de confiança; NA= não atingido

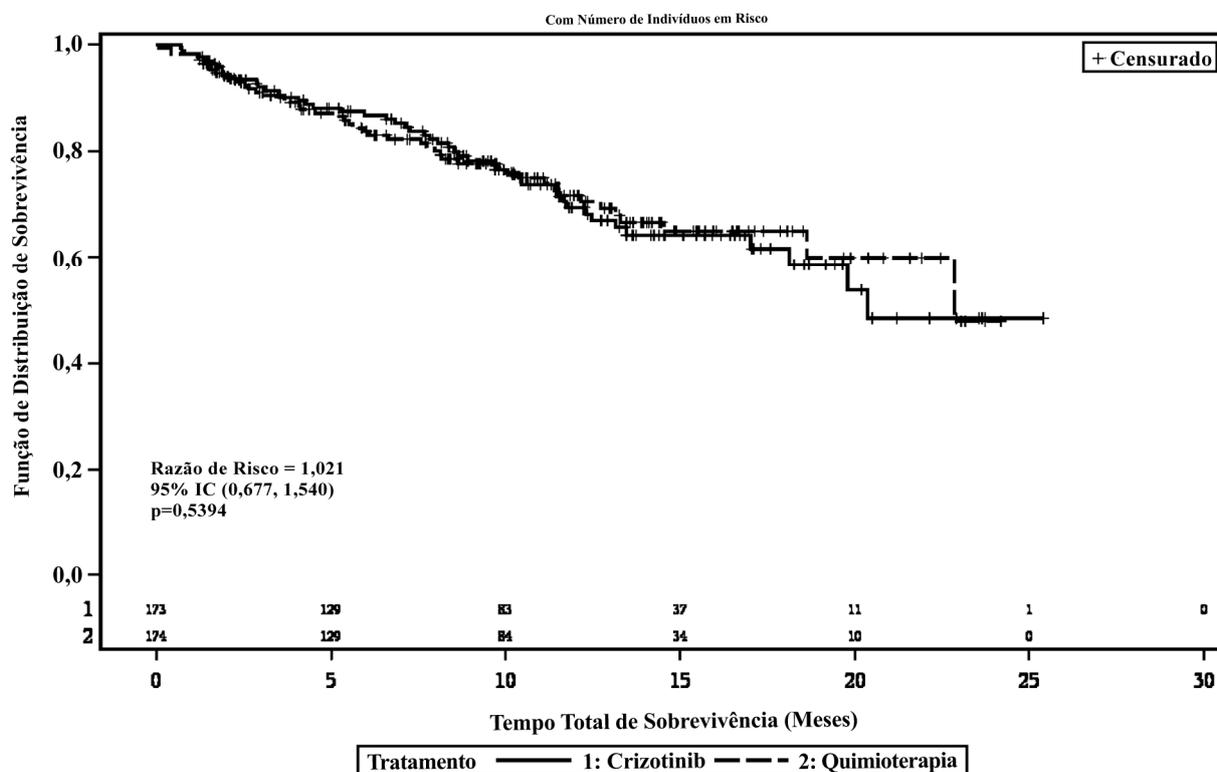
- a. A PFS mediana foi de 4,2 meses (IC 95%: 2,8, 5,7) com pemetrexedo (HR=0,59; p=0,0004 para XALKORI comparado com pemetrexedo) e 2,6 meses (IC 95%: 1,6, 4,0) com docetaxel (HR=0,30: p<0,0001 para XALKORI comparado com docetaxel).
- b. Baseado na análise de estratificação de risco proporcional de Cox.
- c. Baseado no teste Log-rank estratificado.
- d. Análise OS interina realizada aos 40% dos acontecimentos totais necessários para a análise final.
- e. Estimado usando o método Kaplan-Meier.
- f. O ORR foi de 29% (IC 95%: 21%, 39%) com pemetrexedo (p=0,0001 comparado com XALKORI) e 7% (IC 95%: 2%, 16%) com docetaxel (p=0,0001 comparado com XALKORI).
- g. Baseado no teste Cochran-Mantel-Haenszel estratificado.

Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier para a Sobrevivência Livre de Progressão (baseado no RRI) por braço de tratamento no Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado (análise populacional total)



Número em risco						
XALKORI	173	93	38	11	2	0
Quimioterapia	174	49	15	4	1	0

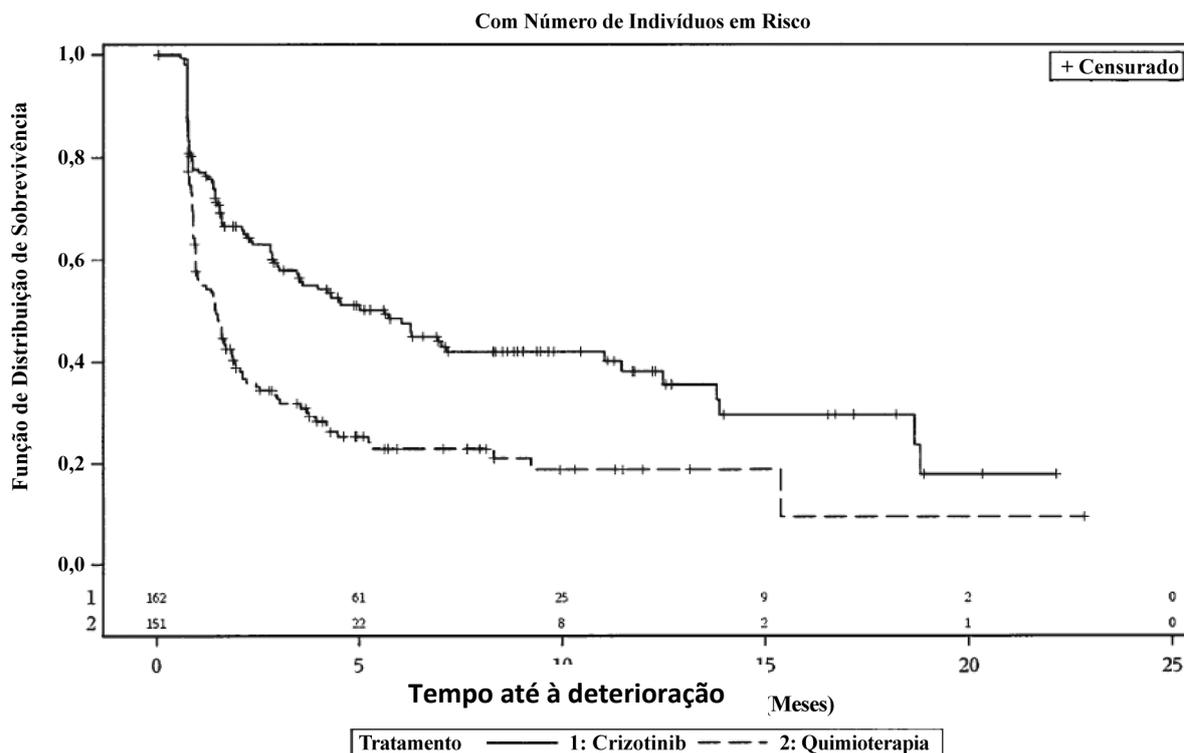
Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier para a Sobrevivência Global por braço de tratamento no Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado (análise populacional total)



