

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

XALKORI 200 mg σκληρά καψάκια

XALKORI 250 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

XALKORI 200 mg σκληρά καψάκια

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 200 mg crizotinib.

XALKORI 250 mg σκληρά καψάκια

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 250 mg crizotinib.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο.

XALKORI 200 mg σκληρά καψάκια

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

XALKORI 250 mg σκληρά καψάκια

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

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το XALKORI ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για:

- Τη θεραπεία πρώτης γραμμής ενηλίκων με θετικό στην κινάση του αναπλαστικού λεμφώματος (ALK) προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC-Non-Small Cell Lung Cancer)
- Τη θεραπεία ενηλίκων με ήδη υποβληθέντα σε θεραπεία θετικό στην κινάση του αναπλαστικού λεμφώματος (ALK) προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC-Non-Small Cell Lung Cancer)
- Τη θεραπεία ενηλίκων με θετικό στο ROS1 προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC, Non-Small Cell Lung Cancer)
- Τη θεραπεία παιδιατρικών ασθενών (ηλικίας ≥ 6 έως < 18 ετών) με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό, συστηματικό, θετικό στην κινάση του αναπλαστικού λεμφώματος (ALK) αναπλαστικό λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα (ALCL)
- Τη θεραπεία παιδιατρικών ασθενών (ηλικίας ≥ 6 έως < 18 ετών) με υποτροπιάζοντα ή ανθεκτικό, θετικό στην κινάση του αναπλαστικού λεμφώματος (ALK) μη χειρουργήσιμο φλεγμονώδη μυοϊνοβλαστικό όγκο (IMT)

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

Εξέταση ALK και ROS1

Είναι απαραίτητο να πραγματοποιηθεί μια αξιόπιστη και επικυρωμένη αξιολόγηση είτε του γονιδίου ALK είτε του γονιδίου ROS1 για την επιλογή των ασθενών που θα υποβληθούν σε θεραπεία με το XALKORI (βλ. παράγραφο 5.1 για πληροφορίες σχετικά με τις εξετάσεις που χρησιμοποιούνται στις κλινικές μελέτες).

Ο ALK-θετικός NSCLC, ο ROS1-θετικός NSCLC, το ALK-θετικό ALCL ή ο ALK-θετικός IMT θα πρέπει να τεκμηριώνεται πριν από την έναρξη της θεραπείας με crizotinib. Η αξιολόγηση θα πρέπει να διεξάγεται από εργαστήρια με αποδεδειγμένη επάρκεια στη χρήση της συγκεκριμένης τεχνολογίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Δοσολογία

Ενήλικοι ασθενείς με ALK-θετικό ή ROS1-θετικό προχωρημένο NSCLC

Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα του crizotinib είναι 250 mg δύο φορές ημερησίως (500 mg ημερησίως) με συνεχή λήψη.

Παιδιατρικοί ασθενείς με ALK-θετικό ALCL ή ALK-θετικό IMT

Η συνιστώμενη δόση του crizotinib για τους παιδιατρικούς ασθενείς με ALCL ή IMT είναι 280 mg/m² από του στόματος δύο φορές ημερησίως έως την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Το συνιστώμενο χρονοδιάγραμμα έναρξης δόσης crizotinib στους παιδιατρικούς ασθενείς με βάση το εμβαδόν επιφάνειας σώματος (BSA) παρέχεται στον Πίνακα 1. Εάν απαιτείται, η επιθυμητή δόση μπορεί να επιτευχθεί συνδυάζοντας διαφορετικές περιεκτικότητες καψακίων crizotinib. Πριν από τη συνταγογράφηση του crizotinib, οι παιδιατρικοί ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται ως προς την ικανότητά τους να καταπίνουν τα καψάκια ολόκληρα. Η χορήγηση του crizotinib σε παιδιατρικούς ασθενείς πρέπει να γίνεται υπό την επίβλεψη ενηλίκου. Στον Πίνακα 1 αναγράφεται η παιδιατρική δοσολογία crizotinib για ασθενείς που έχουν την ικανότητα να καταπίνουν τα καψάκια ολόκληρα.

Πίνακας 1. Παιδιατρικοί ασθενείς: Δοσολογία έναρξης crizotinib

Εμβαδόν επιφάνειας σώματος (BSA)*	Δόση (δύο φορές ημερησίως)	Συνολική ημερήσια δόση
0,60 – 0,80 m ²	200 mg (1 καψάκιο των 200 mg)	400 mg
0,81 – 1,16 m ²	250 mg (1 καψάκιο των 250 mg)	500 mg
1,17 – 1,51 m ²	400 mg (2 καψάκια των 200 mg)	800 mg
1,52 – 1,69 m ²	450 mg (1 καψάκιο των 200 mg + 1 καψάκιο των 250 mg)	900 mg
≥1,70 m ²	500 mg (2 καψάκια των 250 mg)	1.000 mg

* Η συνιστώμενη δοσολογία για τους ασθενείς με BSA μικρότερο από 0,60 m² δεν έχει τεκμηριωθεί.

Προσαρμογές της δόσης

Μπορεί να απαιτηθεί διακοπή και/ή μείωση της δόσης ανάλογα με την ασφάλεια και την ανοχή του κάθε ασθενή.

Ενήλικοι ασθενείς με ALK-θετικό ή ROS1-θετικό προχωρημένο NSCLC

Σε 1.722 ενήλικες ασθενείς με είτε ALK-θετικό είτε ROS1-θετικό NSCLC που έλαβαν θεραπεία με

crizotinib στις κλινικές μελέτες, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 3\%$) που σχετίστηκαν με διακοπές της δόσης ήταν ουδετεροπενία, αυξημένες τρανσαμινάσες, έμετος και ναυτία. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 3\%$) που σχετίστηκαν με μειώσεις της δόσης ήταν αυξημένες τρανσαμινάσες και ουδετεροπενία. Αν είναι απαραίτητη μείωση της δόσης, για ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με crizotinib 250 mg από του στόματος δύο φορές ημερησίως, η δόση του crizotinib θα πρέπει να μειώνεται ως εξής.

- Πρώτη μείωση της δόσης: XALKORI 200 mg χορηγούμενο από του στόματος δύο φορές ημερησίως
- Δεύτερη μείωση της δόσης: XALKORI 250 mg χορηγούμενο από του στόματος μία φορά ημερησίως
- Οριστική διακοπή εάν δεν μπορεί να γίνει ανεκτό το XALKORI 250 mg χορηγούμενο από του στόματος μία φορά ημερησίως

Στους Πίνακες 2 και 3 παρέχονται κατευθυντήριες γραμμές μείωσης της δόσης για αιματολογικές και μη αιματολογικές τοξικότητες. Για ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με δόση crizotinib χαμηλότερη από 250 mg δύο φορές ημερησίως, τότε ακολουθήστε τις κατευθυντήριες οδηγίες μείωσης της δόσης που παρέχονται στους Πίνακες 2 και 3, αντίστοιχα.

Πίνακας 2. Ενήλικες ασθενείς: Τροποποίηση της δόσης του XALKORI - αιματολογικές τοξικότητες^{α, β}

Βαθμός κατά CTCAE ^γ	Θεραπεία XALKORI
Βαθμού 3	Προσωρινή διακοπή μέχρι επαναφοράς σε Βαθμού ≤ 2 , στη συνέχεια επαναχορήγηση στο ίδιο δοσολογικό σχήμα
Βαθμού 4	Προσωρινή διακοπή μέχρι επαναφοράς σε Βαθμού ≤ 2 , στη συνέχεια επαναχορήγηση στην επόμενη χαμηλότερη δόση ^{δ, ε}

α. Εκτός από λεμφοπενία (με εξαίρεση όταν συσχετίζεται με κλινικά συμβάντα, π.χ. με ευκαιριακές λοιμώξεις).

β. Για ασθενείς που αναπτύσσουν ουδετεροπενία και λευκοπενία, βλ. επίσης παραγράφους 4.4 και 4.8.

γ. Κριτήρια Κοινής Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου των ΗΠΑ (NCI).

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

ε. Για ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με 250 mg μία φορά ημερησίως ή για τους οποίους η δόση μειώθηκε στα 250 mg μία φορά ημερησίως, διακόψτε κατά τη διάρκεια της αξιολόγησης.

Πίνακας 3. Ενήλικες ασθενείς: Τροποποίηση της δόσης του XALKORI – μη αιματολογικές τοξικότητες

Βαθμός κατά CTCAE ^α	Θεραπεία XALKORI
Αύξηση της αμινοτρανσφεράσης της Αλανίνης (ALT) ή της Ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) Βαθμού 3 ή 4 με ολική χολερυθρίνη Βαθμού ≤ 1	Προσωρινή διακοπή μέχρι επαναφοράς σε Βαθμού ≤ 1 ή στις αρχικές τιμές και στη συνέχεια επαναχορήγηση 250 mg μία φορά ημερησίως και βαθμιαία αύξηση στα 200 mg δύο φορές ημερησίως, εάν είναι κλινικά ανεκτό ^{β, γ}
Αύξηση της ALT ή της AST Βαθμού 2, 3 ή 4 με συνυπάρχουσα αύξηση της ολικής χολερυθρίνης Βαθμού 2, 3 ή 4 (απουσία χολόστασης ή αιμόλυσης)	Οριστική διακοπή της θεραπείας
Πνευμονίτιδα/Διάμεση πνευμονοπάθεια (Interstitial Lung Disease-ILD) οποιουδήποτε Βαθμού	Προσωρινή διακοπή εάν πιθανολογείται ILD/πνευμονίτιδα και οριστική διακοπή της θεραπείας εάν διαγνωσθεί σχετιζόμενη με τη θεραπεία ILD/πνευμονίτιδα ^{δ, ε}
Παράταση διαστήματος QTc Βαθμού 3	Προσωρινή διακοπή μέχρι επαναφοράς σε Βαθμού ≤ 1 , έλεγχος και, εάν απαιτείται, διόρθωση των ηλεκτρολυτών και στη συνέχεια επαναχορήγηση στην επόμενη χαμηλότερη δόση ^{β, γ}
Παράταση διαστήματος QTc Βαθμού 4	Οριστική διακοπή της θεραπείας
Βραδυκαρδία Βαθμού 2, 3 ^{δ, ε}	Προσωρινή διακοπή μέχρι επαναφοράς σε Βαθμού ≤ 1

Βαθμός κατά CTCAE^α	Θεραπεία XALKORI
Συμπτωματική, ενδέχεται να είναι σοβαρή και ιατρικώς σημαντική,· ενδείκνυται ιατρική παρέμβαση	ή μέχρι να επιτευχθεί καρδιακός ρυθμός ίσος με 60 παλμούς/λεπτό ή μεγαλύτερος Αξιολόγηση τυχόν συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων που είναι γνωστό ότι προκαλούν βραδυκαρδία, καθώς και τυχόν αντυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων Εάν αναγνωριστεί κάποιο συγχωρηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν που συνεισφέρει στην κατάσταση και διακοπεί η λήψη του ή γίνει προσαρμογή της δόσης του, επαναχορήγηση της προηγούμενης δόσης μετά την επαναφορά σε Βαθμού ≤ 1 ή την επίτευξη καρδιακού ρυθμού ίσου με 60 παλμούς/λεπτό ή μεγαλύτερου Εάν αναγνωριστεί κάποιο συγχωρηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν που δεν συνεισφέρει στην κατάσταση ή εάν δεν διακοπεί η λήψη ή τροποποιηθεί η δόση τυχόν συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων που συνεισφέρουν στην κατάσταση, επαναχορήγηση της μειωμένης δόσης^γ μετά την επαναφορά σε Βαθμού ≤ 1 ή την επίτευξη καρδιακού ρυθμού ίσου με 60 παλμούς/λεπτό ή μεγαλύτερου
Βραδυκαρδία Βαθμού 4 ^{δ, ε, στ} Απειλητικές για τη ζωή επιπτώσεις, ενδείκνυται επείγουσα παρέμβαση	Οριστική διακοπή της θεραπείας εάν αναγνωριστεί κάποιο συγχωρηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν που δεν συνεισφέρει στην κατάσταση Εάν αναγνωριστεί κάποιο συγχωρηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν που συνεισφέρει στην κατάσταση και διακοπεί η λήψη του ή γίνει προσαρμογή της δόσης του, επαναχορήγηση 250 mg μία φορά ημερησίως^γ μετά την επαναφορά σε Βαθμού ≤ 1 ή την επίτευξη καρδιακού ρυθμού ίσου με 60 παλμούς/λεπτό ή μεγαλύτερου, με συχνή παρακολούθηση
Οφθαλμική διαταραχή Βαθμού 4 (Απώλεια όρασης)	Διακοπή της θεραπείας κατά τη διάρκεια της αξιολόγησης της σοβαρής απώλειας όρασης

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

β. Θα πρέπει να γίνει οριστική διακοπή του XALKORI σε περίπτωση περαιτέρω υποτροπής Βαθμού ≥ 3 . Βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8.

γ. Για ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με 250 mg μία φορά ημερησίως ή για τους οποίους η δόση μειώθηκε στα 250 mg μία φορά ημερησίως, διακόψτε κατά τη διάρκεια της αξιολόγησης.

δ. Βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8.

ε. Καρδιακός ρυθμός μικρότερος από 60 παλμούς ανά λεπτό (bpm).

στ. Οριστική διακοπή της θεραπείας λόγω υποτροπής.

Παιδιατρικοί ασθενείς με ALK-θετικό ALCL ή ALK-θετικό IMT

Εάν απαιτείται μείωση της δόσης για ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με τη συνιστώμενη δόση έναρξης, η δόση του XALKORI θα πρέπει να μειωθεί, όπως φαίνεται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4. Παιδιατρικοί ασθενείς: Συνιστώμενες μειώσεις δόσης του XALKORI

Εμβαδόν επιφάνειας σώματος (BSA)	Πρώτη μείωση της δόσης		Δεύτερη μείωση της δόσης	
	Δόση	Συνολική ημερήσια δόση	Δόση	Συνολική ημερήσια δόση
0,60 – 0,80 m ²	250 mg Μία φορά ημερησίως	250 mg	Οριστική διακοπή	
0,81 – 1,16 m ²	200 mg Δύο φορές ημερησίως	400 mg	250 mg Μία φορά ημερησίως*	250 mg
1,17 – 1,51 m ²	250 mg Δύο φορές ημερησίως	500 mg	200 mg Δύο φορές ημερησίως*	400 mg
≥1,52 m ²	400 mg Δύο φορές ημερησίως	800 mg	250 mg Δύο φορές ημερησίως*	500 mg

* Οριστική διακοπή σε ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχτούν το crizotinib μετά από 2 μειώσεις δόσης.

Οι συνιστώμενες τροποποιήσεις της δοσολογίας για τις αιματολογικές και μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες για τους παιδιατρικούς ασθενείς με ALK-θετικό ALCL ή ALK-θετικό IMT παρέχονται στους Πίνακες 5 και 6, αντίστοιχα.

Πίνακας 5. Παιδιατρικοί ασθενείς: Τροποποίηση δοσολογίας XALKORI για αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Βαθμός κατά CTCAE^α	Δοσολογία XALKORI
Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC)	
Μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων Βαθμού 4	Πρώτη εμφάνιση: Προσωρινή διακοπή μέχρι επαναφοράς σε Βαθμού ≤ 2 , έπειτα συνέχιση στην επόμενη χαμηλότερη δοσολογία. Δεύτερη εμφάνιση: Οριστική διακοπή για υποτροπή με επιπλοκή εμπύρετης ουδετεροπενίας ή λοίμωξης. Για ουδετεροπενία Βαθμού 4 χωρίς επιπλοκές, είτε οριστική διακοπή είτε προσωρινή διακοπή μέχρι επαναφοράς σε Βαθμού ≤ 2 , έπειτα συνέχιση στην επόμενη χαμηλότερη δοσολογία. ^β
Αριθμός αιμοπεταλίων	
Μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων Βαθμού 3 (με παράλληλη αιμορραγία)	Προσωρινή διακοπή μέχρι επαναφοράς σε Βαθμού ≤ 2 , έπειτα συνέχιση στην ίδια δοσολογία.
Μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων Βαθμού 4	Προσωρινή διακοπή μέχρι επαναφοράς σε Βαθμού ≤ 2 , έπειτα συνέχιση στην επόμενη χαμηλότερη δοσολογία. Οριστική διακοπή για υποτροπή.
Αναιμία	
Βαθμός 3	Προσωρινή διακοπή μέχρι επαναφοράς σε Βαθμού ≤ 2 , έπειτα συνέχιση στην ίδια δοσολογία.
Βαθμός 4	Προσωρινή διακοπή μέχρι επαναφοράς σε Βαθμού ≤ 2 , έπειτα συνέχιση στην επόμενη χαμηλότερη δοσολογία. Οριστική διακοπή για υποτροπή.