Um total de 162 doentes no braço de crizotinib e 151 doentes no braço da quimioterapia completaram os questionários EORTC QLQ-C30 E LC-13 na linha de base e em pelo menos uma visita após a linha de base.

O crizotinib deu origem a benefícios nos sintomas por prolongar significativamente o tempo até a deterioração (mediana 5,6 meses relativamente a 1,4 meses) nos sintomas referidos pelos doentes nomeadamente, dor no peito, dispneia ou tosse relativamente à quimioterapia (razão de risco 0,54; IC 95%: 0,40, 0,71; Hochberg log-rank ajustado $p < 0,0001$).

Figura 3. Traçado de Kaplan-Meier do tempo até à deterioração na dor (no peito), dispneia ou tosse (objetivo compósito) por braço (população avaliável para os resultados referidos pelos doentes)



O crizotinib demonstrou uma melhoria significativamente maior relativamente à linha de base quando comparado com a quimioterapia na alopecia (ciclo 2 a 15; $p < 0,05$), tosse (ciclo 2 a 20; $p < 0,0001$), dispneia (ciclos 2 a 20; $p < 0,0001$), hemoptise (ciclo 2 a 20; $p < 0,05$), dor no braço ou ombro (ciclos 2 a 20; $p < 0,0001$), dor no peito (ciclos 2 a 20; $p < 0,0001$) e dor noutras partes (ciclos 2 a 20; $p < 0,05$). O crizotinib provocou uma deterioração significativamente menor na neuropatia periférica relativamente à linha de base (ciclo 6 a 20; $p < 0,05$), disfagia (ciclos 5 a 11; $p < 0,05$) e boca magoada (ciclo 2 a 20; $p < 0,05$) quando comparado com quimioterapia.

O crizotinib resultou em benefícios globais de qualidade de vida com uma melhoria significativamente maior relativamente à linha de base observada no braço de crizotinib quando comparado com o braço de quimioterapia (ciclos 2 a 20; $p < 0,05$).

Estudos de Braço Único em CPNPC avançado com ALK-positivo

O uso do agente único XALKORI no tratamento de CPNPC avançado com ALK-positivo foi investigado em 2 estudos multicêntricos, multinacionais de braço único (Estudos A e B). Dos doentes recrutados nestes estudos, os doentes descritos abaixo tinham recebido terapêutica sistémica anterior para a doença metastática ou localmente avançada. O objetivo primário de eficácia em ambos os estudos foi a ORR de acordo com os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos

(RECIST). Os objetivos secundários incluíram Tempo para Resposta do Tumor (TTR), DR, PFSe OS. Os doentes receberam crizotinib 250 mg por via oral duas vezes por dia.

No Estudo A, os doentes com CPNPC avançado necessitavam de ter tumores ALK-positivos antes de entrarem no ensaio clínico. O CPNPC ALK-positivo foi identificado utilizando um número de testes de ensaios clínicos locais.

No momento de *cutoff* dos dados, foram recrutados, no Estudo A, cento e quarenta e nove doentes com CPNPC avançado ALK-positivo incluindo, 125 doentes com CPNPC avançado com ALK-positivopreviamente tratados. As características demográficas foram 50% sexo feminino, idade média de 51 anos, estado 0 (32%) e 1 (55%) no desempenho ECOG, Brancos (61%), Asiáticos (30%), menos de 1% eram fumadores atuais, 27% ex-fumadores e 72% que nunca fumaram. As características da doença eram 94% doença metastática e 98% dos cancros foram classificados histologicamente como adenocarcinoma. A duração mediana do tratamento foi de 42 semanas.

No Estudo B, os doentes com CPNPC avançado necessitavam de ter tumores ALK-positivos antes de entrarem no ensaio clínico. Na maioria dos doentes, o CPNPC ALK-positivo foi identificado utilizando o teste com a sonda FISH Vysis ALK Break-Apart. Novecentos e trinta e quatro doentes com CPNPC avançado ALK-positivo foram tratados com crizotinib no Estudo B no momento de cutoff dos dados. As características demográficas foram 57% sexo feminino, idade média de 52 anos, estado 0/1 (82%) ou 2/3 (18%) no desempenho ECOG, Brancos (52%), Asiáticos (44%), 4% fumadores atuais, 30% ex-fumadores e 66% que nunca fumaram. As características da doença eram 92% doença metastática e 94% dos cancros foram classificados histologicamente como adenocarcinoma. A duração mediana do tratamento foi de 23 semanas. Os doentes podiam continuar o tratamento designado após apresentarem progressão da doença definida segundo os critérios do RECIST e avaliada por RRI, se indicado pelo Investigador e se a avaliação benefício/risco justificasse a continuação do tratamento. Setenta e sete dos 106 doentes (73%) continuaram com o tratamento com crizotinib durante pelo menos 3 semanas após progressão objetiva da doença.

Setecentos e sessenta e cinco doentes (82%) do Estudo B com CPNPC avançado ALK-positivo previamente tratados foram simultaneamente avaliados para a resposta e identificados pelo mesmo teste FISH utilizado no Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado. Foram observadas 8 respostas completas e 357 respostas parciais para uma ORR de 48%. A DR mediana foi de 47,3 semanas. Oitenta e três por cento das respostas objetivas tumorais foram atingidas nas primeiras 12 semanas de tratamento.

Os dados de eficácia principais dos Estudos A e B são disponibilizados na Tabela 5.

Tabela 5. Resultados de eficácia para o CPNPC avançado ALK-positivo dos Estudos A e B

Parâmetro de Eficácia	Estudo A (N=125)	Estudo B (N=765)
Taxa de Resposta Objetiva ^a [% (95% IC)]	60 (51, 69)	48 (44, 51)
Tempo de Resposta do Tumor [mediana (intervalo)] semanas	7,9 (2,1, 39,6)	6,1 (3, 49)
Duração da Resposta ^b [mediana (95% IC)] semanas	48,1 (35,7, 64,1)	47,3 (36, 54)
Sobrevivência Livre de Progressão ^c [mediana (95% IC)] meses	9,2 (7,3, 12,7)	7,8 (6,9, 9,5) ^c
Sobrevivência Global Mediana	Não atingida	Não atingida
Probabilidade de OS aos 12 meses ^c [% (95% IC)]	72 (63, 80)	66,5 (62, 70,6) ^c

IC = Intervalo de Confiança

a. Quatro doentes não foram avaliados no que diz respeito à resposta no Estudo A e 42 doentes não foram avaliados no que diz respeito à resposta no Estudo B.

- b. Estimados utilizando o método Kaplan-Meier.
- c. Dados PLS e OS do Estudo B incluíram 807 doentes na população de análise de segurança que foram identificados pelo teste FISH.

Histologia não-adenocarcinoma

Doze doentes com CPNPC avançado ALK-positivo com histologia não-adenocarcinoma previamente tratados participaram no Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado. Este subgrupo foi pequeno para que se pudessem tirar conclusões fiáveis.

A informação está disponível a partir de, apenas, 48 doentes com resposta avaliável com CPNPC não-adenocarcinoma previamente tratados nos Estudos A e B. Foram observadas respostas parciais em 20 destes doentes para uma ORR de 42%, o que foi inferior às ORR notificadas no Estudo A (60%) e Estudo B (48%).

Idosos

Dos 172 doentes tratados com crizotinib no Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado, 27 (16%) tinham 65 anos de idade ou mais. Dos 149 doentes no Estudo A, 20 (13%) tinham 65 anos de idade ou mais. Dos 934 doentes no Estudo B, 152 (16%) tinham 65 anos de idade ou mais. Nenhum doente no braço de crizotinib no Estudo 1 de Fase 3 ou nos Estudos A ou B tinha idade igual ou superior a 85 anos.

Doentes com metástases no cérebro

Foram recrutados cinquenta e dois (52) doentes tratados com crizotinib e 57 doentes tratados com quimioterapia com metástases cerebrais assintomáticas (MC) previamente tratadas ou por tratar no Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado. A Taxa de Controlo da Doença (DCR) às 12 semanas foi definida como a melhor resposta global de CR confirmada, PR confirmada ou SD às 12 semanas. DCR intracraniana (IC) às 12 semanas foi de 65% e 46% para os doentes tratados com crizotinib e quimioterapia, respetivamente.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com XALKORI em todos os subgrupos da população pediátrica com CPNPC. O carcinoma do pulmão foi incluído na lista de condições dispensadas de desenvolvimento pediátrico uma vez que esta condição normalmente não ocorre na população pediátrica (ver secção 4.2 para informações sobre a utilização pediátrica).

Aprovação condicionada

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado condicionada”. Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento, incluindo os resultados finais de OS de um Estudo 1 de Fase 3 aleatorizado.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração de uma dose oral única em jejum, o crizotinib é absorvido com um tempo mediano de 4 a 6 horas para atingir concentrações máximas. Com uma dosagem duas vezes por dia, o estado estacionário foi atingido no espaço de 15 dias. A biodisponibilidade absoluta do crizotinib foi determinada como sendo de 43% após a administração de uma dose oral única de 250 mg.

Uma refeição com elevado teor de gorduras reduziu a AUC_{inf} e a C_{max} do crizotinib em aproximadamente 14% quando uma dose única de 250 mg foi administrada a voluntários saudáveis. O crizotinib pode ser administrado com ou sem alimentos (ver secção 2.1).

Distribuição

A média geométrica do volume de distribuição (V_{ss}) do crizotinib foi de 1772 l após a administração intravenosa de uma dose de 50 mg, indicando uma distribuição extensiva nos tecidos a partir do plasma.

A ligação do crizotinib às proteínas plasmáticas humanas *in vitro* foi de 91% e é independente da concentração do medicamento. Estudos *in vitro* sugerem que o crizotinib é um substrato da glicoproteína P (gp-P).

Biotransformação

Estudos *in vitro* demonstraram que os CYP3A4/5 foram as principais enzimas envolvidas na depuração metabólica do crizotinib. As vias metabólicas primárias nos humanos foram a oxidação do anel piperidínico para crizotinib lactâmico e *O*-desalquilação, com subsequente conjugação de Fase 2 dos metabolitos *O*-desalquilados.

Estudos *in vitro* em microsomas hepáticos humanos demonstraram que o crizotinib é um inibidor do CYP2B6 e CYP3A dependente do tempo (ver secção 4.5). Estudos *in vitro* indicaram que as interações clínicas fármaco-fármaco são pouco prováveis de ocorrer como resultado de uma inibição mediada pelo crizotinib do metabolismo de medicamentos que são substratos do CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP2D6.