α. Βαθμός βασισμένος στα Κριτήρια Κοινής Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου των ΗΠΑ (NCI), έκδοση 4.0.

β. Οριστική διακοπή σε ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχτούν το XALKORI μετά από 2 μειώσεις δόσης, εκτός εάν υποδεικνύεται διαφορετικά στον Πίνακα 4.

Συνιστάται να γίνεται παρακολούθηση με γενικές εξετάσεις αίματος, συμπεριλαμβανομένων των διαφορικών τύπων, σε εβδομαδιαία βάση για τον πρώτο μήνα θεραπείας και, στη συνέχεια, τουλάχιστον σε μηνιαία βάση, με συχνότερη παρακολούθηση εάν προκύψουν παθολογικές τιμές Βαθμού 3 ή 4, πυρετός ή λοίμωξη.

Πίνακας 6. Παιδιατρικοί ασθενείς: Τροποποίηση δοσολογίας XALKORI για μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Βαθμός κατά CTCAE^α	Δοσολογία XALKORI
Αύξηση ALT ή AST Βαθμού 3 ή 4 με ολική χολερυθρίνη Βαθμού ≤ 1	Προσωρινή διακοπή μέχρι επαναφοράς σε Βαθμού ≤ 1 , έπειτα συνέχιση στην επόμενη χαμηλότερη δόση.
Αύξηση ALT ή AST Βαθμού 2, 3 ή 4 με ταυτόχρονη αύξηση της ολικής χολερυθρίνης Βαθμού 2, 3 ή 4 (απουσία χολόστασης ή αιμόλυσης)	Οριστική διακοπή.
Σχετιζόμενη με το φάρμακο διάμεση πνευμονοπάθεια/πνευμονίτιδα οποιουδήποτε βαθμού	Οριστική διακοπή.
Παράταση QTc Βαθμού 3	Προσωρινή διακοπή μέχρι επαναφοράς στην αρχική τιμή ή σε τιμή QTc μικρότερη από 481 ms, έπειτα συνέχιση στην επόμενη χαμηλότερη δοσολογία.
Παράταση QTc Βαθμού 4	Οριστική διακοπή.

Βαθμός κατά CTCAE ^α	Δοσολογία XALKORI
Βραδυκαρδία Βαθμού 2, 3^β Συμπτωματική, ενδεχομένως σοβαρή και ιατρικά σημαντική, ενδείκνυται ιατρική παρέμβαση	Προσωρινή διακοπή μέχρι επαναφοράς σε καρδιακή συχνότητα σε ηρεμία ανάλογα με την ηλικία του ασθενούς (με βάση το 2,5ο εκατοστημόριο, σύμφωνα με τα ειδικά για την ηλικία πρότυπα) ως εξής: 1 έως < 2 έτη: 91 παλμοί ανά λεπτό ή υψηλότερα 2 έως 3 έτη: 82 παλμοί ανά λεπτό ή υψηλότερα 4 έως 5 έτη: 72 παλμοί ανά λεπτό ή υψηλότερα 6 έως 8 έτη: 64 παλμοί ανά λεπτό ή υψηλότερα > 8 έτη: 60 παλμοί ανά λεπτό ή υψηλότερα
Βραδυκαρδία Βαθμού 4^{β,γ} Απειλητικές για τη ζωή επιπτώσεις, ενδείκνυται επείγουσα παρέμβαση	Οριστική διακοπή της θεραπείας εάν δεν αναγνωριστεί κάποιο συγχρηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν που συνεισφέρει στην κατάσταση. Εάν αναγνωριστεί κάποιο συγχρηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν που συνεισφέρει στην κατάσταση και διακοπεί η λήψη του ή γίνει προσαρμογή της δόσης του, συνέχιση στο δεύτερο επίπεδο μείωσης της δόσης στον Πίνακα 4^γ με την επαναφορά σε Βαθμού ≤ 1 ή στα κριτήρια καρδιακής συχνότητας που αναφέρονται για την αντιμετώπιση της συμπτωματικής ή σοβαρής, ιατρικά σημαντικής βραδυκαρδίας, με συχνή παρακολούθηση.
Ναυτία Βαθμού 3 Ανεπαρκής από του στόματος πρόσληψη για περισσότερες από 3 ημέρες, απαιτείται ιατρική παρέμβαση	Βαθμού 3 (παρά τη μέγιστη ιατρική θεραπεία): Προσωρινή διακοπή έως την υποχώρηση και, στη συνέχεια, συνέχιση στο επόμενο χαμηλότερο επίπεδο δόσης.^δ
Έμετος Βαθμού 3, 4 Περισσότερα από 6 επεισόδια σε 24 ώρες για περισσότερες από 3 ημέρες, απαιτείται ιατρική παρέμβαση, δηλαδή σίτιση με σωλήνα ή νοσηλεία σε νοσοκομείο. Απειλητικές για τη ζωή επιπτώσεις, ενδείκνυται επείγουσα παρέμβαση	Βαθμού 3 ή 4 (παρά τη μέγιστη ιατρική θεραπεία): Προσωρινή διακοπή έως την υποχώρηση και, στη συνέχεια, συνέχιση στο επόμενο χαμηλότερο επίπεδο δόσης.^δ
Διάρροια Βαθμού 3, 4 Αύξηση 7 ή περισσότερων κοπράνων ανά ημέρα υψηλότερα από την αρχική τιμή, ακράτεια, ενδείκνυται νοσηλεία σε νοσοκομείο. Απειλητικές για τη ζωή επιπτώσεις, ενδείκνυται επείγουσα παρέμβαση	Βαθμού 3 ή 4 (παρά τη μέγιστη ιατρική θεραπεία): Προσωρινή διακοπή έως την υποχώρηση και, στη συνέχεια, συνέχιση στο επόμενο χαμηλότερο επίπεδο δόσης.^δ
Οφθαλμική διαταραχή Βαθμού 1 (ήπια συμπτώματα), 2 (μέτρια συμπτώματα που επηρεάζουν την ικανότητα πραγματοποίησης κατάλληλων για την ηλικία δραστηριοτήτων της καθημερινής ζωής)	Βαθμού 1 ή 2: Παρακολούθηση των συμπτωμάτων και αναφορά τυχόν συμπτωμάτων σε οφθαλμίατρο. Εξέταση του ενδεχομένου μείωσης της δόσης για τις διαταραχές της όρασης Βαθμού 2.
Οφθαλμική διαταραχή Βαθμού 3, 4 (απώλεια της όρασης, σημαντική μείωση της όρασης)	Βαθμού 3 ή 4: Προσωρινή διακοπή εκκρεμούσας της αξιολόγησης της σοβαρής απώλειας της όρασης. Οριστική διακοπή, εάν δεν βρεθεί άλλη αιτία κατά την αξιολόγηση.

α. Βαθμός βασισμένος στα Κριτήρια Κοινής Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου των ΗΠΑ (NCI), έκδοση 4.0.

Βαθμός κατά CTCAE ^a	Δοσολογία XALKORI
--------------------------------	-------------------

β. Καρδιακή συχνότητα σε ηρεμία μικρότερη από το 2,5ο εκατοστημόριο σύμφωνα με τα ειδικά για την ηλικία πρότυπα.

γ. Οριστική διακοπή για υποτροπή.

δ. Οριστική διακοπή σε ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχθούν το crizotinib μετά από 2 μειώσεις δόσης, εκτός εάν υποδεικνύεται διαφορετικά στον Πίνακα 4.

Ηπατική δυσλειτουργία

Το crizotinib μεταβολίζεται εκτενώς στο ήπαρ. Η θεραπεία με crizotinib θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. Πίνακες 3 και 6 και παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.2).

Προσαρμογές για ενήλικες ασθενείς με ALK-θετικό ή ROS1-θετικό προχωρημένο NSCLC
Βάσει της ταξινόμησης του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου των ΗΠΑ (NCI), δε συνιστάται καμία προσαρμογή της δόσης έναρξης του crizotinib για τους ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (είτε AST > το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) και ολική χολερυθρίνη ≤ ULN είτε οποιαδήποτε τιμή AST και ολική χολερυθρίνη > ULN αλλά ≤ 1,5 × ULN). Η δόση έναρξης του crizotinib για τους ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (οποιαδήποτε τιμή AST και ολική χολερυθρίνη > 1,5 × ULN και ≤ 3 × ULN) συνιστάται να είναι 200 mg δύο φορές ημερησίως. Η δόση έναρξης του crizotinib για τους ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (οποιαδήποτε τιμή AST και ολική χολερυθρίνη > 3 × ULN) συνιστάται να είναι 250 mg μία φορά ημερησίως (βλ. παράγραφο 5.2). Η δόση προσαρμογής του crizotinib, σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά Child-Pugh, δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Προσαρμογές για παιδιατρικούς ασθενείς με ALK-θετικό ALCL ή ALK-θετικό IMT

Οι προσαρμογές για τους παιδιατρικούς ασθενείς βασίζονται στην κλινική μελέτη που διενεργείται σε ενήλικες ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2). Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης έναρξης του crizotinib για τους ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (είτε AST > ULN και ολική χολερυθρίνη ≤ ULN είτε οποιαδήποτε τιμή AST και ολική χολερυθρίνη > ULN, αλλά ≤ 1,5 × ULN). Η συνιστώμενη δόση έναρξης του crizotinib σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (οποιαδήποτε τιμή AST και ολική χολερυθρίνη > 1,5 × ULN και ≤ 3 × ULN) είναι η πρώτη μείωση δόσης με βάση το BSA, όπως φαίνεται στον Πίνακα 4. Η συνιστώμενη δόση έναρξης του crizotinib σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (οποιαδήποτε τιμή AST και ολική χολερυθρίνη > 3 × ULN) είναι η δεύτερη μείωση δόσης με βάση την BSA, όπως φαίνεται στον Πίνακα 4.

Νεφρική δυσλειτουργία

Προσαρμογές για ενήλικες ασθενείς με ALK-θετικό ή ROS1-θετικό προχωρημένο NSCLC

Δε συστήνεται καμία προσαρμογή της δόσης έναρξης για τους ασθενείς με ήπια (60 ≤ κάθαρση κρεατινίνης [CL_{cr}] < 90 mL/λεπτό) ή μέτρια (30 ≤ CL_{cr} < 60 mL/λεπτό) νεφρική δυσλειτουργία, καθώς η πληθυσμιακή ανάλυση φαρμακοκινητικής δεν έδειξε κλινικώς σημαντικές μεταβολές στην έκθεση στο crizotinib σε σταθερή κατάσταση σε αυτούς τους ασθενείς. Οι συγκεντρώσεις του crizotinib στο πλάσμα ενδέχεται να αυξηθούν σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CL_{cr} < 30 mL/λεπτό). Θα πρέπει να γίνει προσαρμογή της δόσης έναρξης του crizotinib σε 250 mg από του στόματος, μία φορά ημερησίως, σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, όπου δεν απαιτείται περιτοναιοδιύλιση ή αιμοκάθαρση. Η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 200 mg δύο φορές ημερησίως, ανάλογα με την ασφάλεια και την ανοχή του κάθε ασθενή, μετά από τουλάχιστον 4 εβδομάδες θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Προσαρμογές για παιδιατρικούς ασθενείς με ALK-θετικό ALCL ή ALK-θετικό IMT

Οι προσαρμογές για τους παιδιατρικούς ασθενείς βασίζονται στις πληροφορίες για τους ενήλικες ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης έναρξης για τους ασθενείς με ήπια ($60 \leq$ κάθαρση κρεατινίνης [CL_{cr}] < 90 mL/min) ή μέτρια ($30 \leq CL_{cr} < 60$ mL/min) νεφρική δυσλειτουργία, υπολογιζόμενη με τη χρήση της εξίσωσης Schwartz. Η συνιστώμενη δόση έναρξης του crizotinib σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ($CL_{cr} < 30$ mL/min) για την οποία δεν απαιτείται αιμοκάθαρση είναι η δεύτερη μείωση δόσης με βάση το BSA, όπως φαίνεται στον Πίνακα 4. Η δόση ενδέχεται να αυξηθεί στο επίπεδο της πρώτης μείωσης δόσης με βάση το BSA, όπως φαίνεται στον Πίνακα 4 και σύμφωνα με τη μεμονωμένη ασφάλεια και ανεκτικότητα μετά από τουλάχιστον 4 εβδομάδες θεραπείας.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης έναρξης (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του crizotinib σε παιδιατρικούς ασθενείς με ALK-θετικό ή ROS1-θετικό NSCLC δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του crizotinib έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό, συστηματικό ALK-θετικό ALCL ηλικίας από 3 έως < 18 ετών ή με μη χειρουργήσιμο, υποτροπιάζοντα ή ανθεκτικό ALK-θετικό IMT ηλικίας από 2 έως < 18 ετών. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα ασφαλείας ή αποτελεσματικότητας για τη θεραπεία με crizotinib σε παιδιατρικούς ασθενείς με ALK-θετικό ALCL ηλικίας μικρότερης των 3 ετών ή παιδιατρικούς ασθενείς με ALK-θετικό IMT ηλικίας μικρότερης των 2 ετών. Πριν από τη συνταγογράφηση του crizotinib, οι παιδιατρικοί ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται ως προς την ικανότητά τους να καταπίνουν τα καψάκια ολόκληρα. Οι παιδιατρικοί ασθενείς (ηλικίας ≥ 6 έως < 18 ετών) που είναι ικανοί να καταπιούν τα καψάκια crizotinib ολόκληρα μπορούν να λάβουν θεραπεία με crizotinib.

Τρόπος χορήγησης

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

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

Παιδιατρικοί ασθενείς με ALK-θετικό ALCL ή ALK-θετικό IMT

Η χρήση αντιεμετικών πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με crizotinib συνιστάται για την πρόληψη της ναυτίας και του εμέτου για τους παιδιατρικούς ασθενείς με ALK-θετικό ALCL ή ALK-θετικό IMT. Οι καθιερωμένοι αντιεμετικοί και αντιδιαρροϊκοί παράγοντες συνιστώνται για την αντιμετώπιση της γαστρεντερικής τοξικότητας. Υποστηρικτική φροντίδα, όπως ενδοφλέβια ή από του στόματος ενυδάτωση, χορήγηση συμπληρωμάτων ηλεκτρολυτών και θρεπτική υποστήριξη, συνιστάται όπως ενδείκνυται κλινικά (βλ. παράγραφο 4.4).

4.3 Αντενδείξεις

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

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αξιολόγηση της κατάστασης του ALK και του ROS1

Κατά την αξιολόγηση της κατάστασης είτε του ALK είτε του ROS1 ενός ασθενούς, είναι σημαντικό

να επιλέγεται μια καλά πιστοποιημένη και αξιόπιστη μεθοδολογία, προς αποφυγή ψευδώς αρνητικών ή ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων.

Ηπατοτοξικότητα

Έχει αναφερθεί επαγόμενη από φάρμακο ηπατοτοξικότητα (συμπεριλαμβανομένων και περιστατικών με θανατηφόρα έκβαση σε ενήλικες ασθενείς) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με crizotinib στις κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 4.8). Θα πρέπει να γίνεται παρακολούθηση των εξετάσεων της ηπατικής λειτουργίας συμπεριλαμβανομένων των ALT, AST και ολικής χολερυθρίνης μία φορά την εβδομάδα κατά τη διάρκεια των 2 πρώτων μηνών της θεραπείας, στη συνέχεια μία φορά το μήνα και όπως ενδείκνυται κλινικώς, με συχνότερα επαναλαμβανόμενες εξετάσεις για αυξήσεις Βαθμών 2, 3 ή 4. Για ασθενείς που αναπτύσσουν αυξήσεις τρανσαμινασών, βλ. παράγραφο 4.2.