Estudos *in vitro* indicaram que o crizotinib é um inibidor fraco da UGT1A1 e UGT2B7 (ver secção 4.5). No entanto, estudos *in vitro* indicaram que as interações clínicas fármaco-fármaco são pouco prováveis de ocorrer como resultado de uma inibição mediada pelo crizotinib do metabolismo de medicamentos que são substratos da UGT1A4, UGT1A6 ou UGT1A9.

Os estudos *in vitro* em hepatócitos humanos indicaram que as interações clínicas fármaco-fármaco são pouco prováveis de ocorrer como resultado de uma indução mediada pelo crizotinib do metabolismo de medicamentos que são substratos do CYP1A2.

Eliminação

Após doses únicas de crizotinib, a semivida plasmática terminal aparente do crizotinib foi de 42 horas em doentes.

Após a administração de uma dose única de 250 mg de crizotinib marcada radioativamente a indivíduos saudáveis, 63% e 22% da dose administrada foi recuperada nas fezes e na urina, respetivamente. O crizotinib inalterado representou aproximadamente 53% e 2,3% da dose administrada nas fezes e na urina, respetivamente.

Coadministração com medicamentos que são substratos de transportadores

O crizotinib é um inibidor *in vitro* da glicoproteína P (gp-P). Portanto, o crizotinib pode ter o potencial para aumentar as concentrações plasmáticas dos medicamentos coadministrados que são substratos da gp-P (ver secção 4.5).

O crizotinib é um inibidor *in vitro* de OCT1 e OCT2. Portanto, o crizotinib pode ter o potencial para aumentar as concentrações plasmáticas dos medicamentos coadministrados que são substratos de OCT1 ou OCT2 (ver secção 4.5).

In vitro, o crizotinib não inibiu o *uptake* hepático humano das proteínas transportadoras OATP1B1 ou OATP1B3 nem o *uptake* renal das proteínas transportadoras OAT1 ou OAT3 em concentrações clinicamente relevantes. Portanto, as interações clínicas fármaco-fármaco são pouco prováveis de ocorrer como resultado da inibição mediada pelo crizotinib do *uptake* hepático ou renal de medicamentos que são substratos destes transportadores.

Efeito sobre outras proteínas transportadoras

In vitro, o crizotinib não é um inibidor de BSEP em concentrações clinicamente relevantes.

Farmacocinética em grupos especiais de doentes

Insuficiência Hepática

Uma vez que o crizotinib é extensamente metabolizado no fígado, é provável que um compromisso hepático resulte no aumento da concentração plasmática de crizotinib. No entanto, o crizotinib não foi estudado em doentes com compromisso hepático. Os estudos clínicos que foram conduzidos excluíram doentes com ALT ou AST > 2,5 x LSN ou, se devido à neoplasia subjacente, >5,0 x LSN ou com bilirrubina total > 1,5 x LSN (ver secção 4.2). A análise da farmacocinética da população, com base nos dados destes estudos, indicou que os níveis de AST ou bilirrubina total na linha de base não tiveram um efeito clinicamente significativo sobre a farmacocinética do crizotinib.

Insuficiência renal

Doentes com compromisso renal ligeiro ($60 \leq \text{CLcr} < 90$ ml/min) e moderado ($30 \leq \text{CLcr} < 60$ ml/min) participaram nos Estudos A e B de braço único. Foi avaliado o efeito da função renal, de acordo com a medição da CLcr na linha de base, nas concentrações efetivas mínimas no estado estacionário do crizotinib ($C_{\text{trough, ss}}$). No Estudo A, a média geométrica ajustada da $C_{\text{trough, ss}}$ plasmática em doentes com compromisso renal ligeiro (N=35) e moderado (N=8) foi 5,1% e 11% superior, respetivamente, ao observado nos doentes com função renal normal. No Estudo B, a média geométrica ajustada da $C_{\text{trough, ss}}$ do crizotinib nos grupos com compromisso renal ligeiro (N=191) e moderado (N=65) foi 9,1% e 15% superior, respetivamente, ao observado nos doentes com função renal normal. Adicionalmente, a análise da farmacocinética da população, com base nos dados dos Estudos A e B, indicou que a CLcr não apresentou um efeito clinicamente significativo sobre a farmacocinética do crizotinib. Devido à dimensão reduzida dos aumentos na exposição a crizotinib (5 a 15%), não se recomenda o ajuste posológico inicial para doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. Após uma dose única de 250 mg em doentes com compromisso renal grave ($\text{CLcr} < 30$ ml/min) que não necessitem de diálise peritoneal ou hemodiálise, a AUC e C_{max} do crizotinib aumentou 79% e 34%, respetivamente, comparativamente aos doentes com função renal normal. Recomenda-se um ajuste da dose de crizotinib quando se administra crizotinib a doentes com compromisso renal grave que não necessitem de diálise peritoneal ou hemodiálise (ver secções 4.2 e 4.4).

Idade

Com base na análise da farmacocinética da população dos dados dos Estudos A e B, a idade não apresenta efeito sobre a farmacocinética do crizotinib.

Peso corporal e sexo

Com base na análise da farmacocinética da população dos dados dos Estudos A e B, o peso corporal ou o sexo não apresentaram um efeito clinicamente significativo sobre a farmacocinética do crizotinib.

Etnia

Com base na análise dos dados farmacocinéticos da população dos Estudos A e B, a AUC estimada em estado estacionário (IC 95%) foi 23-37% superior nos doentes Asiáticos (n=523) relativamente aos doentes não-Asiáticos (n=691). Os efeitos adversos foram notificados, geralmente, com uma incidência ligeiramente superior em doentes Asiáticos do que em doentes não-Asiáticos, incluindo cistos renais e neutropenia de Graus 3/4.

Doentes geriátricos

Neste subgrupo de doentes os dados disponíveis são limitados (ver secções 4.2, 4.4 e 5.1). Com base na análise da farmacocinética da população dos dados dos Estudos A e B, a idade não apresenta efeito sobre a farmacocinética do crizotinib.

Eletrofisiologia cardíaca

O potencial do crizotinib para o prolongamento do intervalo QT foi avaliado em todos os doentes que receberam 250 mg de crizotinib duas vezes por dia. Foi realizada uma série de ECGs em triplicado após uma dose única e em estado estacionário para avaliar o efeito do crizotinib nos intervalos QT. Descobriu-se que dezasseis dos 1196 doentes (1,3%) tinham QTcF ≥ 500 ms, e 51 dos 1165 doentes (4,4%) tiveram um aumento do QTcF na linha de base ≥ 60 ms pela avaliação de leitura automática do ECG (ver secção 4.4).

Foi realizado um sub-estudo de ECG utilizando medições de ECG manuais cegas em 52 doentes com CPNPC com ALK-positivo tratados com 250 mg de crizotinib duas vezes por dia. 11 doentes (21%) apresentaram um aumento no valor do QTcF na linha de base entre ≥ 30 a < 60 ms e um doente (2%) apresentou um aumento no valor do QTcF na linha de base ≥ 60 ms. Nenhum doente apresentou um QTcF máximo ≥ 480 ms. A análise da tendência central indicou que todos os limites superiores do IC de 90% da alteração da média LS do QTcF na linha de base em todos os pontos de tempo do Ciclo 2 Dia 1 foram < 20 ms. Uma análise farmacocinética/farmacodinâmica sugeriu uma relação entre a concentração plasmática do crizotinib e o QTc. Além disso, uma diminuição da frequência cardíaca foi associada ao aumento da concentração de crizotinib no plasma (ver secção 4.4), com uma redução média máxima de 17,8 batimentos por minuto (bpm) após 8 horas no Ciclo 2 Dia 1.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

No rato e no cão, em estudos de toxicidade de dose repetida com duração até 3 meses, os efeitos primários nos órgãos alvo estiveram relacionados com os sistemas gastrointestinal (emese, alterações fecais, congestão), hematopoiético (hipocelularidade da medula óssea), cardiovascular (bloqueador dos canais de íons mistos, descida no ritmo cardíaco e na pressão arterial, aumento dos intervalos LVEDP, QRS e PR e descida na contractilidade do miocárdio) ou reprodutivo (degeneração dos espermatozoides na fase de paquítenos, necrose unicelular dos folículos ovários). Os Níveis de Efeitos Adversos Não Observados (NOAEL) para estas descobertas foram sub-terapêuticos ou até 2,6 vezes a exposição clínica humana com base na AUC. Outras descobertas incluíram um efeito no fígado (elevação das transaminases hepáticas) e da retina e potencial para fosfolipidose em múltiplos órgãos sem toxicidades correlacionadas.

O crizotinib não foi mutagénico *in vitro* no teste de mutação bacteriana reversa (Ames). O crizotinib foi aneugénico num ensaio *in vitro* de micronúcleo em células de Ovário de Hamster Chinês e num ensaio *in vitro* de aberrações cromossómicas nos linfócitos humanos. Pequenos aumentos nas aberrações cromossómicas estruturais em concentrações citotóxicas foram vistos nos linfócitos humanos. Os NOAEL para os efeitos aneugénicos foram de aproximadamente 1,8 vezes a exposição clínica humana com base na AUC.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com crizotinib.

Não foram realizados estudos específicos com o crizotinib em animais para avaliar o efeito na fertilidade; contudo, considera-se que o crizotinib tem o potencial para afetar a função reprodutora e a fertilidade nos humanos com base em descobertas nos estudos de toxicidade de dose repetida nos ratos. As descobertas observadas no trato reprodutor masculino incluíram degeneração dos espermatozoides em ratos a quem foi administrado ≥ 50 mg/kg/dia durante 28 dias (aproximadamente 1,1 vezes a exposição clínica humana com base na AUC). As descobertas observadas no trato reprodutor feminino incluíram necrose unicelular dos folículos ovários de um rato fêmea administrado com 500 mg/kg/dia durante 3 dias.

O crizotinib não demonstrou ser teratogênico em ratos fêmeas e coelhas grávidas. A perda pós-implantação aumentou nas doses ≥ 50 mg/kg/dia (aproximadamente 0,4 vezes a AUC na dose humana recomendada) nos ratos, e pesos corporais fetais reduzidos foram considerados efeitos adversos no rato e no coelho com 200 e 60 mg/kg/dia, respectivamente (aproximadamente 1,2 vezes a exposição clínica humana com base na AUC).

Foi observada uma descida na formação óssea no crescimento de ossos longos em ratos imaturos com 150 mg/kg/dia seguido de uma dosagem diária uma vez por dia durante 28 dias (aproximadamente 3,3 vezes a exposição clínica humana com base na AUC). Outras toxicidades de possível preocupação para os doentes pediátricos não foram avaliadas nos animais juvenis.

Os resultados de um estudo de fototoxicidade *in vitro* demonstraram que o crizotinib pode ter potencial fototóxico.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cápsula

Sílica coloidal anidra
Celulose microcristalina
Hidrogenofosfato de cálcio anidro
Carboximetilamido sódico (tipo A)
Estearato de magnésio

Corpo da cápsula

Gelatina
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro vermelho (E172)

Tinta de impressão

Shellac
Propilenoglicol
Hidróxido de potássio
Óxido de ferro preto (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.6 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos de HDPE com um fecho de polipropileno contendo 60 cápsulas.
Blisters de PVC contendo 10 cápsulas.

Cada embalagem contém 60 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/12/793/003
EU/1/12/793/004

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 23 de outubro de 2012
Data da última renovação: 22 de agosto de 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONADA**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Alemanha

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

• Medidas adicionais de minimização do risco

Antes do lançamento do produto em cada Estado Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá acordar o conteúdo e o formato dos materiais educacionais com a Autoridade Nacional Competente. O texto final usado nos materiais educacionais deve estar de acordo com a informação do medicamento.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá assegurar, no lançamento e posteriormente, que todos os Profissionais de Saúde, que se espera que utilizem e/ou prescrevam XALKORI, receberam um pacote educacional.