Διάμεση πνευμονοπάθεια/πνευμονίτιδα

Σοβαρή, απειλητική για τη ζωή ή θανατηφόρα διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD)/πνευμονίτιδα ενδέχεται να παρουσιαστεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με crizotinib. Οι ασθενείς με πνευμονολογικά συμπτώματα ενδεικτικά ILD/πνευμονίτιδας θα πρέπει να παρακολουθούνται. Θα πρέπει να γίνεται προσωρινή διακοπή της θεραπείας με crizotinib εάν υπάρχει υποψία ILD/πνευμονίτιδας. Η επαγόμενη από φάρμακα ILD/πνευμονίτιδα θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στη διαφορική διάγνωση ασθενών με παθήσεις που μοιάζουν με ILD, όπως: πνευμονίτιδα, πνευμονίτιδα από ακτινοβολία, πνευμονίτιδα εξ υπερευαισθησίας, διάμεση πνευμονίτιδα, πνευμονική ίνωση, σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), κυψελιδίτιδα, διήθηση πνεύμονα, πνευμονία, πνευμονικό οίδημα, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, υπεζωκοτική συλλογή, πνευμονία από εισρόφηση, βρογχίτιδα, αποφρακτική βρογχιολίτιδα και βρογχεκτασία. Θα πρέπει να αποκλείονται άλλες πιθανές αιτίες ILD/πνευμονίτιδας και να διακόπτεται οριστικά το crizotinib σε ασθενείς με διάγνωση ILD/πνευμονίτιδας σχετιζόμενης με τη θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Παράταση διαστήματος QT

Σε κλινικές μελέτες που διενεργήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με crizotinib (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.2), έχει παρατηρηθεί παράταση του διαστήματος QTc, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο για κοιλιακές ταχυαρρυθμίες (π.χ. κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου) ή αιφνίδιο θάνατο. Θα πρέπει να εξετάζονται τα οφέλη και οι πιθανοί κίνδυνοι του crizotinib πριν από την έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς με προϋπάρχουσα βραδυκαρδία και ιστορικό προδιάθεσης για παράταση του διαστήματος QTc, οι οποίοι λαμβάνουν αντιαρρυθμικά ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT, καθώς και σε ασθενείς με σχετική προϋπάρχουσα καρδιακή νόσο και/ή ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Το crizotinib θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς και απαιτείται περιοδική παρακολούθηση των ηλεκτροκαρδιογραφημάτων (ΗΚΓ), των ηλεκτρολυτών και της νεφρικής λειτουργίας. Κατά τη χρήση του crizotinib, θα πρέπει να λαμβάνονται ΗΚΓ και μετρήσεις ηλεκτρολυτών (π.χ. ασβέστιο, μαγνήσιο, κάλιο) όσο το δυνατόν πιο κοντά στην πρώτη δόση και συνιστάται περιοδική παρακολούθηση μέσω ΗΚΓ και μέτρησης των ηλεκτρολυτών, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας, σε περίπτωση που παρουσιαστεί έμετος, διάρροια, αφυδάτωση ή διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας. Πρέπει να γίνει διόρθωση των ηλεκτρολυτών, ανάλογα με τις ανάγκες. Εάν το διάστημα QTc αυξηθεί κατά 60 msec ή περισσότερο από την αρχική τιμή, αλλά το QTc είναι < 500 msec, θα πρέπει να διακοπεί η λήψη του crizotinib και να ζητηθεί η συμβουλή καρδιολόγου. Εάν το διάστημα QTc αυξηθεί σε μεγαλύτερο από ή ίσο με 500 msec θα πρέπει να ζητηθεί αμέσως η συμβουλή καρδιολόγου. Για ασθενείς που αναπτύσσουν παράταση του διαστήματος QTc, βλ. παραγράφους 4.2, 4.8 και 5.2.

Βραδυκαρδία

Βραδυκαρδία κάθε αιτιολογίας αναφέρθηκε στο 13% των ενήλικων ασθενών με ALK-θετικό ή ROS1-θετικό NSCLC και στο 17% των παιδιατρικών ασθενών με ALK-θετικό ALCL ή ALK-θετικό IMT που έλαβαν θεραπεία με crizotinib στις κλινικές μελέτες. Συμπτωματική βραδυκαρδία (π.χ. συγκοπή, ζάλη, υπόταση) ενδέχεται να παρουσιαστεί σε ασθενείς που λαμβάνουν crizotinib. Η πλήρης επίδραση του crizotinib στη μείωση του καρδιακού ρυθμού μπορεί να εμφανιστεί αρκετές εβδομάδες

μετά την έναρξη της θεραπείας. Αποφύγετε κατά το δυνατόν περισσότερο τη χρήση του crizotinib σε συνδυασμό με άλλους βραδυκαρδιακούς παράγοντες (π.χ. β-αναστολείς, αποκλειστές διαύλων ασβεστίου μη-διυδροπυριδίνης, όπως η βεραπαμίλη και η διλτιαζέμη, κλονιδίνη, διγοξίνη), λόγω του αυξημένου κινδύνου πρόκλησης συμπτωματικής βραδυκαρδίας. Παρακολουθείτε ανά τακτά διαστήματα τον καρδιακό ρυθμό και την αρτηριακή πίεση. Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης σε περιπτώσεις ασυμπτωματικής βραδυκαρδίας. Για τη διαχείριση ασθενών που αναπτύσσουν συμπτωματική βραδυκαρδία, ανατρέξτε στις παραγράφους «Τροποποίηση της δόσης» και «Ανεπιθύμητες ενέργειες» (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Καρδιακή ανεπάρκεια

Σε κλινικές μελέτες με crizotinib και κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης σε ενήλικες ασθενείς μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, αναφέρθηκαν σοβαρές, απειλητικές για τη ζωή ή θανατηφόρες ανεπιθύμητες ενέργειες καρδιακής ανεπάρκειας (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς με ή χωρίς προϋπάρχουσες καρδιακές διαταραχές που λαμβάνουν crizotinib θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας (δύσπνοια, οίδημα, ταχεία αύξηση βάρους από κατακράτηση υγρών). Εάν παρατηρηθούν αυτά τα συμπτώματα θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής, μείωσης ή οριστικής διακοπής της δόσης, όπως απαιτείται.

Ουδετεροπενία και λευκοπενία

Σε κλινικές μελέτες με crizotinib σε ενήλικες ασθενείς με είτε ALK-θετικό είτε ROS1-θετικό NSCLC αναφέρθηκε πολύ συχνά ουδετεροπενία Βαθμού 3 ή 4 (12%). Σε κλινικές μελέτες με crizotinib σε παιδιατρικούς ασθενείς με ALK-θετικό ALCL ή ALK-θετικό IMT, Βαθμού 3 ή 4 αναφέρθηκε πολύ συχνά ουδετεροπενία (68%). Λευκοπενία Βαθμού 3 ή 4 αναφέρθηκε συχνά (3%) σε ασθενείς με ALK-θετικό ή ROS1-θετικό NSCLC και πολύ συχνά (24%) σε παιδιατρικούς ασθενείς με ALK-θετικό ALCL ή ALK-θετικό IMT (βλ. παράγραφο 4.8). Λιγότερο από το 0,5% των ενήλικων ασθενών ALK-θετικό ή ROS1-θετικό NSCLC παρουσίασαν εμπύρετη ουδετεροπενία στις κλινικές μελέτες με το crizotinib. Σε παιδιατρικούς ασθενείς που έπασχαν είτε από ALK-θετικό ALCL είτε από ALK-θετικό IMT, αναφέρθηκε συχνά εμπύρετη ουδετεροπενία σε έναν ασθενή (2,4%). Ο πλήρης αιματολογικός έλεγχος συμπεριλαμβανομένου του διαφορικού τύπου των λευκοκυττάρων του αίματος θα πρέπει να παρακολουθείται ανάλογα με τις κλινικές ενδείξεις, με συχνότερους επαναληπτικούς ελέγχους αν εντοπιστούν παθολογικά ευρήματα Βαθμού 3 ή 4 ή αν εμφανιστεί πυρετός ή λοίμωξη (βλ. παράγραφο 4.2).

Διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα

Σε κλινικές μελέτες με το crizotinib, αναφέρθηκαν συμβάντα διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα. Υπήρξαν αναφορές θανατηφόρων περιπτώσεων διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα κατά τη χρήση του crizotinib μετά την κυκλοφορία του στην αγορά (βλ. παράγραφο 4.8).

Το crizotinib θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα (π.χ. με ιστορικό εκκολπωματίτιδας, μεταστάσεις στη γαστρεντερική οδό, ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων με αναγνωρισμένο κίνδυνο πρόκλησης διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα).

Το crizotinib θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που εμφανίζουν διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα πρώτα σημεία διατρήσεων του γαστρεντερικού σωλήνα και να λαμβάνουν την οδηγία να συμβουλευονται γρήγορα γιατρό σε περίπτωση εμφάνισης των σημείων αυτών.

Επιδράσεις στους νεφρούς

Σε κλινικές μελέτες με crizotinib, παρατηρήθηκαν αύξηση της κρεατινίνης αίματος και μείωση της κάθαρσης της κρεατινίνης στους ασθενείς. Νεφρική ανεπάρκεια και οξεία νεφρική ανεπάρκεια

αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με crizotinib σε κλινικές μελέτες και κατά τη χρήση μετά την κυκλοφορία του στην αγορά. Παρατηρήθηκαν επίσης σε ενήλικες ασθενείς περιστατικά με θανατηφόρα έκβαση, περιστατικά για τα οποία απαιτήθηκε αιμοκάθαρση και περιστατικά υπερκαλιαμίας Βαθμού 4. Συνιστάται η παρακολούθηση των ασθενών ως προς τη νεφρική λειτουργία κατά την έναρξη όσο και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με crizotinib, με ιδιαίτερη προσοχή σε αυτούς που έχουν παράγοντες κινδύνου ή προηγούμενο ιστορικό νεφρικής δυσλειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.8).

Νεφρική δυσλειτουργία

Θα πρέπει να γίνει προσαρμογή της δόσης του crizotinib σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, όπου δεν απαιτείται περιτοναιοδιύλιση ή αιμοκάθαρση (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Επιδράσεις στην όραση

Σε κλινικές μελέτες με το crizotinib σε ενήλικες ασθενείς με είτε ALK-θετικό είτε ROS1-θετικό NSCLC (N=1.722), αναφέρθηκε έλλειμμα στο οπτικό πεδίο Βαθμού 4 με απώλεια όρασης σε 4 (0,2%) ασθενείς. Η ατροφία οπτικού νεύρου και η διαταραχή του οπτικού νεύρου έχουν αναφερθεί ως πιθανά αίτια της απώλειας όρασης.

Στις κλινικές μελέτες με crizotinib σε παιδιατρικούς ασθενείς που πάσχουν είτε από ALK-θετικό ALCL είτε από ALK-θετικό IMT, προέκυψαν οφθαλμικές διαταραχές σε 25 από τους 41 (61%) παιδιατρικούς ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.8).

Για τους παιδιατρικούς ασθενείς με ALCL ή IMT, θα πρέπει να γίνεται αρχική οφθαλμική εξέταση, πριν από την έναρξη του crizotinib. Συνιστάται οφθαλμική εξέταση παρακολούθησης, συμπεριλαμβανομένης αμφιβληστροειδικής εξέτασης, εντός 1 μηνός από την έναρξη του crizotinib, κάθε 3 μήνες στη συνέχεια και όταν εμφανιστούν οποιαδήποτε νέα συμπτώματα που αφορούν στην όραση. Οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να ενημερώνουν τους ασθενείς και τους φροντιστές σχετικά με τα συμπτώματα της οφθαλμικής τοξικότητας και τον δυνητικό κίνδυνο απώλειας της όρασης. Για τις οπτικές διαταραχές Βαθμού 2, τα συμπτώματα θα πρέπει να παρακολουθούνται και να αναφέρονται σε οφθαλμίατρο, προκειμένου να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης. Θα πρέπει να γίνεται προσωρινή διακοπή του crizotinib εκκρεμούσας αξιολόγησης για οποιαδήποτε οφθαλμική διαταραχή Βαθμού 3 ή 4 και το crizotinib θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά για τη σοβαρή απώλεια της όρασης Βαθμού 3 ή 4, εκτός εάν αναγνωριστεί άλλη αιτία (βλ. παράγραφο 4.2 Πίνακας 6).

Σε οποιονδήποτε ασθενή με νέα έναρξη σοβαρής απώλειας όρασης (βέλτιστη διορθωμένη οπτική οξύτητα μικρότερη από 6/60 στον ένα ή και τους δύο οφθαλμούς), η θεραπεία με το crizotinib θα πρέπει να διακόπτεται (βλ. παράγραφο 4.2). Θα πρέπει να διενεργείται οφθαλμολογική αξιολόγηση (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8) που θα αποτελείται από τη βέλτιστη διορθωμένη οπτική οξύτητα, φωτογραφίες αμφιβληστροειδούς, οπτικά πεδία, οπτική τομογραφία συνοχής (Optical Coherence Tomography, OCT) και άλλες αξιολογήσεις όπως απαιτείται στην περίπτωση νέας εκδήλωσης απώλειας όρασης και για άλλα συμπτώματα όρασης όπως προβλέπεται κλινικά. Δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες για το χαρακτηρισμό του κινδύνου επαναχορήγησης του crizotinib σε ασθενείς οι οποίοι αναπτύσσουν συμπτώματα όρασης ή απώλεια όρασης. Στην απόφαση για επαναχορήγηση του crizotinib πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το πιθανό όφελος έναντι του κινδύνου για τον ασθενή.

Η οφθαλμολογική αξιολόγηση συνιστάται αν η οπτική διαταραχή εμμένει ή επιδεινώνεται σε βαρύτητα (βλ. παράγραφο 4.8).

Φωτοευαισθησία

Έχει αναφερθεί φωτοευαισθησία σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Xalkori (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλεύονται να αποφεύγουν την παρατεταμένη έκθεση στον ήλιο ενόσω λαμβάνουν το Xalkori και να λαμβάνουν μέτρα προστασίας (π.χ. χρήση προστατευτικού ρουχισμού ή/και αντηλιακού) όταν βρίσκονται στην ύπαιθρο.

Αλληλεπιδράσεις μεταξύ των φαρμάκων

Θα πρέπει να αποφεύγεται η συγχρόνηση του crizotinib με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 ή ισχυρούς και μέτριους επαγωγείς του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5).

Θα πρέπει να αποφεύγεται η συγχρόνηση του crizotinib με υποστρώματα του CYP3A4 με στενό θεραπευτικό δείκτη (βλ. παράγραφο 4.5). Αποφύγετε τη χρήση του crizotinib σε συνδυασμό με άλλους βραδυκαρδιακούς παράγοντες, φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT και/ή αντιαρρυθμικά (βλ. παράγραφο 4.4, Παράταση διαστήματος QT, Βραδυκαρδία και παράγραφο 4.5).

Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων-τροφίμων

Το φρούτο ή ο χυμός γκρέιπφρουτ θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με crizotinib (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

Ιστολογία μη-αδενοκαρκινώματος

Περιορισμένες πληροφορίες είναι διαθέσιμες για ασθενείς με ALK-θετικό και ROS1-θετικό NSCLC με ιστολογία μη-αδενοκαρκινώματος, συμπεριλαμβανομένου του καρκινώματος εκ πλακωδών κυττάρων (SCC) (βλ. παράγραφο 5.1).

Δίαιτα νατρίου

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά σκληρό καψάκιο 200 mg ή 250 mg, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Παιδιατρικός πληθυσμός

Γαστρεντερική τοξικότητα

Το crizotinib μπορεί να προκαλέσει σοβαρή γαστρεντερική τοξικότητα στους παιδιατρικούς ασθενείς με ALK-θετικό ALCL ή ALK-θετικό IMT. Στους παιδιατρικούς ασθενείς που πάσχουν είτε από ALK-θετικό ALCL είτε από ALK-θετικό IMT, παρουσιάστηκε έμετος και διάρροια στο 95% και στο 85%, αντίστοιχα.

Η χρήση αντιεμετικών πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με crizotinib συνιστάται για την πρόληψη της ναυτίας και του εμέτου. Οι καθιερωμένοι αντιεμετικοί και αντιδιαρροϊκοί παράγοντες συνιστώνται για την αντιμετώπιση της γαστρεντερικής τοξικότητας. Εάν οι παιδιατρικοί ασθενείς αναπτύξουν ναυτία Βαθμού 3 η οποία θα διαρκέσει 3 ημέρες ή διάρροια ή έμετο Βαθμού 3 ή 4 παρά τη χορήγηση της μέγιστης ιατρικής θεραπείας, συνιστάται η προσωρινή διακοπή του crizotinib έως την υποχώρηση και, στη συνέχεια, η συνέχιση του crizotinib στο επόμενο χαμηλότερο επίπεδο δόσης. Υποστηρικτική φροντίδα, όπως ενυδάτωση, χορήγηση συμπληρωμάτων ηλεκτρολυτών και θρεπτική υποστήριξη, συνιστάται όπως ενδείκνυται κλινικά (βλ. παράγραφο 4.2).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Παράγοντες που μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις του crizotinib στο πλάσμα

Η συγχρόνηση του crizotinib με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του crizotinib στο πλάσμα. Η συγχρόνηση από του στόματος εφάπαξ δόσης crizotinib 150 mg παρουσία κετοконаζόλης (200 mg δύο φορές την ημέρα), ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A, είχε ως αποτέλεσμα αυξήσεις της συστηματικής έκθεσης στο crizotinib, με τις τιμές της περιοχής κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης στο πλάσμα-χρόνου από τον χρόνο μηδέν έως το άπειρο (AUC_{inf}) και μέγιστης παρατηρηθείσας συγκέντρωσης στο πλάσμα (C_{max}) του crizotinib οι

οποίες ήταν περίπου 3,2 φορές και 1,4 φορές, αντίστοιχα, υψηλότερες από τις τιμές που παρατηρήθηκαν όταν χορηγήθηκε μόνο crizotinib.

Η συγχορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων crizotinib (250 mg μία φορά την ημέρα) με επαναλαμβανόμενες δόσεις ιτρακοναζόλης (200 mg μία φορά την ημέρα), ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A, είχε ως αποτέλεσμα αυξήσεις των AUC_{tau} και C_{max} του crizotinib σε σταθεροποιημένη κατάσταση, οι οποίες ήταν περίπου 1,6 φορές και 1,3 φορές, αντίστοιχα, υψηλότερες από τις τιμές που παρατηρήθηκαν όταν χορηγήθηκε μόνο crizotinib.

Συνεπώς, θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων του CYP3A (συμπεριλαμβανομένων αλλά όχι περιοριζόμενων σε αταζαναβίρη, ριτοναβίρη, κομπισιστάτη, ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη ποσακοναζόλη, βορικοναζόλη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη και ερυθρομυκίνη), εκτός και αν το πιθανό όφελος για τον ασθενή υπερτερεί του κινδύνου, όπου σε αυτή την περίπτωση οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών από τη λήψη του crizotinib (βλ. παράγραφο 4.4).

Προσομοιώσεις φαρμακοκινητικών δεδομένων βάσει φυσιολογίας (PBPK- Physiologically-based pharmacokinetic), προέβλεψαν αύξηση κατά 17% της AUC του crizotinib σε σταθεροποιημένη κατάσταση, μετά από θεραπεία με τους μέτριους αναστολείς του CYP3A, διλτιαζέμη ή βεραπαμίλη. Επομένως, συνιστάται προσοχή σε περίπτωση συγχορήγησης του crizotinib με μέτριους αναστολείς του CYP3A.

Το φρούτο ή ο χυμός γκρέιπφρουτ μπορεί επίσης να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του crizotinib στο πλάσμα και θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Παράγοντες που μπορεί να μειώσουν τις συγκεντρώσεις του crizotinib στο πλάσμα

Η συγχορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων crizotinib (250 mg δύο φορές την ημέρα) με επαναλαμβανόμενες δόσεις ριφαμπικίνης (600 mg μία φορά την ημέρα), έναν ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4, είχε ως αποτέλεσμα μείωση των AUC_{inf} και C_{max} του crizotinib σε σταθεροποιημένη κατάσταση κατά 84% και 79% αντίστοιχα, συγκριτικά με τις τιμές που παρατηρήθηκαν όταν το crizotinib χορηγήθηκε μόνο. Θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A, συμπεριλαμβανομένων αλλά όχι περιορισμένων σε καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη, ριφαμπικίνη και St. John's wort (βλ. παράγραφο 4.4).

Η επίδραση ενός μέτριου επαγωγέα συμπεριλαμβανομένου αλλά όχι περιορισμένου σε εφαιβιρένζη ή ριφαμπουτίνη δεν έχει σαφώς τεκμηριωθεί επομένως, θα πρέπει να αποφεύγεται ο συνδυασμός του με το crizotinib (βλ. παράγραφο 4.4).

Συγχορήγηση με φαρμακευτικά προϊόντα που αυξάνουν το γαστρικό pH

Η υδατοδιαλυτότητα του crizotinib εξαρτάται από το pH, καθώς αυξάνεται σε χαμηλές (όξιμες) τιμές pH. Η χορήγηση άπαξ δόσης crizotinib 250 mg μετά από θεραπεία με 40 mg εσομεπραζόλης μία φορά την ημέρα επί 5 ημέρες οδήγησε σε μείωση της συνολικής έκθεσης στο crizotinib (AUC_{inf}) κατά περίπου 10%, χωρίς μεταβολή στη μέγιστη έκθεση (C_{max}). Ο βαθμός μεταβολής στη συνολική έκθεση δεν ήταν κλινικώς σημαντικός. Ως εκ τούτου, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης έναρξης όταν το crizotinib συγχορηγείται με παράγοντες που αυξάνουν το γαστρικό pH (όπως αναστολείς της αντλίας πρωτονίων, αποκλειστές υποδοχέων H₂ ή αντιόξινα).

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

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

In vitro μελέτες έδειξαν ότι το crizotinib είναι αναστολέας του CYP2B6. Συνεπώς, το crizotinib μπορεί να έχει τη δυνατότητα να αυξάνει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από το CYP2B6 (π.χ. βουπροπιόνη, εφαιβιρένζη).

In vitro μελέτες σε ανθρώπινα ηπατοκύτταρα έδειξαν ότι το crizotinib δύναται να επάγει τα ρυθμιζόμενα από τον πρεγνάνιο X υποδοχέα (PXR-Pregnane X Receptor) και από τον ιδιοσυστασιακό υποδοχέα ανδροστάνης (CAR-constitutive androstane receptor) ένζυμα (π.χ. CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, UGT1A1). Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε επαγωγή *in vivo* όταν το crizotinib συγχωρηγήθηκε με το επισημασμένο υπόστρωμα του CYP3A4, τη μιδαζολάμη. Συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση του crizotinib σε συνδυασμό με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται κυρίως από αυτά τα ένζυμα. Αξίζει να σημειωθεί ότι μπορεί να μειωθεί η αποτελεσματικότητα των συγχωρηγούμενων από του στόματος αντισυλληπτικών.

In vitro μελέτες έδειξαν ότι το crizotinib είναι ασθενής αναστολέας της γλυκουρονοσυλοτρανσφεράσης της διφωσφορικής ουριδίνης (UGT)1A1 και UGT2B7. Συνεπώς, το crizotinib ενδέχεται να έχει τη δυνατότητα να αυξάνει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται κυρίως από το UGT1A1 (π.χ. ραλτεγκραβίρη, ιρινοτεκάνη) ή το UGT2B7 (π.χ. μορφίνη, ναλοξόνη).

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

Το crizotinib είναι αναστολέας των μεταφορέων OCT1 και OCT2 *in vitro*. Συνεπώς, το crizotinib ενδέχεται να έχει τη δυνατότητα να αυξάνει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων που αποτελούν υποστρώματα του OCT1 ή του OCT2 (π.χ. μετφορμίνη, προκαϊναμίδη).

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Σε κλινικές μελέτες, παρατηρήθηκε παρατεταμένο διάστημα QT με το crizotinib. Επομένως, θα πρέπει να εξεταστεί προσεκτικά η ταυτόχρονη χρήση του crizotinib με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT ή φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (π.χ. κλάσης IA [κινιδίνη, δισοπυραμίδη] ή κλάσης III [π.χ. αμιοδαρόνη, σοταλόλη, δοφετιλίδη, ιβουτιλίδη], μεθαδόνη, σιζαπρίδη, μοξιφλοξασίνη, αντιψυχωσικά, κ.τ.λ.). Θα πρέπει να γίνεται έλεγχος του διαστήματος QT σε περίπτωση συνδυασμών τέτοιων φαρμακευτικών προϊόντων (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Έχει αναφερθεί βραδυκαρδία κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών. Επομένως χρειάζεται προσοχή κατά τη χρήση του crizotinib λόγω του κινδύνου υπερβολικής βραδυκαρδίας όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλους βραδυκαρδικούς παράγοντες (π.χ. αποκλειστές διαύλων ασβεστίου μη-διωδροπυριδίνης, όπως η βεραπαμίλη και η διλτιαζέμη, β-αποκλειστές, κλονιδίνη, γκουανφασίνη, διγοξίνη, μεφλοκίνη, αντιχολινεστεράσες, πιλοκαρπίνη) (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

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

Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

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

Κύηση

Το XALKORI μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο όταν χορηγείται σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

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

Θηλασμός

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

Γονιμότητα

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

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το XALKORI έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Οι ασθενείς θα πρέπει να είναι προσεκτικοί όταν οδηγούν ή χειρίζονται μηχανήματα καθώς μπορεί να παρουσιάσουν συμπτωματική βραδυκαρδία (π.χ. συγκοπή, ζάλη, υπόταση), οπτική διαταραχή ή κόπωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με XALKORI (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας σε ενήλικες ασθενείς με ALK-θετικό ή ROS1-θετικό προχωρημένο NSCLC

Τα δεδομένα που περιγράφονται παρακάτω αντανakλούν την έκθεση στο XALKORI 1.669 ασθενών με ALK-θετικό προχωρημένο NSCLC, οι οποίοι συμμετείχαν σε 2 τυχαιοποιημένες μελέτες Φάσης 3 (Μελέτες 1007 και 1014) και σε 2 μελέτες μονού σκέλους (Μελέτες 1001 και 1005), καθώς και 53 ασθενών με ROS1-θετικό προχωρημένο NSCLC οι οποίοι συμμετείχαν στη Μελέτη 1001 μονού σκέλους, για σύνολο 1.722 ασθενών (βλ. παράγραφο 5.1). Αυτοί οι ασθενείς έλαβαν αρχική δόση 250 mg χορηγούμενη από το στόμα δύο φορές την ημέρα, συνεχώς. Στη Μελέτη 1014, η διάμεση διάρκεια της υπό μελέτη θεραπείας ήταν 47 εβδομάδες για τους ασθενείς στο σκέλος του crizotinib (N=171). Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 23 εβδομάδες για τους ασθενείς που διασταυρώθηκαν από το σκέλος της χημειοθεραπείας στη λήψη θεραπείας με crizotinib (N=109). Στη Μελέτη 1007, η διάμεση διάρκεια της υπό μελέτη θεραπείας ήταν 48 εβδομάδες για τους ασθενείς στο σκέλος του crizotinib (N=172). Για ασθενείς με ALK-θετικό NSCLC, στις Μελέτες 1001 (N=154) και 1005 (N=1.063), η διάμεση διάρκεια της υπό μελέτη θεραπείας ήταν 57 και 45 εβδομάδες, αντίστοιχα. Για ασθενείς με ROS1-θετικό NSCLC στη Μελέτη 1001 (N=53), η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 101 εβδομάδες.

Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σε 1.722 ασθενείς με είτε ALK-θετικό είτε ROS1-θετικό προχωρημένο NSCLC ήταν ηπατοτοξικότητα, ILD/πνευμονίτιδα, ουδετεροπενία και παράταση του διαστήματος QT (βλ. παράγραφο 4.4). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 25\%$) σε ασθενείς με είτε ALK-θετικό είτε ROS1-θετικό NSCLC ήταν οπτική διαταραχή, ναυτία, διάρροια, έμετος, οίδημα, δυσκοιλιότητα, αυξημένες τρανσαμινάσες, κόπωση, μειωμένη όρεξη, ζάλη και νευροπάθεια.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 3\%$, συχνότητα κάθε αιτιολογίας) που σχετίστηκαν με διακοπές της δόσης ήταν η ουδετεροπενία (11%), οι αυξημένες τρανσαμινάσες (7%), ο έμετος (5%) και η ναυτία (4%). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 3\%$, συχνότητα κάθε αιτιολογίας) που σχετίστηκαν με μειώσεις της δόσης ήταν οι αυξημένες τρανσαμινάσες (4%) και η ουδετεροπενία (3%). Ανεπιθύμητες ενέργειες κάθε αιτιολογίας που σχετίστηκαν με οριστική διακοπή της θεραπείας παρατηρήθηκαν σε 302 (18%) ασθενείς, εκ των οποίων, οι συχνότερες ($\geq 1\%$) ήταν η διάμεση πνευμονοπάθεια (1%) και οι αυξημένες τρανσαμινάσες (1%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Στον Πίνακα 7 παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε 1.722 ασθενείς με είτε ALK-θετικό είτε ROS1-θετικό προχωρημένο NSCLC, οι οποίοι έλαβαν crizotinib σε 2 τυχαιοποιημένες μελέτες Φάσης 3 (1007 και 1014) και 2 κλινικές μελέτες μονού σκέλους (1001 και 1005) (βλ. παράγραφο 5.1).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται στον Πίνακα 7 παρουσιάζονται κατά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα, και ορίζονται χρησιμοποιώντας την ακόλουθη συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$) ή σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 7. Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στις κλινικές μελέτες για το crizotinib (N=1.722)

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία ^α (22%) Αναιμία ^β (15%) Λευκοπενία ^γ (15%)		
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Μειωμένη όρεξη (30%)	Υποφωσφοραιμία (6%)	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Νευροπάθεια ^δ (25%) Δυσγευσία (21%)		
Οφθαλμικές διαταραχές	Οπτική διαταραχή ^ε (63%)		
Καρδιακές διαταραχές	Ζάλη ^{στ} (26%) Βραδυκαρδία ^ς (13%)	Καρδιακή ανεπάρκεια ^η (1%) Ηλεκτροκαρδιογράφημα, διάστημα QT παρατεταμένο (4%) Συγκοπή (3%)	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Διάμεση πνευμονοπάθεια ^θ (3%)	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Έμετος (51%) Διάρροια (54%) Ναυτία (57%)	Οισοφαγίτιδα ^{ια} (2%) Δυσπεψία (8%)	Διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα ^{ιβ} ($< 1\%$)

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
	Δυσκοιλιότητα (43%) Κοιλιακό άλγος ^ι (21%)		
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Τρανσαμινάσες αυξημένες ^{ιγ} (32%)	Αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη (7%)	Ηπατική ανεπάρκεια (< 1%)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα (13%)		Φωτοευαισθησία (< 1%)
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Κύστη νεφρού ^{ιδ} (3%) Κρεατινίνη αίματος αυξημένη ^{ιε} (8%)	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια (< 1%) Νεφρική ανεπάρκεια (< 1%)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Οίδημα ^{ιστ} (47%) Κόπωση (30%)		
Παρακλινικές εξετάσεις		Τεστοστερόνη αίματος μειωμένη ^{ις} (2%)	Φωσφοκινάση κρεατίνης αίματος αυξημένη (< 1%)*

Οι όροι των συμβάντων που αντιπροσωπεύουν την ίδια ιατρική έννοια ή πάθηση ομαδοποιήθηκαν και αναφέρθηκαν ως μία ανεπιθύμητη ενέργεια στο φάρμακο στον Πίνακα 7. Οι όροι που πραγματικά αναφέρθηκαν στη μελέτη έως και την καταληκτική ημερομηνία δεδομένων και συνέβαλλαν στη σχετική ανεπιθύμητη ενέργεια στο φάρμακο υποδεικνύονται σε παρενθέσεις, όπως αναφέρονται παρακάτω.

* Ο έλεγχος της φωσφοκινάσης κρεατίνης δεν ήταν μια συνήθης εργαστηριακή εξέταση στις κλινικές δοκιμές του crizotinib..

- α. Ουδετεροπενία (Εμπύρετη ουδετεροπενία, Ουδετεροπενία, Αριθμός ουδετερόφιλων μειωμένος).
- β. Αναιμία (Αναιμία, Αιμοσφαιρίνη μειωμένη, Υπόχρωμη αναιμία).
- γ. Λευκοπενία (Λευκοπενία, Αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος).
- δ. Νευροπάθεια (Αίσθημα καύσου, Δυσαισθησία, Μυρμηκίαση, Διαταραχή της βάδισης, Υπεραισθησία, Υπαισθησία, Υποτονία, Κινητική δυσλειτουργία, Μυϊκή ατροφία, Μυϊκή αδυναμία, Νευραλγία, Νευρίτιδα, Περιφερική νευροπάθεια, Νευροτοξικότητα, Παισθησία, Περιφερική κινητική νευροπάθεια, Περιφερική νευροκινητική νευροπάθεια, Περιφερική αισθητική νευροπάθεια, Παράλυση περωναίου νεύρου, Πολυνευροπάθεια, Διαταραχή αισθητικότητας, Αίσθημα καύσου του δέρματος).
- ε. Οπτική διαταραχή (Διπλωπία, Όραση δίκην φωτοστεφάνου, Φωτοφοβία, Φωτοψία, Όραση θαμπή, Οπτική οξύτητα μειωμένη, Λάμπον βλέμμα, Οπτική δυσλειτουργία, Παλινοψία, Εξιδρώματα του υαλοειδούς σώματος).
- στ. Ζάλη (Διαταραχή ισορροπίας, Ζάλη, Ζάλη θέσης, Προσυγκοπή).
- ζ. Βραδυκαρδία (Βραδυκαρδία, Καρδιακή συχνότητα μειωμένη, Φλεβοκομβική βραδυκαρδία).
- η. Καρδιακή ανεπάρκεια (Καρδιακή ανεπάρκεια, Καρδιακή ανεπάρκεια συμφορητική, Κλάσμα εξώθησης μειωμένο, Ανεπάρκεια της αριστερής κοιλίας, Πνευμονικό οίδημα). Σε κλινικές μελέτες (n=1.722), 19 (1,1%) ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με crizotinib παρουσίασαν καρδιακή ανεπάρκεια οποιουδήποτε βαθμού, 8 (0,5%) ασθενείς παρουσίασαν βαθμού 3 ή 4 και 3 (0,2%) ασθενείς είχαν θανατηφόρο έκβαση.
- θ. Διάμεση πνευμονοπάθεια (Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, Κυψελίτιδα, Διάμεση πνευμονοπάθεια, Πνευμονίτιδα).
- ι. Κοιλιακό άλγος (Κοιλιακή δυσφορία, Κοιλιακό άλγος, Άλγος κάτω κοιλιακής χώρας, Άλγος άνω κοιλιακής χώρας, Κοιλιακή ευαισθησία).
- ια. Οισοφαγίτιδα (Οισοφαγίτιδα, Έλκος του οισοφάγου).
- ιβ. Διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα (Διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα, Διάτρηση του εντέρου, Διάτρηση του παχέος εντέρου).
- ιγ. Τρανσαμινάσες αυξημένες (Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, Γ-γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη, Ηπατικά ένζυμα αυξημένα, Ηπατική λειτουργία μη

φυσιολογική, Δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογικές, Τρανσαμινάσες αυξημένες).
ιδ. Κύστη νεφρού (Νεφρικό απόστημα, Κύστη νεφρού, Αιμορραγία κύστης νεφρού, Λοίμωξη κύστης νεφρού).
ιε. Κρεατινίνη αίματος αυξημένη (κρεατινίνη αίματος αυξημένη, νεφρική κάθαρση της κρεατινίνης μειωμένη).
ιστ. Οίδημα (Οίδημα προσώπου, Γενικευμένο οίδημα, Τοπική διόγκωση, Εντοπισμένο οίδημα, Οίδημα, Περιφερικό οίδημα, Περικογχικό οίδημα).
ιζ. Τεστοστερόνη αίματος μειωμένη (Τεστοστερόνη αίματος μειωμένη, Υπογοναδισμός, Δευτεροπαθής υπογοναδισμός).