O pacote educacional deverá conter o seguinte:

1. Resumo das Características do Medicamento e Folheto Informativo.
2. Material Educacional para os Profissionais de Saúde.
3. Brochura do doente incluindo um Cartão de Alerta do Doente (texto acordado com o CHMP).

O material educacional para os Profissionais de Saúde deve conter os seguintes elementos chave:

- XALKORI prolonga o intervalo QTc o que pode levar a um risco aumentado de taquiarritmias ventriculares (por exemplo, Torsades de pointes) ou morte súbita.
- O risco de prolongamento do QTc pode estar aumentado em doentes a tomar concomitantemente antiarrítmicos e em doentes com doença cardíaca, bradicardia ou perturbações eletrolíticas preexistentes relevantes (por exemplo, secundárias a diarreia ou vômitos).
- XALKORI deve ser administrado com precaução em doentes:
 - a. Com antecedentes ou uma predisposição para o prolongamento do QTc.
 - b. Que estão a tomar medicamentos que se sabe prolongarem o intervalo QT.
- Quando se utilizar XALKORI nestes doentes, deve considerar-se a monitorização periódica com eletrocardiogramas e eletrólitos.
- Os doentes que desenvolvam prolongamento do QTc de Grau 3, devem parar de tomar XALKORI até à recuperação para Grau ≤ 1 , depois retomar com 200 mg duas vezes por dia.
- Os doentes que desenvolvam prolongamento do QTc de Grau 4, devem parar de tomar XALKORI permanentemente.
- XALKORI pode causar distúrbios da visão, incluindo diplopia, fotopsia, visão turva, alterações da visão e moscas volantes.
- Deve considerar-se uma avaliação oftalmológica se o distúrbio da visão persistir ou se se agravar a sua intensidade.
- XALKORI pode causar hepatotoxicidade, bradicardia sintomática (por exemplo, síncope, tonturas, hipotensão), doença pulmonar intersticial/pneumonite e neutropenia. São fornecidas recomendações para mitigar estes riscos através de monitorização e gestão adequadas.
- Deve ser evitado o uso concomitante de crizotinib com inibidores/indutores potentes do CYP3A4 e substratos do CYP3A4 com índices terapêuticos estreitos.
- A necessidade de aconselhamento ao doente acerca dos riscos do prolongamento do QTc, bradicardia, hepatotoxicidade, doença pulmonar intersticial/pneumonite, neutropenia e distúrbios da visão, e informar sobre sinais e sintomas a ter em conta e as ações a tomar.
- O papel e o uso do Cartão de Alerta do Doente.

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONADA

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicionada e de acordo com o n.º 7 do artigo 14.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
O Titular da AIM deve atualizar o estado do OS do estudo A8081007 e fornecer os dados finais no prazo de 9 meses após os 238 acontecimentos OS necessários terem sido atingidos. O Relatório de Ensaio Clínico deve também incluir uma análise de segurança detalhada.	1º trimestre de 2016

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

XALKORI 200 mg cápsulas
Crizotinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 200 mg de crizotinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

60 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/12/793/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

XALKORI 200 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM DE CARTÃO PARA AS EMBALAGENS BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

XALKORI 200 mg cápsulas
Crizotinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 200 mg de crizotinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

60 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/12/793/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

XALKORI 200 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

XALKORI 200 mg cápsulas
Crizotinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Ltd (como logotipo do titular de AIM)

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

XALKORI 250 mg cápsulas
Crizotinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 250 mg de crizotinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

60 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/12/793/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

XALKORI 250 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM DE CARTÃO PARA AS EMBALAGENS BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

XALKORI 250 mg cápsulas
Crizotinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 250 mg de crizotinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

60 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/12/793/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

XALKORI 250 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

XALKORI 250 mg cápsulas
Crizotinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer Ltd (como logotipo do titular de AIM)

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

XALKORI 200 mg cápsulas

XALKORI 250 mg cápsulas

Crizotinib

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico, ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é XALKORI e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar XALKORI
3. Como tomar XALKORI
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar XALKORI
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é XALKORI e para que é utilizado

XALKORI é um medicamento anticancerígeno que contém a substância ativa crizotinib usada para tratar adultos com um tipo de cancro do pulmão, chamado cancro do pulmão de não-pequenas células, que apresenta um rearranjo específico ou defeito num gene chamado cinase do linfoma anaplásico (ALK).

XALKORI pode ser-lhe prescrito se a sua doença está num estado avançado e o tratamento anterior não ajudou a parar a sua doença.

XALKORI pode reduzir ou parar o crescimento do cancro do pulmão. Pode ajudar a encolher tumores.

Se tem questões sobre como funciona XALKORI ou porque é que este medicamento lhe foi receitado, fale com o seu médico.

2. O que precisa de saber antes de tomar XALKORI

Não tome XALKORI

- Se tem alergia ao crizotinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6, “Qual a composição de XALKORI”), não tome este medicamento.
- Se tem uma doença grave do fígado.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar XALKORI:

- Se alguma vez teve problemas no fígado ligeiros ou moderados.
- Se alguma vez teve quaisquer outros problemas no pulmão. Alguns problemas no pulmão podem piorar durante o tratamento com XALKORI, uma vez que XALKORI pode causar inflamação dos pulmões durante o tratamento. Os sintomas podem ser semelhantes aos do cancro do pulmão. Informe o seu médico imediatamente se tiver quaisquer sintomas novos ou agravamento dos sintomas existentes incluindo dificuldade em respirar, falta de ar ou tosse com ou sem muco ou febre.
- Se lhe foi dito que tem uma anomalia do seu coração detetada após um eletrocardiograma (ECG) conhecida como prolongamento do intervalo QT.
- Se tem uma frequência cardíaca reduzida.
- Se alguma vez teve problemas de estômago ou de intestinos como perfurações, se tem problemas que provoquem inflamação no abdómen (diverticulite), ou se o cancro se propagou no abdómen (metástase).
- Se tem distúrbios da visão (visualização de *flashes* de luz, visão turva e visão dupla).
- Se tem uma doença grave dos rins.
- Se está atualmente a ser tratado com algum dos medicamentos listados na secção **Outros medicamentos e XALKORI**.