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας σε παιδιατρικούς ασθενείς

Ο πληθυσμός ανάλυσης ασφάλειας για 110 παιδιατρικούς ασθενείς με όλους τους τύπους όγκων (ηλικίας 1 έως < 18 ετών), ο οποίος συμπεριέλαβε 41 ασθενείς με υποτροπιάζοντα ή ανθεκτικό συστηματικό ALK-θετικό ALCL ή με μη χειρουργήσιμο, υποτροπιάζοντα ή ανθεκτικό ALK-θετικό IMT, βασίζεται σε ασθενείς που είχαν λάβει crizotinib από 2 μελέτες ενός σκέλους, τη Μελέτη 0912 (n=36) και τη Μελέτη 1013 (n=5). Στη Μελέτη 0912, οι ασθενείς έλαβαν crizotinib σε δόση έναρξης 100 mg/m², 130 mg/m², 165 mg/m², 215 mg/m², 280 mg/m² ή 365 mg/m² δύο φορές ημερησίως. Στη Μελέτη 1013, το crizotinib χορηγήθηκε σε δόση έναρξης 250 mg δύο φορές ημερησίως. Υπήρξε συνολικός πληθυσμός 25 παιδιατρικών ασθενών με ALK-θετικό ALCL ηλικίας από 3 έως < 18 ετών και 16 παιδιατρικών ασθενών με ALK-θετικό IMT ηλικίας από 2 έως < 18 ετών. Η εμπειρία από τη χρήση του crizotinib σε παιδιατρικούς ασθενείς στις διάφορες υποομάδες (ηλικία, φύλο και φυλή) είναι περιορισμένη και δεν επιτρέπει την εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων. Τα προφίλ ασφάλειας ήταν συνεπή σε όλες τις υποομάδες ηλικίας, φύλου και φυλής, παρότι υπήρχαν μικρές διαφορές αναφορικά με τις συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών εντός της κάθε υποομάδας. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (≥ 80%) που αναφέρθηκαν σε όλες τις υποομάδες (ηλικία, φύλο και φυλή) ήταν οι αυξημένες τρανσαμινάσες, ο έμετος, η ουδετεροπενία, η ναυτία, η διάρροια και η λευκοπενία. Η συχνότερη σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια (90%) ήταν η ουδετεροπενία.

Η διάμεση διάρκεια θεραπείας για τους παιδιατρικούς ασθενείς με όλους τους τύπους όγκων ήταν 2,8 μήνες. Η οριστική διακοπή της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητου συμβάντος προέκυψε σε 11 (10%) ασθενείς. Διακοπές δοσολογίας και μειώσεις δόσεων έγιναν σε 47 (43%) και 15 (14%) ασθενείς, αντίστοιχα. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (> 60%) ήταν οι αυξημένες τρανσαμινάσες, ο έμετος, η ουδετεροπενία, η ναυτία, η διάρροια και η λευκοπενία. Η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια Βαθμού 3 ή 4 (≥ 40%) ήταν η ουδετεροπενία.

Η διάμεση διάρκεια θεραπείας για τους παιδιατρικούς ασθενείς με ALK-θετικό ALCL ήταν 5,1 μήνες. Η οριστική διακοπή της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητου συμβάντος προέκυψε σε 1 ασθενή (4%). Έντεκα από τους 25 (44%) ασθενείς με ALK-θετικό ALCL διέκοψαν οριστικά τη θεραπεία με crizotinib επειδή στη συνέχεια υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (haematopoietic stem cell transplant, HSCT). Διακοπές δοσολογίας και μειώσεις δόσεων έγιναν σε 17 (68%) και 4 (16%) ασθενείς, αντίστοιχα. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (≥ 80%) ήταν διάρροια, έμετος, αυξημένες τρανσαμινάσες, ουδετεροπενία, λευκοπενία και ναυτία. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 ή 4 (≥ 40%) ήταν η ουδετεροπενία, η λευκοπενία και η λεμφοπενία.

Η διάμεση διάρκεια θεραπείας για τους παιδιατρικούς ασθενείς με ALK-θετικό IMT ήταν 21,8 μήνες. Η οριστική διακοπή της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητου συμβάντος προέκυψε σε 4 (25%) ασθενείς. Διακοπές δοσολογίας και μειώσεις δόσεων έγιναν σε 12 (75%) και 4 (25%) ασθενείς, αντίστοιχα. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (≥ 80%) ήταν η ουδετεροπενία, η ναυτία και ο έμετος. Η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια Βαθμού 3 ή 4 (≥ 40%) ήταν η ουδετεροπενία.

Το προφίλ ασφαλείας του crizotinib στους παιδιατρικούς ασθενείς με ALK-θετικό ALCL ή με ALK-θετικό IMT ήταν γενικά συνεπές με εκείνο που είχε τεκμηριωθεί προηγουμένως στους ενήλικες με ALK-θετικό ή ROS1-θετικό προχωρημένο NSCLC, με ορισμένες παραλλαγές στις συχνότητες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 ή 4 της ουδετεροπενίας, της λευκοπενίας και της διάρροιας αναφέρθηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα (διαφορά ≥ 10%) στους παιδιατρικούς ασθενείς που έπασχαν είτε από ALK-θετικό ALCL είτε από ALK-θετικό IMT σε σύγκριση με τους ενήλικες ασθενείς με ALK-θετικό ή ROS1-θετικό NSCLC. Η ηλικία, οι συννοσηρότητες και οι υποκείμενες παθήσεις είναι διαφορετικές σε αυτούς τους 2 πληθυσμούς, κάτι που θα μπορούσε να εξηγήσει τις διαφορές στις συχνότητες.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες για τους παιδιατρικούς ασθενείς με όλους τους τύπους όγκων που αναφέρονται στον Πίνακα 8 παρατίθενται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και συχνότητα, όπως ορίζονται σύμφωνα με την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 8. Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται στους παιδιατρικούς ασθενείς (N=110)

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Όλοι οι τύποι όγκων (N=110)	
	Πολύ συχνές	Συχνές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία ^a (71%) Λευκοπενία ^b (63%) Αναιμία ^γ (52%) Θρομβοπενία ^δ (21%)	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υποφωσφαταιμία (30%) Μειωμένη όρεξη (39%)	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Νευροπάθεια ^e (26%) Δυσγευσία (10%)	
Οφθαλμικές διαταραχές	Οπτικές διαταραχές ^{στ} (44%)	
Καρδιακές διαταραχές	Βραδυκαρδία ^ς (14%) Ζάλη (16%)	Παράταση QT ηλεκτροκαρδιογραφήματος (4%)
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Έμετος (77%) Διάρροια (69%) Ναυτία (71%) Δυσκοιλιότητα (31%) Δυσπεψία (10%) Κοιλιακός πόνος ^η (43%)	Οισοφαγίτιδα (4%)
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Τρανσαμινάσες αυξημένες ^θ (87%) Αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη (19%)	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνθημα (3%)
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Κρεατινίνη αίματος αυξημένη (45%)	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Οίδημα ^{ια} (20%) Κόπωση (46%)	

	Όλοι οι τύποι όγκων (N=110)	
Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές

Καταληκτική ημερομηνία δεδομένων: 03 Σεπτ. 2019.

Οι όροι των συμβάντων που αντιπροσωπεύουν την ίδια ιατρική έννοια ή πάθηση ομαδοποιήθηκαν και αναφέρθηκαν ως μία ανεπιθύμητη ενέργεια στο φάρμακο στον Πίνακα 8. Οι όροι που πραγματικά αναφέρθηκαν στη μελέτη έως και την καταληκτική ημερομηνία δεδομένων και συνέβαλλαν στη σχετική ανεπιθύμητη ενέργεια στο φάρμακο υποδεικνύονται σε παρενθέσεις, όπως αναφέρονται παρακάτω.

- α. Ουδετεροπενία (Εμπύρετη ουδετεροπενία, Ουδετεροπενία, Αριθμός ουδετερόφιλων μειωμένος)
- β. Λευκοπενία (Λευκοπενία, Αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος)
- γ. Αναιμία (Αναιμία, Μακροκυτταρική αναιμία, Μεγαλοβλαστική αναιμία, Αιμοσφαιρίνη, Αιμοσφαιρίνη μειωμένη, Υπέρχρωμη αναιμία, Υπόχρωμη αναιμία, Υποπλαστική αναιμία, Μικροκυτταρική αναιμία, Νορμόχρωμη νορμοκυτταρική αναιμία)
- δ. Θρομβοπενία (Αριθμός αιμοπεταλίων μειωμένος, Θρομβοπενία)
- ε. Νευροπάθεια (Αίσθημα καύσου, Διαταραχή της βάδισης, Μυϊκή αδυναμία, Παισθησία, Περιφερική κινητική νευροπάθεια, Περιφερική αισθητική νευροπάθεια)
- στ. Οπτική διαταραχή (Φωτοφοβία, Φωτοψία, Όραση θαμπή, Οπτική οξύτητα μειωμένη, Οπτική δυσλειτουργία, Εξιδρώματα του υαλοειδούς σώματος)
- ζ. Βραδυκαρδία (Βραδυκαρδία, Φλεβοκομβική βραδυκαρδία)
- η. Κοιλιακό άλγος (Κοιλιακή δυσφορία, Κοιλιακό άλγος, Άλγος κάτω κοιλιακής χώρας, Άλγος άνω κοιλιακής χώρας, Κοιλιακή ευαισθησία)
- θ. Τρανσαμινάσες αυξημένες (Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, γ- γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη)
- ι. Οίδημα (Οίδημα προσώπου, Εντοπισμένο οίδημα, Περιφερικό οίδημα, Περικογχικό οίδημα)

Παρότι δεν έχουν παρατηρηθεί όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναγνωρίστηκαν στον ενήλικο πληθυσμό στις κλινικές δοκιμές των παιδιατρικών ασθενών, οι ίδιες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάζονται στους ενήλικες ασθενείς θα πρέπει να εξετάζονται και για τους παιδιατρικούς ασθενείς. Θα πρέπει να εξετάζονται και για τους παιδιατρικούς ασθενείς οι ίδιες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις που ισχύουν για τους παιδιατρικούς ασθενείς.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Ηπατοτοξικότητα

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για ηπατοτοξικότητα και να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις συστάσεις που αναφέρονται στις παραγράφους 4.2 και 4.4.

Ενήλικες ασθενείς με NSCLC

Υπήρξε επαγόμενη από φάρμακο ηπατοτοξικότητα με θανατηφόρα έκβαση σε 0,1% των 1.722 ενήλικων ασθενών με NSCLC που έλαβαν θεραπεία με crizotinib στις κλινικές μελέτες. Έχουν παρατηρηθεί ταυτόχρονες αυξήσεις στην ALT και/ή AST $\geq 3 \times \text{ULN}$ και στην ολική χολερυθρίνη $\geq 2 \times \text{ULN}$ χωρίς σημαντικές αυξήσεις της αλκαλικής φωσφατάσης ($\leq 2 \times \text{ULN}$) σε λιγότερο από 1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με crizotinib.

Αυξήσεις σε Βαθμό 3 ή 4 σε αυξημένες τιμές της ALT ή της AST παρατηρήθηκαν σε 187 (11%) και 95 (6%) ενήλικες ασθενείς, αντίστοιχα. Δεκαεπτά (1%) ασθενείς έχρηξαν οριστικής διακοπής της θεραπείας λόγω αυξημένων τρανσαμινασών, γεγονός που δείχνει ότι τα συγκεκριμένα συμβάντα ήταν σε γενικές γραμμές αντιμετωπίσιμα με τροποποιήσεις της δόσης, όπως ορίζεται στον Πίνακα 3 (βλ. παράγραφο 4.2). Στην τυχαιοποιημένη Μελέτη 1014 Φάσης 3, αυξήσεις σε Βαθμό 3 ή 4 σε αυξημένες τιμές της ALT ή της AST παρατηρήθηκαν στο 15% και 8% των ασθενών που έλαβαν crizotinib έναντι του 2% και 1% των ασθενών που έλαβαν χημειοθεραπεία. Στην τυχαιοποιημένη Μελέτη 1007 Φάσης 3, αυξήσεις σε Βαθμό 3 ή 4 σε αυξημένες τιμές της ALT ή της AST παρατηρήθηκαν στο 18% και 9% των ασθενών που έλαβαν crizotinib και στο 5% και < 1% των ασθενών που έλαβαν χημειοθεραπεία.

Οι αυξήσεις των τρανσαμινασών εμφανίστηκαν γενικά κατά τη διάρκεια των 2 πρώτων μηνών της θεραπείας. Στις μελέτες με το crizotinib σε ενήλικες ασθενείς με είτε ALK-θετικό είτε ROS1-θετικό NSCLC, ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση της αύξησης Βαθμού 1 ή 2 των τρανσαμινασών ήταν 23 ημέρες. Ο διάμεσος χρόνος για την εμφάνιση της αύξησης Βαθμού 3 ή 4 των τρανσαμινασών ήταν 43 ημέρες.

Οι αυξήσεις Βαθμού 3 και 4 στις τρανσαμινάσες ήταν γενικά αναστρέψιμες μετά τη διακοπή της δόσης. Στις μελέτες με το crizotinib σε ενήλικες ασθενείς με είτε ALK-θετικό είτε ROS1-θετικό NSCLC (N=1.722), μειώσεις της δόσης που σχετίζονταν με την αύξηση των τρανσαμινασών παρατηρήθηκαν σε 76 (4%) ασθενείς. Χρειάστηκε να γίνει οριστική διακοπή της θεραπείας σε δεκαεπτά (1%) ασθενείς.

Παιδιατρικοί ασθενείς

Σε κλινικές μελέτες σε 110 παιδιατρικούς ασθενείς με διάφορους τύπους όγκων που έλαβαν θεραπεία με crizotinib, το 70% και το 75% των ασθενών παρουσίασε αύξηση της AST και της ALT, αντίστοιχα, με αυξήσεις Βαθμού 3 και 4 στο 7% και το 6% των ασθενών, αντίστοιχα.

Επιδράσεις στο γαστρεντερικό σύστημα

Η υποστηρικτική φροντίδα θα πρέπει να περιλαμβάνει τη χρήση αντιεμετικών φαρμακευτικών προϊόντων. Για πρόσθετη υποστηρικτική φροντίδα για παιδιατρικούς ασθενείς, βλ. παράγραφο 4.4.

Ενήλικες ασθενείς με NSCLC

Ναυτία (57%), διάρροια (54%), έμετος (51%) και δυσκοιλιότητα (43%) ήταν οι πιο συχνά αναφερόμενες γαστρεντερικές διαταραχές κάθε αιτιολογίας σε ενήλικες ασθενείς είτε με ALK-θετικό είτε με ROS1-θετικό NSCLC. Τα περισσότερα συμβάντα ήταν ήπιας έως μέτριας βαρύτητας. Οι διάμεσοι χρόνοι μέχρι την εμφάνιση της ναυτίας και του έμετου ήταν 3 ημέρες και η συχνότητα αυτών των συμβάντων μειωνόταν μετά από 3 εβδομάδες θεραπείας. Οι διάμεσοι χρόνοι μέχρι την εμφάνιση της διάρροιας και της δυσκοιλιότητας ήταν 13 και 17 ημέρες, αντίστοιχα. Η υποστηρικτική φροντίδα για τη διάρροια και τη δυσκοιλιότητα θα πρέπει να περιλαμβάνει τη χρήση τυπικών αντιδιαρροϊκών και καθαρτικών φαρμακευτικών προϊόντων, αντίστοιχα.

Σε κλινικές μελέτες σε ενήλικες ασθενείς με NSCLC που έλαβαν θεραπεία με το crizotinib, αναφέρθηκαν συμβάντα διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα. Υπήρξαν αναφορές θανατηφόρων περιπτώσεων διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα κατά τη χρήση του crizotinib μετά την κυκλοφορία του στην αγορά (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικοί ασθενείς

Στις κλινικές δοκιμές, ο έμετος (77%), η διάρροια (69%), η ναυτία (71%), το κοιλιακό άλγος (43%) και η δυσκοιλιότητα (31%) ήταν τα συχνότερα αναφερόμενα συμβάντα του γαστρεντερικού με οποιαδήποτε αιτιολογία σε 110 παιδιατρικούς ασθενείς με ποικιλία τύπων όγκων, που αντιμετωπίστηκαν με crizotinib. Για εκείνους τους ασθενείς με ALK-θετικό ALCL ή ALK-θετικό IMT που αντιμετωπίστηκαν με crizotinib, ο έμετος (95%), η διάρροια (85%), η ναυτία (83%), το κοιλιακό άλγος (54%) και η δυσκοιλιότητα (34%) ήταν τα συχνότερα αναφερόμενα συμβάντα του γαστρεντερικού με οποιαδήποτε αιτιολογία (βλ. παράγραφο 4.4). Το crizotinib μπορεί να προκαλέσει σοβαρές γαστρεντερικές τοξικότητες σε παιδιατρικούς ασθενείς με ALCL ή IMT (βλ. παράγραφο 4.4).

Παράταση διαστήματος QT

Η παράταση του διαστήματος QT ενδέχεται να οδηγήσει σε αρρυθμίες και είναι ένας παράγοντας κινδύνου για αιφνίδιο θάνατο. Η παράταση του διαστήματος QT μπορεί να εκδηλωθεί κλινικά ως βραδυκαρδία, ζάλη και συγκοπή. Οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές, η αφυδάτωση και η βραδυκαρδία μπορεί να αυξήσουν περαιτέρω τον κίνδυνο παράτασης του διαστήματος QTc και ως εκ τούτου, συνιστάται η περιοδική παρακολούθηση ΗΚΓ και των επιπέδων των ηλεκτρολυτών σε ασθενείς με τοξικότητα του γαστρεντερικού (βλ. παράγραφο 4.4).

Ενήλικες ασθενείς με NSCLC

Στις μελέτες σε ενήλικες ασθενείς με είτε ALK-θετικό είτε ROS1-θετικό προχωρημένο NSCLC, το QTcF (διορθωμένο QT κατά μέθοδο Fridericia) ≥ 500 msec καταγράφηκε σε 34 (2,1%) από τους 1.619 ασθενείς με τουλάχιστον 1 ΗΚΓ αξιολόγηση μετά την αρχική ενώ παρατηρήθηκε μια μέγιστη αύξηση από την αρχική τιμή του QTcF ≥ 60 msec σε 79 (5,0%) από τους 1.585 ασθενείς με μια αρχική ΗΚΓ αξιολόγηση και τουλάχιστον 1 ΗΚΓ αξιολόγηση μετά την αρχική. Ηλεκτροκαρδιογράφημα με παρατεταμένο διάστημα QT Βαθμού 3 ή 4, κάθε αιτιολογίας, αναφέρθηκε σε 27 (1,6%) από τους 1.722 ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4, 4.5 και 5.2).

Σε μία υπομελέτη ΗΚΓ μονού σκέλους σε ενήλικες ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2), όπου χρησιμοποιήθηκαν τυφλοποιημένες μη αυτόματες μετρήσεις ΗΚΓ, 11 (21%) ασθενείς παρουσίασαν αύξηση από την αρχική τιμή για το διάστημα QTcF ≥ 30 έως < 60 msec και 1 ασθενής (2%) παρουσίασε αύξηση από την αρχική τιμή για το διάστημα QTcF ≥ 60 msec. Κανένας ασθενής δεν παρουσίασε μέγιστη τιμή για το διάστημα QTcF ≥ 480 msec. Η κεντρική ανάλυση τάσεων έδειξε ότι η μέγιστη μέση μεταβολή από την αρχική τιμή για το διάστημα QTcF ήταν 12,3 msec (διάστημα εμπιστοσύνης (CI) 95% 5,1-19,5 msec, μέση τιμή μεθόδου ελαχίστων τετραγώνων [LS] από την ανάλυση διακύμανσης [ANOVA]) και προέκυψε στις 6 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης την Ημέρα 1 του Κύκλου 2. Όλα τα ανώτερα όρια του διαστήματος εμπιστοσύνης (CI) 90% για τη μέση μεταβολή LS από την αρχική τιμή για το διάστημα QTcF σε όλα τα χρονικά σημεία της Ημέρας 1 του Κύκλου 2 ήταν < 20 msec.

Παιδιατρικοί ασθενείς

Στις κλινικές μελέτες με το crizotinib σε 110 παιδιατρικούς ασθενείς με ποικιλία τύπων όγκων, αναφέρθηκε παρατεταμένος χρόνος QT ηλεκτροκαρδιογραφήματος εμφανίστηκε στο 4% των ασθενών.

Βραδυκαρδία

Η συγχροήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που συσχετίζονται με την βραδυκαρδία θα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά. Η διαχείριση των ασθενών που αναπτύσσουν συμπτωματική βραδυκαρδία θα πρέπει να πραγματοποιείται σύμφωνα με τις συστάσεις των παραγράφων «Τροποποίηση της δόσης» και «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις» (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.5).

Ενήλικες ασθενείς με NSCLC

Σε μελέτες με crizotinib σε ενήλικες ασθενείς που έπασχαν είτε από ALK-θετικό είτε από ROS1-θετικό προχωρημένο NSCLC, παρουσίασαν βραδυκαρδία κάθε αιτιολογίας 219 (13%) από τους 1.722 που έλαβαν θεραπεία με crizotinib. Τα περισσότερα συμβάντα ήταν ήπιας βαρύτητας. Συνολικά 259 (16%) από τους 1.666 ασθενείς με τουλάχιστον 1 αξιολόγηση ζωτικών σημείων μετά την αρχική είχαν συχνότητα παλμών < 50 παλμών ανά λεπτό.

Παιδιατρικοί ασθενείς

Σε κλινικές μελέτες με crizotinib σε 110 παιδιατρικούς ασθενείς με ποικιλία τύπων όγκων, αναφέρθηκε βραδυκαρδία κάθε αιτιολογίας στο 14% των ασθενών, συμπεριλαμβανομένης της βραδυκαρδίας Βαθμού 3 στο 1% των ασθενών.

Διάμεση πνευμονοπάθεια/πνευμονίτιδα

Οι ασθενείς με πνευμονολογικά συμπτώματα ενδεικτικά ILD/πνευμονίτιδας θα πρέπει να παρακολουθούνται. Θα πρέπει να αποκλείονται άλλες πιθανές αιτίες ILD/πνευμονίτιδας (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ενήλικες ασθενείς με NSCLC

Σοβαρή, απειλητική για τη ζωή ή θανατηφόρα ILD/πνευμονίτιδα ενδέχεται να παρουσιαστεί σε ενήλικες ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με crizotinib. Στις μελέτες σε ασθενείς με είτε ALK-θετικό είτε ROS1-θετικό NSCLC (N=1.722), 50 (3%) ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με crizotinib εμφάνισαν ILD οποιουδήποτε βαθμού και οποιασδήποτε αιτιολογίας, συμπεριλαμβανομένων 18 (1%) ασθενών με Βαθμού 3 ή 4 και 8 ($< 1\%$) ασθενών με θανατηφόρα περιστατικά. Σύμφωνα με μια αξιολόγηση της ανεξάρτητης επιτροπής ανασκόπησης (Independent Review Committee - IRC)

ασθενών με ALK-θετικό NSCLC (N=1.669), 20 (1,2%) ασθενείς εμφάνισαν ILD/πνευμονίτιδα, συμπεριλαμβανομένων 10 (< 1%) ασθενών με θανατηφόρα περιστατικά. Τα περιστατικά αυτά γενικά παρουσιάστηκαν εντός 3 μηνών μετά την έναρξη της θεραπείας.

Παιδιατρικοί ασθενείς

ILD/πνευμονίτιδα αναφέρθηκε σε κλινικές μελέτες με crizotinib σε παιδιατρικούς ασθενείς με ποικιλία τύπων όγκων σε 1 ασθενή (1%) και επρόκειτο για πνευμονίτιδα Βαθμού 1.

Επιδράσεις στην όραση

Συνιστάται οφθαλμολογική αξιολόγηση, εάν η οπτική διαταραχή εμμένει ή επιδεινώνεται σε βαρύτητα. Πρέπει να γίνεται αρχική οφθαλμική αξιολόγηση και οφθαλμικές εξετάσεις παρακολούθησης στους παιδιατρικούς ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ενήλικες ασθενείς με NSCLC

Σε κλινικές μελέτες με το crizotinib σε ενήλικες ασθενείς με είτε ALK-θετικό είτε ROS1-θετικό προχωρημένο NSCLC (N=1.722), αναφέρθηκε έλλειμμα οπτικού πεδίου Βαθμού 4 με απώλεια όρασης σε 4 (0,2%) ασθενείς. Η ατροφία οπτικού νεύρου και η διαταραχή του οπτικού νεύρου έχουν αναφερθεί ως πιθανά αίτια της απώλειας όρασης (βλ. παράγραφο 4.4).

Οπτική διαταραχή κάθε αιτιολογίας, όλων των βαθμών, πιο συχνά οπτική δυσλειτουργία, φωτοψία, θαμπή όραση και εξιδρώματα του υαλοειδούς σώματος, εμφανίστηκε σε 1.084 (63%) από τους 1.722 ενήλικες ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με crizotinib. Από τους 1.084 ασθενείς οι οποίοι παρουσίασαν οπτική διαταραχή, 95% είχε συμβάντα, τα οποία ήταν ήπια σε βαρύτητα. Σε επτά (0,4%) ασθενείς έγινε προσωρινή διακοπή της θεραπείας και σε 2 (0,1%) ασθενείς έγινε σχετιζόμενη με διαταραχή της όρασης μείωση της δόσης. Δεν υπήρξαν σχετιζόμενες με τη διαταραχή της όρασης οριστικές διακοπές της θεραπείας για κανέναν από τους 1.722 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με crizotinib.

Βάσει του Ερωτηματολογίου Αξιολόγησης Οπτικών Συμπτωμάτων (VSAQ-ALK), οι ενήλικες ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με crizotinib στη Μελέτη 1007 και στη Μελέτη 1014 ανέφεραν υψηλότερη επίπτωση οπτικών διαταραχών σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία. Η εμφάνιση των οπτικών διαταραχών γενικά ξεκίνησε εντός της πρώτης εβδομάδας από τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος. Η πλειοψηφία των ασθενών του σκέλους του crizotinib των τυχαιοποιημένων Μελετών 1007 και 1014 Φάσης 3 (> 50%), ανέφερε οπτικές διαταραχές, οι οποίες παρουσιάστηκαν σε συχνότητα 4 έως 7 ημερών εβδομαδιαίως, είχαν διάρκεια έως και 1 λεπτό και είχαν ήπια ή καθόλου επίδραση (βαθμολογίες 0 έως 3 με μέγιστη βαθμολογία το 10) στις καθημερινές δραστηριότητες, όπως αποτυπώθηκε με το ερωτηματολόγιο VSAQ-ALK.

Μία οφθαλμολογική υπομελέτη βάσει συγκεκριμένων οφθαλμικών μετρήσεων ανά ορισμένα χρονικά σημεία διεξήχθη σε 54 ενήλικες ασθενείς με NSCLC που λάμβαναν crizotinib 250 mg δύο φορές την ημέρα. Οι 38 (70,4%) από τους 54 ασθενείς παρουσίασαν ανεπιθύμητη ενέργεια οφθαλμικής διαταραχής (βάσει κατηγορίας οργανικού συστήματος) κάθε αιτιολογίας οφειλόμενη στη θεραπεία, για την οποία 30 από αυτούς υποβλήθηκαν σε οφθαλμολογικές εξετάσεις. Από τους 30 ασθενείς, οφθαλμική ανωμαλία κάθε είδους αναφέρθηκε για τους 14 ασθενείς (36,8%), ενώ στους 16 ασθενείς (42,1%) δεν διαπιστώθηκε κάποιο εύρημα οφθαλμικής φύσης. Τα πιο συνήθη ευρήματα σχετίζονταν με τη βιομικροσκόπηση στη σχισμοειδή λυχνία (21,1%), τη βυθοσκόπηση (15,8%) και την οπτική οξύτητα (13,2%). Για πολλούς ασθενείς παρατηρήθηκαν προϋπάρχουσες οφθαλμικές ανωμαλίες και συνυπάρχουσες παθήσεις που θα μπορούσαν να συμβάλουν στα οφθαλμικά ευρήματα και δεν ήταν δυνατόν να τεκμηριωθεί μια σαφής αιτιώδης σχέση με το crizotinib. Δεν υπήρξαν ευρήματα σε σχέση με τον αριθμό κυττάρων στο υδατοειδές υγρό και την αξιολόγηση της θολερότητας του υδατοειδούς υγρού του πρόσθιου θαλάμου. Οπτικές διαταραχές που συνδέονται με το crizotinib δεν φαίνεται να σχετίζονται με αλλαγές στη βέλτιστα διορθωμένη οπτική οξύτητα, το υαλοειδές σώμα, τον αμφιβληστροειδή χιτώνα ή το οπτικό νεύρο.

Σε ενήλικες ασθενείς με νέα εκδήλωση απώλειας όρασης Βαθμού 4, πρέπει να διακόπτεται η θεραπεία με το crizotinib και να διενεργείται οφθαλμολογική αξιολόγηση.

Παιδιατρικοί ασθενείς

Σε κλινικές μελέτες με crizotinib σε 110 παιδιατρικούς ασθενείς με ποικιλία τύπων όγκων, αναφέρθηκε οπτική διαταραχή σε 48 (44%) ασθενείς. Τα συνηθέστερα οπτικά συμπτώματα ήταν η θαμπή όραση (20%) και η οπτική δυσλειτουργία (11%).

Σε κλινικές μελέτες με crizotinib σε 41 ασθενείς με ALK-θετικό ALCL ή ALK-θετικό IMT, οπτική διαταραχή αναφέρθηκε σε 25 (61%) ασθενείς. Από αυτούς τους παιδιατρικούς ασθενείς που παρουσίασαν οπτικές διαταραχές, ένας ασθενής με IMT παρουσίασε μυωπική διαταραχή του οπτικού νεύρου Βαθμού 3, η οποία παρουσιάστηκε ως Βαθμού 1 κατά την αρχική αξιολόγηση. Τα συχνότερα οπτικά συμπτώματα ήταν η θαμπή όραση (24%), η οπτική δυσλειτουργία (20%), η φωτοψία (17%) και τα εξιδρώματα του υαλοειδούς σώματος (15%). Όλα ήταν Βαθμού 1 ή 2.

Επιδράσεις στο νευρικό σύστημα

Ενήλικες ασθενείς με NSCLC

Νευροπάθεια κάθε αιτιολογίας, όπως ορίζεται στον Πίνακα 7, εμφανίστηκε σε 435 (25%) από τους 1.722 ενήλικες ασθενείς που έπασχαν είτε από ALK-θετικό είτε από ROS1-θετικό προχωρημένο NSCLC που έλαβαν θεραπεία με crizotinib. Δυσγευσία αναφέρθηκε επίσης πολύ συχνά σε αυτές τις μελέτες, αλλά ήταν κυρίως Βαθμού 1 σε βαρύτητα.

Παιδιατρικοί ασθενείς

Σε κλινικές μελέτες με crizotinib σε 110 παιδιατρικούς ασθενείς με διάφορους τύπους όγκων, αναφέρθηκε νευροπάθεια και δυσγευσία στο 26% και στο 9% των ασθενών, αντίστοιχα.

Κύστη νεφρού

Οι ασθενείς που αναπτύσσουν κύστει των νεφρών θα πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά μέσω απεικόνισης και ουρανάλυσης.

Ενήλικες ασθενείς με NSCLC

Περίπλοκες κύστει νεφρού κάθε αιτιολογίας, αναφέρθηκαν από 52 (3%) από τους 1.722 ενήλικες ασθενείς που έπασχαν είτε από ALK-θετικό είτε από ROS1-θετικό προχωρημένο NSCLC που αντιμετωπίστηκε με crizotinib. Σε ορισμένους ασθενείς παρατηρήθηκε τοπική κυστική διήθηση και εκτός του νεφρού.