Fale com o seu médico de imediato após ter tomado XALKORI:

- Se tiver dores fortes no estômago ou abdómen, febre, arrepios, falta de ar, batimento cardíaco acelerado ou alterações dos hábitos intestinais.

A maioria da informação disponível é referente a doentes com alguns tipos histológicos específicos de CPNPC ALK-positivo (adenocarcinoma) e a informação relativa a outras histologias é limitada.

Crianças e adolescentes

Não se recomenda o tratamento de crianças e adolescentes com este medicamento. A indicação não abrange crianças e adolescentes.

Outros medicamentos e XALKORI

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos à base de plantas e medicamentos não sujeitos a receita médica.

Em especial, os seguintes medicamentos podem aumentar o risco de efeitos secundários com XALKORI:

- Claritromicina, telitromicina, troleandomicina, antibióticos usados para tratar infeções bacterianas.
- Cetoconazol, itraconazol, voriconazol, usados para tratar infeções fúngicas.
- Atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, utilizados para tratar infeções por VIH/SIDA.

Os seguintes medicamentos podem reduzir a eficácia de XALKORI:

- Fenitoína, carbamazepina ou fenobarbital, antiepiléticos utilizados para tratar convulsões ou ataques.
- Rifabutina, rifampicina, utilizados para tratar a tuberculose.

- Erva de S. João (*Hypericum perforatum*), um produto à base de plantas utilizado para tratar a depressão.

XALKORI pode aumentar os efeitos secundários associados com os seguintes medicamentos:

- Alfentanilo e outros opioides de curta duração como o fentanilo (analgésicos utilizados para procedimentos cirúrgicos).
- Quinidina, digoxina, disopiramide, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida, verapamil, diltiazem, utilizados para tratar problemas do coração.
- Medicamentos para pressão arterial elevada chamados beta-bloqueadores, tais como, atenolol, propranolol, labetalol.
- Pimozida, utilizada para tratar doenças mentais.
- Metformina, utilizada para tratar a diabetes.
- Procainamida, utilizada para tratar a arritmia cardíaca.
- Cisaprida, utilizada para tratar problemas de estômago.
- Ciclosporina, sirolimus e tacrolimus utilizados em doentes transplantados.
- Alcaloides ergotamínicos (por exemplo, ergotamina, dihidroergotamina) utilizados para tratar enxaquecas.
- Dabigatran, um anticoagulante utilizado para diminuir a coagulação do sangue.
- Colchicina, utilizada para tratar a gota.
- Pravastatina, utilizada para reduzir os níveis de colesterol.
- Clonidina, guanfacina, utilizadas para tratar a hipertensão.
- Mefloquina, utilizada para a prevenção da malária.
- Pilocarpina, utilizada para tratar o glaucoma (uma doença grave dos olhos).
- Anticolinesterases, utilizadas para restaurar a função muscular.
- Antipsicóticos, utilizados para tratar doenças mentais.
- Moxifloxacina, utilizada para tratar infeções bacterianas.
- Metadona, utilizada para tratar a dor e para o tratamento da dependência de opioides.
- Bupropiona, utilizada para tratar a depressão e para parar de fumar.
- Efavirenz, raltegravir, utilizados para tratar a infeção por VIH.
- Irinotecano, um medicamento de quimioterapia utilizado para tratar o cancro do cólon e do reto.
- Morfina, utilizada para tratar a dor aguda e de cancro.
- Naloxona, utilizada para tratar a dependência em substâncias opiáceas e a sua interrupção.

Estes medicamentos *devem ser evitados* durante o seu tratamento com XALKORI.

Contracetivos orais

Se tomar XALKORI enquanto utiliza contracetivos orais, os contracetivos orais podem ser ineficazes.

XALKORI com alimentos e bebidas

Pode tomar XALKORI com ou sem alimentos; contudo, deve evitar beber sumo de toranja ou comer toranja durante o tratamento com XALKORI uma vez que pode alterar a quantidade de XALKORI no seu organismo.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Recomenda-se que as mulheres evitem ficar grávidas e que os homens não tenham filhos durante o tratamento com XALKORI porque XALKORI pode prejudicar o bebé. Se existir qualquer possibilidade de a pessoa a tomar este medicamento ficar grávida ou ser pai de uma criança, estes devem utilizar contraceção adequada durante o tratamento e pelo menos durante 90 dias após a

conclusão da terapêutica, uma vez que os contraceptivos orais podem ser ineficazes enquanto tomar XALKORI.

Não amamente durante o tratamento com XALKORI. XALKORI pode prejudicar o bebé a ser amamentado.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Se tiver distúrbios da visão, tonturas e cansaço enquanto está a tomar XALKORI, tome especial cuidado quando conduz e utiliza máquinas.

3. Como tomar XALKORI

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

- A dose recomendada é uma cápsula de 250 mg tomada oralmente duas vezes por dia (quantidade total de 500 mg).
- Tome uma cápsula de manhã e uma cápsula à noite.
- Tome as cápsulas aproximadamente à mesma hora todos os dias.
- Pode tomar as cápsulas com ou sem alimentos e evite sempre a ingestão de toranja.
- Engula as cápsulas inteiras e não esmague, dissolva ou abra as cápsulas.

Se necessário, o seu médico pode decidir reduzir a dose para 200 mg a serem tomados oralmente duas vezes por dia (quantidade total de 400 mg) e, se for necessária uma redução adicional, reduzi-la para 250 mg a serem tomados oralmente uma vez por dia.