Παιδιατρικοί ασθενείς

Στις κλινικές μελέτες με crizotinib σε 110 παιδιατρικούς ασθενείς με διάφορους τύπους όγκων, δεν αναφέρθηκε νεφρική κύστη.

Ουδετεροπενία και λευκοπενία

Ο πλήρης αιματολογικός έλεγχος συμπεριλαμβανομένου του διαφορικού τύπου των λευκοκυττάρων του αίματος πρέπει να παρακολουθείται ανάλογα με τις κλινικές ενδείξεις, με συχνότερους επαναληπτικούς ελέγχους αν εντοπιστούν παθολογικά ευρήματα Βαθμού 3 ή 4 ή αν εμφανιστεί πυρετός ή λοίμωξη. Για τους ασθενείς που αναπτύσσουν αιματολογικές εργαστηριακές ανωμαλίες, βλ. παράγραφο 4.2.

Ενήλικες ασθενείς με NSCLC

Στις μελέτες σε ενήλικες ασθενείς με είτε ALK-θετικό είτε ROS1-θετικό προχωρημένο NSCLC (N=1.722), παρατηρήθηκε ουδετεροπενία Βαθμού 3 ή 4 σε 212 (12%,) ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με crizotinib. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση ουδετεροπενίας οποιουδήποτε βαθμού ήταν 89 ημέρες. Η ουδετεροπενία συσχετίστηκε με μείωση της δόσης ή οριστική διακοπή της θεραπείας για το 3% και < 1% των ασθενών, αντίστοιχα. Λιγότερο από 0,5% των ασθενών εμφάνισαν εμπύρετη ουδετεροπενία στις κλινικές μελέτες με το crizotinib.

Σε μελέτες σε ενήλικες ασθενείς με είτε ALK-θετικό είτε ROS1-θετικό προχωρημένο NSCLC (N=1.722), λευκοπενία Βαθμού 3 ή 4 παρατηρήθηκε σε 48 (3%) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με crizotinib. Ο διάμεσος χρόνος για την εμφάνιση οποιουδήποτε βαθμού λευκοπενίας ήταν 85 ημέρες. Η λευκοπενία συσχετίστηκε με μείωση της δόσης για <0,5% των ασθενών, και κανένας ασθενής δεν διέκοψε οριστικά τη θεραπεία με crizotinib λόγω λευκοπενίας.

Στις κλινικές μελέτες του crizotinib σε ενήλικες ασθενείς με είτε ALK-θετικό είτε ROS1-θετικό προχωρημένο NSCLC, οι αλλαγές σε μειώσεις Βαθμού 3 ή 4 στα λευκοκύτταρα και τα ουδετερόφιλα παρατηρήθηκαν σε συχνότητες 4% και 13%, αντίστοιχα.

Παιδιατρικοί ασθενείς

Σε κλινικές μελέτες με crizotinib σε 110 παιδιατρικούς ασθενείς με διάφορους τύπους όγκων, αναφέρθηκε ουδετεροπενία στο 71% των ασθενών, συμπεριλαμβανομένης της ουδετεροπενίας Βαθμού 3 ή 4 σε 58 ασθενείς (53%). Εμπύρετη ουδετεροπενία παρουσιάστηκε σε 4 ασθενείς (3,6%). Λευκοπενία αναφέρθηκε στο 63% των ασθενών, συμπεριλαμβανομένης λευκοπενίας Βαθμού 3 ή 4 που παρατηρήθηκε σε 18 ασθενείς (16%).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Τηλ: +357 22608607
Φαξ: + 357 22608669
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολέας της πρωτεϊνικής κινάσης, κωδικός ATC: L01ED01.

Μηχανισμός δράσης

Το crizotinib είναι ένας εκλεκτικός μικρομοριακός αναστολέας του υποδοχέα της τυροσινικής κινάσης ALK (RTK) και των ογκογόνων παραλλαγών του (δηλ., προϊόντα σύντηξης του γονιδίου ALK και επιλεγμένες μεταλλάξεις αυτού). Το crizotinib είναι επίσης αναστολέας του υποδοχέα RTK του αυξητικού παράγοντα των ηπατοκυττάρων (HGFR, c-Met) του ROS1 (c-ros) και του υποδοχέα RTK Recepteur d'Origine Nantais (RON). Το crizotinib έδειξε εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση αναστολή της δράσης της κινάσης των γονιδίων ALK, ROS1 και c-Met σε βιοχημικές δοκιμασίες και ανέστειλε τη φωσφορυλίωση και τους τροποποιημένους και εξαρτώμενους από την κινάση φαινότυπους σε κυτταρικές αναλύσεις. Το crizotinib επέδειξε ισχυρή και εκλεκτική ανασταλτική δράση στην ανάπτυξη και προκάλεσε επαγωγή της απόπτωσης σε καρκινικές κυτταρικές σειρές που εξέφραζαν προϊόντα σύντηξης του γονιδίου ALK (συμπεριλαμβανομένων της σχετιζόμενης με τους μικροσωληνίσκους πρωτεΐνης 4 του εχινόδερμου [EML4]-ALK και της νουκλεοφωσμίνης [NPM]-ALK), προϊόντα σύντηξης του γονιδίου ROS1 ή ενίσχυση των γονιδίων ALK ή MET. Το crizotinib επέδειξε αντικαρκινική αποτελεσματικότητα, συμπεριλαμβανομένης της έντονης κυτταρομειωτικής αντικαρκινικής δράσης, σε ποντίκια που έφεραν ξеноμοσχέυματα όγκων τα οποία εξέφραζαν πρωτεΐνες σύντηξης του γονιδίου ALK. Η αντικαρκινική αποτελεσματικότητα του crizotinib ήταν δόσοεξαρτώμενη και σχετιζόταν με τη φαρμακοδυναμική αναστολή της

φωσφορυλίωσης των πρωτεϊνών σύντηξης του ALK (συμπεριλαμβανομένων των EML4-ALK και NPM-ALK) σε όγκους *in vivo*. Το crizotinib επέδειξε επίσης έντονη αντικαρκινική δράση σε μελέτες ξενομοσχευμάτων ποντικών, όπου δημιουργήθηκαν όγκοι, με χρήση μιας ομάδας κυτταρικών σειρών NIH-3T3 τροποποιημένων ώστε να εκφράζουν τις βασικές συντήξεις ROS1 που αναγνωρίστηκαν σε ανθρώπινους όγκους. Η αντικαρκινική αποτελεσματικότητα του crizotinib ήταν δόσοεξαρτώμενη και επέδειξε συσχέτιση με την αναστολή της φωσφορυλίωσης του ROS1 *in vivo*. *In vitro* μελέτες σε 2 γραμμές κυττάρων προέλευσης ALCL (SU-DHL-1 και Karpas-299, που περιείχαν και οι δύο NPM-ALK) κατέδειξαν ότι το crizotinib είχε την ικανότητα να επάγει απόπτωση, και στα κύτταρα Karpas-299 το crizotinib ανέστειλε τον πολλαπλασιασμό και την διαμεσολαβούμενη από την ALK αποστολή σημάτων σε κλινικά εφικτές δόσεις. *In vivo* δεδομένα που λήφθηκαν από μοντέλο Karpas-299 έδειξαν πλήρη υποχώρηση του όγκου σε δόση 100 mg/kg μία φορά ημερησίως.

Κλινικές μελέτες

Πρωτοθεραπευόμενος ALK-θετικός προχωρημένος NSCLC – τυχαιοποιημένη Μελέτη 1014 Φάσης 3
Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του crizotinib για τη θεραπεία ασθενών με ALK-θετικό μεταστατικό NSCLC, οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη συστηματική θεραπεία για προχωρημένη νόσο, καταδείχθηκε στη διεθνή, τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισημάνσης Μελέτη 1014.

Ο πλήρης πληθυσμός ανάλυσης περιλάμβανε 343 ασθενείς με ALK-θετικό προχωρημένο NSCLC, όπως αυτός είχε προσδιοριστεί με τη δοκιμασία φθορίζοντος *in situ* υβριδισμού (FISH) πριν από την τυχαιοποίηση: 172 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με crizotinib και 171 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε χημειοθεραπεία (πεμετρεξέδη + καρβοπλατίνη ή σισπλατίνη, έως και 6 κύκλοι θεραπείας). Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου του συνολικού πληθυσμού της μελέτης ήταν 62% γυναίκες, διάμεση ηλικία 53 έτη, αρχική κατάσταση απόδοσης σύμφωνα με την Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG, Ανατολική Συνεργατική Ομάδα Ογκολογίας, ΗΠΑ) 0 ή 1 (95%), 51% λευκής φυλής και 46% ασιατικής καταγωγής, 4% τρέχοντες καπνιστές, 32% πρώην καπνιστές και το 64% δεν είχε καπνίσει ποτέ. Τα χαρακτηριστικά της νόσου του συνολικού πληθυσμού της μελέτης ήταν μεταστατική νόσος στο 98% των ασθενών, 92% των όγκων των ασθενών είχε ταξινομηθεί ως έχοντες ιστολογία αδενοκαρκινώματος, και 27% των ασθενών είχε εγκεφαλικές μεταστάσεις.

Οι ασθενείς μπορούσαν να συνεχίσουν τη θεραπεία με crizotinib πέρα από το χρονικό σημείο της οριζόμενης βάσει των κριτηρίων αξιολόγησης της ανταπόκρισης των συμπαγών όγκων (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) πρόοδο της νόσου κατά την κρίση του ερευνητή, εάν ο ασθενής συνέχιζε να αποκομίζει κλινικό όφελος. Εξήντα πέντε από τους 89 (73%) ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με crizotinib και 11 από τους 132 (8,3%) ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία συνέχισαν τη θεραπεία για τουλάχιστον 3 εβδομάδες μετά από την αντικειμενική εξέλιξη της νόσου. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε χημειοθεραπεία μπορούσαν να διασταυρωθούν για να λάβουν crizotinib κατά την οριζόμενη σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST πρόοδο της νόσου με επιβεβαίωση από ανεξάρτητη ακτινολογική αξιολόγηση (IRR). Εκατόν σαράντα τέσσερις (84%) ασθενείς στο σκέλος της χημειοθεραπείας έλαβαν επόμενη θεραπεία με crizotinib.

Το crizotinib παρέτεινε σημαντικά την ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση (PFS), τον κύριο στόχο της μελέτης, συγκριτικά με τη χημειοθεραπεία με βάση την εκτίμηση της IRR. Το όφελος του crizotinib στην PFS ήταν συνεπές μεταξύ των υποομάδων με βάση τα χαρακτηριστικά ασθενών κατά την ένταξη στη μελέτη, όπως είναι η ηλικία, το φύλο, η φυλή, η κατάσταση καπνίσματος, ο χρόνος από τη διάγνωση, η κατάσταση απόδοσης κατά ECOG, και η παρουσία εγκεφαλικών μεταστάσεων. Σημειώθηκε αριθμητική βελτίωση της συνολικής επιβίωσης (OS) στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με crizotinib, αν και αυτή η βελτίωση δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας από την τυχαιοποιημένη Μελέτη 1014 Φάσης 3 συνοψίζονται στον Πίνακα 9, και οι καμπύλες Kaplan-Meier για την PFS και την OS εμφανίζονται στην Εικόνα 1 και 2, αντίστοιχα.

Πίνακας 9. Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από την τυχαιοποιημένη Μελέτη 1014 Φάσης 3 (πλήρης πληθυσμός ανάλυσης) σε ασθενείς με πρωτοθεραπευόμενο ALK-θετικό προχωρημένο NSCLC*

Παράμετρος ανταπόκρισης	Crizotinib N=172	Χημειοθεραπεία N=171
Ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση (με βάση την IRR)		
Αριθμός με συμβάν, n (%)	100 (58%)	137 (80%)
Διάμεση PFS σε μήνες (95% CI)	10,9 (8,3, 13,9)	7,0 ^α (6,8, 8,2)
HR (95% CI) ^β	0,45 (0,35, 0,60)	
Τιμή p ^γ	< 0,0001	
Συνολική επιβίωση ^δ		
Αριθμός θανάτων, n (%)	71 (41%)	81 (47%)
Διάμεση OS σε μήνες (95% CI)	NR (45,8, NR)	47,5 (32,2, NR)
HR (95% CI) ^β	0,76 (0,55, 1,05)	
Τιμή p ^γ	0,0489	
Πιθανότητα 12μηνιαίας επιβίωσης, ^δ % (95% CI)	83,5 (77,0, 88,3)	78,4 (71,3, 83,9)
Πιθανότητα 18μηνιαίας επιβίωσης, ^δ % (95% CI)	71,5 (64,0, 77,7)	66,6 (58,8, 73,2)
Πιθανότητα 48μηνιαίας επιβίωσης, ^δ % (95% CI)	56,6 (48,3, 64,1)	49,1 (40,5, 57,1)
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) (με βάση την IRR)		
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης % (95% CI)	74% (67, 81)	45% ^ε (37, 53)
Τιμή p ^{στ}	< 0,0001	
Διάρκεια ανταπόκρισης		
Μήνες ^ζ (95% CI)	11,3 (8,1, 13,8)	5,3 (4,1, 5,8)

Συντομογραφίες: CI=Διάστημα εμπιστοσύνης, HR=Λόγος κινδύνου, IRR=Ανεξάρτητη ακτινολογική αξιολόγηση, N/n=αριθμός ασθενών, NR=Δεν επιτεύχθηκε, PFS=Ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση, ORR= Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης, OS=Συνολική επιβίωση.

* Η PFS, το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης και η διάρκεια της ανταπόκρισης βασίζονται στην καταληκτική ημερομηνία δεδομένων 30 Νοεμβρίου 2013. Η OS βασίζεται στην ημερομηνία τελευταίας επίσκεψης του τελευταίου ασθενούς στις 30 Νοεμβρίου 2016 και βασίζεται σε διάμεση παρακολούθηση 46 μηνών περίπου.

α. Οι διάμεσοι χρόνοι για την PFS ήταν 6,9 μήνες (95% CI: 6,6, 8,3) για την πεμετρεξέδη/σισπλατίνη (HR=0,49, τιμή p < 0,0001 για το crizotinib συγκριτικά με την πεμετρεξέδη/σισπλατίνη) και 7,0 μήνες (95% CI: 5,9, 8,3) για την πεμετρεξέδη/καρβοπλατίνη (HR=0,45, τιμή p<0,0001 για το crizotinib συγκριτικά με την πεμετρεξέδη/καρβοπλατίνη).

β. Με βάση τη στρωματοποιημένη ανάλυση του μοντέλου αναλογικού κινδύνου Cox.

γ. Με βάση τη στρωματοποιημένη δοκιμασία log-rank (μονόπλευρη).

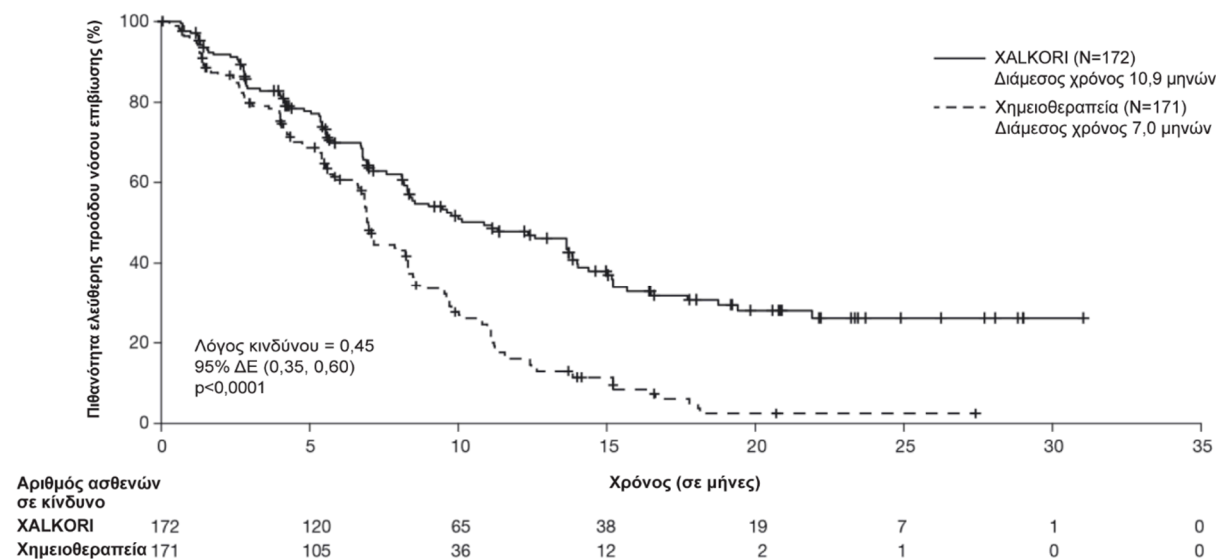
δ. Επικαιροποιήθηκε βάσει της τελικής ανάλυσης OS. Η ανάλυση της OS δεν προσαρμόστηκε για τις δυνητικά συγχυτικές επιδράσεις της διασταύρωσης (144 [84%] ασθενείς στο σκέλος χημειοθεραπείας έλαβαν επόμενη θεραπεία με crizotinib).