Se tomar mais XALKORI do que deveria

Se acidentalmente tomar demasiadas cápsulas, contacte imediatamente o seu médico ou farmacêutico. Pode necessitar de cuidados médicos.

Caso se tenha esquecido de tomar XALKORI

O que fazer se se esquecer de tomar uma cápsula depende de quanto tempo falta até à sua próxima dose.

- Se a sua próxima dose é dentro de **6 horas ou mais**, tome a cápsula esquecida assim que se lembrar. Depois tome a próxima cápsula à hora habitual.
- Se a sua próxima dose é em **menos de 6 horas**, não tome a cápsula esquecida. Tome depois a próxima cápsula à hora habitual.

Informe o seu médico sobre a dose esquecida na sua próxima visita.

Não tome uma dose a dobrar (duas doses ao mesmo tempo) para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se vomitar após ter tomado uma dose de XALKORI, não tome uma dose extra, tome apenas a sua próxima dose à hora habitual.

Se parar de tomar XALKORI

É importante que tome XALKORI todos os dias, enquanto o seu médico lhe receitar. Se não consegue tomar este medicamento como o seu médico lhe receitou ou se sente que já não necessita dele, contacte o seu médico imediatamente.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Alguns efeitos secundários podem ser graves. Deve contactar o seu médico imediatamente se tiver algum dos seguintes efeitos secundários graves (ver também secção 2 “O que precisa de saber antes de tomar XALKORI”):

- **Falência do fígado**
Fale com o seu médico imediatamente se se sentir mais cansado do que o habitual, se a sua pele e a parte branca dos olhos se tornarem amarelas, se a sua urina se tornar escura ou castanha (da cor do chá), se tiver náuseas, vômitos ou diminuição do apetite, se tiver dor no lado direito do seu estômago, se tiver comichão, ou se tiver nódoas negras mais facilmente do que o habitual. O seu médico pode pedir análises ao sangue para verificar a função do seu fígado e, se os resultados estiverem alterados, o seu médico pode decidir reduzir a dose de XALKORI ou parar o seu tratamento.
- **Inflamação dos pulmões**
Fale com o seu médico de imediato se tiver dificuldade em respirar, especialmente se for associado com tosse ou febre.
- **Redução do número de glóbulos brancos (incluindo neutrófilos)**
Fale com o seu médico de imediato se tiver febre ou uma infeção. O seu médico pode efetuar análises ao sangue e, se os resultados não estiverem normais, o seu médico pode reduzir a dose de XALKORI.
- **Sensação de atordoamento, desmaio ou desconforto no peito**
Fale com o seu médico de imediato se tiver estes sintomas, que podem ser sinais de alterações na atividade elétrica (observadas num eletrocardiograma) ou alterações do ritmo cardíaco. O seu médico pode efetuar eletrocardiogramas para verificar se há algum problema com o seu coração durante o tratamento com XALKORI.

Outros efeitos secundários podem incluir:

Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais do que 1 doente em 10)

- Efeitos visuais (visualização de *flashes* de luz, visão turva ou visão dupla; estes normalmente começam pouco tempo depois do início do tratamento com XALKORI).
- Distúrbio do estômago, incluindo náuseas, vômitos, diarreia e obstipação.
- Alterações nas análises sanguíneas do fígado.
- Edema (excesso de fluídos nos tecidos corporais, causando inchaço das mãos e pés).
- Cansaço.

- Neuropatia (sensação de dormência ou formiguelo nas articulações, extremidades ou músculos).
- Tonturas.
- Diminuição do apetite.
- Leucopenia (redução no número de glóbulos brancos, incluindo neutrófilos e linfócitos, importantes no combate a infecções).
- Redução no número de glóbulos vermelhos (anemia).
- Alteração do paladar.

Efeitos secundários frequentes (podem afetar 1 a 10 doentes em 100)

- Indigestão.
- Ritmo cardíaco reduzido.
- Erupção na pele.
- Bolsas fechadas de líquido dentro do rim (cistos renais complexos).
- Hipofosfatemia (níveis baixos de fosfato no sangue que podem provocar sensação de confusão ou fraqueza muscular).
- Desmaio.

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 a 10 doentes em 1.000)

- Perfuração no estômago ou nos intestinos.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar XALKORI

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade (EXP) impresso no frasco ou no blister e na embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.
- Não utilize nenhuma embalagem que esteja danificada ou apresente sinais de adulteração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de XALKORI

- A substância ativa de XALKORI é o crizotinib. As cápsulas de XALKORI têm dosagens diferentes.
XALKORI 200 mg: cada cápsula contém 200 mg de crizotinib
XALKORI 250 mg: cada cápsula contém 250 mg de crizotinib

- Os outros componentes são:
Conteúdo da cápsula: sílica, coloidal anidra, celulose microcristalina, hidrogenofosfato de cálcio, anidro, carboximetilamido sódico (tipo A), estearato de magnésio.
Involucro da cápsula: gelatina, dióxido de titânio (E171) e óxido de ferro vermelho (E172).
Tinta de impressão: shellac, propilenoglicol, hidróxido de potássio e óxido de ferro preto (E172).

Qual o aspeto de XALKORI e conteúdo da embalagem

XALKORI 200 mg está disponível como cápsulas de gelatina com cabeça cor-de-rosa e corpo branco, impressas com tinta preta com “Pfizer” na cabeça, “CRZ 200” no corpo.

XALKORI 250 mg está disponível como cápsulas de gelatina com cabeça e corpo cor-de-rosa, impressas com tinta preta com “Pfizer” na cabeça, “CRZ 250” no corpo.

Está disponível em embalagens de blisters com 60 cápsulas e em frascos de plástico com 60 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular de Autorização de Introdução no Mercado

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Reino Unido

Fabricante

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Belgique/België /Belgien

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

Latvija

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel.: + 370 52 51 4000

Κύπρος

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550-52000

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA} .

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado condicionada”.
Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos irá rever, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.