ε. Τα ORR ήταν 47% (95% CI: 37, 58) για την πεμετρεξέδη/σισπλατίνη (τιμή p < 0,0001 συγκριτικά με το crizotinib) και 44% (95% CI: 32, 55) για την πεμετρεξέδη/καρβοπλατίνη (τιμή p < 0,0001 συγκριτικά με το crizotinib).

στ. Με βάση τη στρωματοποιημένη δοκιμασία Cochran-Mantel-Haenszel (αμφίπλευρη).

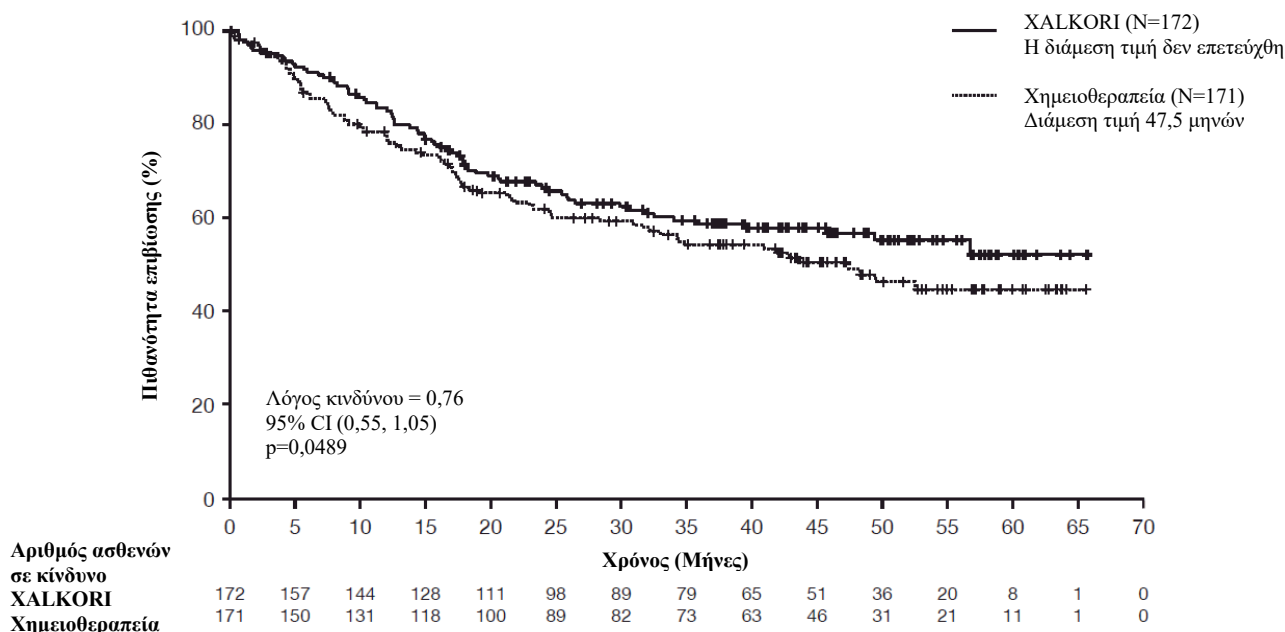
ζ. Εκτίμηση χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Kaplan-Meier.

Εικόνα 1. Καμπύλες Kaplan-Meier για την ελεύθερη πρόοδο νόσου επιβίωση (PFS) (με βάση την IRR) ανά σκέλος θεραπείας στην τυχαιοποιημένη Μελέτη 1014 Φάσης 3 (πλήρης πληθυσμός ανάλυσης) σε ασθενείς με πρωτοθεραπευόμενο ALK-θετικό προχωρημένο NSCLC



Συντομογραφίες: CI=Διάστημα εμπιστοσύνης, N=αριθμός ασθενών, p=τιμή p.

Εικόνα 2. Καμπύλες Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση (OS) ανά σκέλος θεραπείας στην τυχαιοποιημένη Μελέτη 1014 Φάσης 3 (πλήρης πληθυσμός ανάλυσης) σε ασθενείς με πρωτοθεραπευόμενο ALK-θετικό προχωρημένο NSCLC



Συντομογραφίες: CI=Διάστημα εμπιστοσύνης, N=αριθμός ασθενών, p=τιμή p.

Για τους ασθενείς με αρχικές εγκεφαλικές μεταστάσεις που είχαν λάβει παλαιότερα θεραπεία, ο διάμεσος ενδοκρανιακός χρόνος έως την πρόοδο νόσου (IC-TTP) ήταν 15,7 μήνες στο σκέλος του crizotinib (N=39) και 12,5 μήνες στο σκέλος της χημειοθεραπείας (N=40) (HR = 0,45 [95% CI: 0,19, 1,07], μονόπλευρη τιμή p=0,0315). Για τους ασθενείς χωρίς αρχικές εγκεφαλικές μεταστάσεις, ο

διάμεσος IC-TTP δεν επετεύχθη ούτε στο σκέλος του crizotinib (N=132) ούτε στο σκέλος της χημειοθεραπείας (N=131) (HR=0,69 [95% CI: 0,33, 1,45], μονόπλευρη τιμή p=0,1617).

Τα αναφερθέντα από τον ασθενή συμπτώματα και η γενική ποιότητα ζωής (QOL) συνελέγησαν χρησιμοποιώντας το ερωτηματολόγιο EORTC QLQ-C30 και την ενότητα για τον καρκίνο του πνεύμονα (EORTC QLQ-LC13). Συνολικά 166 ασθενείς στο σκέλος του crizotinib και 163 ασθενείς στο σκέλος της χημειοθεραπείας είχαν συμπληρώσει τα ερωτηματολόγια EORTC QLQ-C30 και LC13 κατά την αρχική αξιολόγηση και τουλάχιστον 1 κατά την επίσκεψη μετά από την αρχική αξιολόγηση. Σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση στη γενική ποιότητα ζωής (QOL) παρατηρήθηκε στο σκέλος του crizotinib συγκριτικά με το σκέλος της χημειοθεραπείας (συνολική διαφορά στη μεταβολή από τις αρχικές βαθμολογίες 13,8, τιμή p < 0,0001).

Ο χρόνος έως την επιδείνωση (TTD) προσδιορίστηκε ως η πρώτη εμφάνιση αύξησης ≥ 10 βαθμών στις βαθμολογίες από την αρχική αξιολόγηση στα συμπτώματα του πόνου στον θώρακα, τον βήχα ή τη δύσπνοια, όπως εκτιμώνται από το ερωτηματολόγιο EORTC QLQ-LC13.

Το crizotinib οδήγησε σε οφέλη στα συμπτώματα παρατείνοντας σημαντικά τον TTD συγκριτικά με τη χημειοθεραπεία (διάμεσο διάστημα 2,1 μηνών έναντι 0,5 μηνών, HR=0,59, 95% ΔΕ: 0,45, 0,77. Δοκιμασία log-rank προσαρμοσμένη κατά Hochberg, αμφίπλευρη τιμή p=0,0005).

ALK-θετικός προχωρημένος NSCLC με παλαιότερη θεραπεία - τυχαιοποιημένη Μελέτη 1007 Φάσης 3
Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του crizotinib για την αντιμετώπιση ασθενών με ALK-θετικό προχωρημένο NSCLC, οι οποίοι είχαν λάβει προηγούμενη συστηματική θεραπεία για προχωρημένη νόσο, καταδείχθηκαν στη διεθνή, τυχαιοποιημένη, ανοικτή Μελέτη 1007.

Ο πλήρης πληθυσμός ανάλυσης περιελάμβανε 347 ασθενείς με ALK-θετικό προχωρημένο NSCLC όπως αυτός είχε προσδιοριστεί με τη δοκιμασία FISH πριν από την τυχαιοποίηση. Εκατόν εβδομήντα τρεις (173) ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε crizotinib και 174 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε χημειοθεραπεία (είτε πεμετρεξέδη ή δοσεταξέλη). Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου του συνολικού πληθυσμού της μελέτης ήταν 56% γυναίκες, διάμεση ηλικία 50 έτη, αρχική κατάσταση απόδοσης κατά ECOG 0 (39%) ή 1 (52%), 52% λευκής φυλής και 45% ασιατικής καταγωγής, 4% τρέχοντες καπνιστές, 33% πρώην καπνιστές, και 63% δεν είχαν καπνίσει ποτέ, 93% είχε μεταστατική νόσο, και 93% των όγκων των ασθενών είχε ταξινομηθεί ως έχοντες ιστολογία αδενοκαρκινώματος.

Οι ασθενείς μπορούσαν να συνεχίσουν τη θεραπεία όπως ανατέθηκε πέρα από το χρονικό σημείο της οριζόμενης σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST πρόοδος της νόσου κατά την κρίση του ερευνητή εάν κρινόταν ότι ο ασθενής αποκομίζει κλινικό όφελος. Πενήντα οκτώ από τους 84 (69%) ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με crizotinib και 17 από τους 119 (14%) ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία συνέχισαν τη θεραπεία για τουλάχιστον 3 εβδομάδες μετά την αντικειμενικά διαπιστωμένη πρόοδο της νόσου. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε χημειοθεραπεία μπορούσαν να διασταυρωθούν για να λάβουν crizotinib στο χρονικό σημείο της οριζόμενης σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST πρόοδος της νόσου που επιβεβαιώνεται από την IRR.

Το crizotinib παρέτεινε σημαντικά την PFS, τον κύριο στόχο της μελέτης, σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία, με βάση την εκτίμηση της IRR. Το όφελος του crizotinib όσον αφορά την PFS ήταν σταθερό σε όλες τις υποομάδες των χαρακτηριστικών αρχικής αξιολόγησης των ασθενών, όπως η ηλικία, το φύλο, η φυλή, η κατηγορία καπνιστή, ο χρόνος από τη διάγνωση, η κατάσταση απόδοσης κατά ECOG, η παρουσία εγκεφαλικών μεταστάσεων και η προηγούμενη θεραπεία με TKI που στοχεύει τον EGFR.

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας που προέκυψαν από τη Μελέτη 1007 συνοψίζονται στον Πίνακα 10 και οι καμπύλες Kaplan-Meier για την PFS και την OS εμφανίζονται στην Εικόνα 3 και 4, αντίστοιχα.

Πίνακας 10. Στοιχεία αποτελεσματικότητας από την τυχαιοποιημένη Μελέτη 1007 Φάσης 3 (πλήρης πληθυσμός ανάλυσης) σε ασθενείς με ALK-θετικό προχωρημένο NSCLC με παλαιότερη θεραπεία*

Παράμετρος ανταπόκρισης	Crizotinib N=173	Χημειοθεραπεία N=174
Ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση (Με βάση την IRR)		
Αριθμός ασθενών με κάποιο συμβάν, n (%)	100 (58%)	127 (73%)
Τύπος συμβάντος, n (%)		
Πρόοδος νόσου	84 (49%)	119 (68%)
Θάνατος χωρίς αντικειμενική πρόοδο	16 (9%)	8 (5%)
Διάμεση PFS σε μήνες (95% CI)	7,7 (6,0, 8,8)	3,0 ^α (2,6, 4,3)
HR (95% CI) ^β	0,49 (0,37, 0,64)	
Τιμή-p ^γ	< 0,0001	
Συνολική επιβίωση^δ		
Αριθμός θανάτων, n (%)	116 (67%)	126 (72%)
Διάμεση OS σε μήνες (95% CI)	21,7 (18,9, 30,5)	21,9 (16,8, 26,0)
HR (95% CI) ^β	0,85 (0,66, 1,10)	
Τιμή-p ^γ	0,1145	
Πιθανότητα 6μηνιας επιβίωσης, ^ε % (95% CI)	86,6 (80,5, 90,9)	83,8 (77,4, 88,5)
Πιθανότητα επιβίωσης 1 έτους, ^ε % (95% CI)	70,4 (62,9, 76,7)	66,7 (59,1, 73,2)
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (Με βάση την IRR)		
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης % (95% CI)	65% (58, 72)	20% ^{στ} (14, 26)
Τιμή-p ^ζ	< 0,0001	
Διάρκεια της ανταπόκρισης		
Διάμεση ^ε , Μήνες (95% CI)	7,4 (6,1, 9,7)	5,6 (3,4, 8,3)

Συντομογραφίες: CI=Διάστημα εμπιστοσύνης, HR=Λόγος κινδύνου, IRR=Ανεξάρτητη ακτινολογική αξιολόγηση, N/n=αριθμός ασθενών, PFS=Ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση, ORR= Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης, OS=Συνολική επιβίωση

* Η PFS, το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης και η διάρκεια της ανταπόκρισης βασίζονται στην καταληκτική ημερομηνία δεδομένων 30 Μαρτίου 2012. Η OS βασίζεται στην καταληκτική ημερομηνία δεδομένων 31 Αυγούστου 2015.

α. Οι διάμεσοι χρόνοι για την PFS ήταν 4,2 μήνες (95% CI: 2,8, 5,7) για την πεμετρεξέδη (HR=0,59, τιμή-p=0,0004 για το crizotinib σε σύγκριση με την πεμετρεξέδη) και 2,6 μήνες (95% CI: 1,6, 4,0) για την δοσεταξέλη (HR=0,30, τιμή p < 0,0001 για το crizotinib σε σύγκριση με την δοσεταξέλη).

β. Με βάση τη στρωματοποιημένη ανάλυση του μοντέλου αναλογικών κινδύνων του Cox.

γ. Με βάση τη στρωματοποιημένη δοκιμασία log-rank (μονόπλευρη).

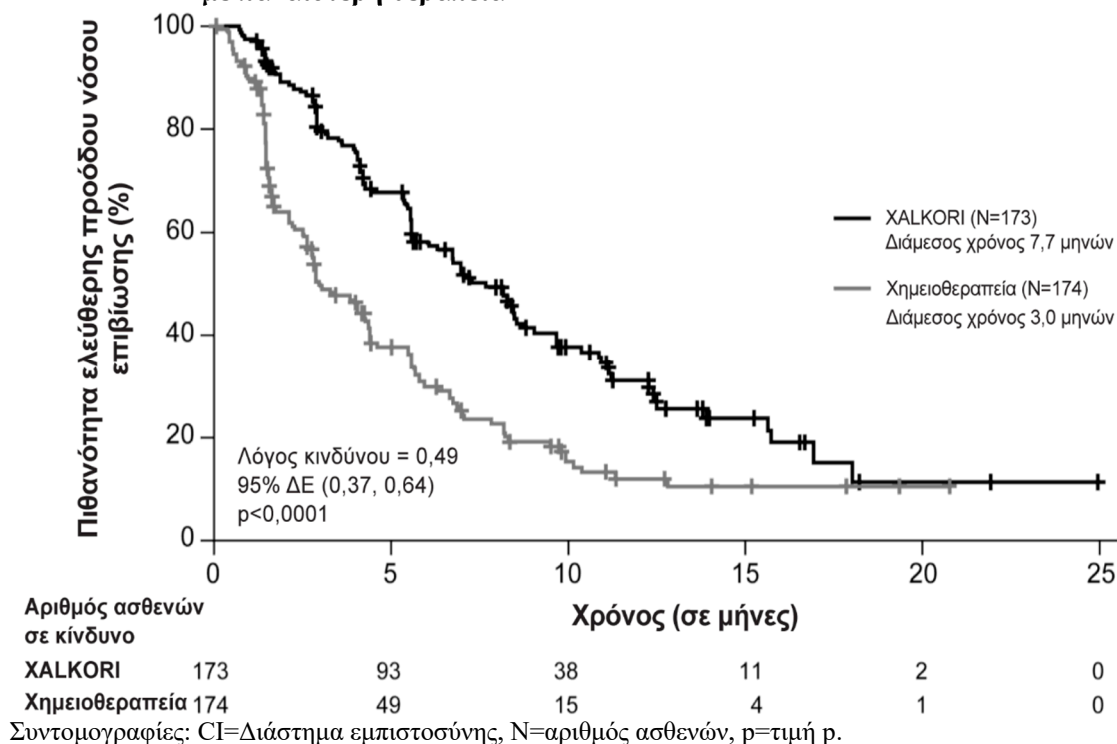
δ. Επικαιροποιήθηκε βάσει της τελικής ανάλυσης OS. Η τελική ανάλυση OS δεν προσαρμόστηκε για τις δυνητικά συγχυτικές επιδράσεις της διασταύρωσης (154 [89%] ασθενείς έλαβαν επόμενη θεραπεία με crizotinib).

ε. Εκτιμήθηκε με βάση τη μέθοδο Kaplan-Meier.

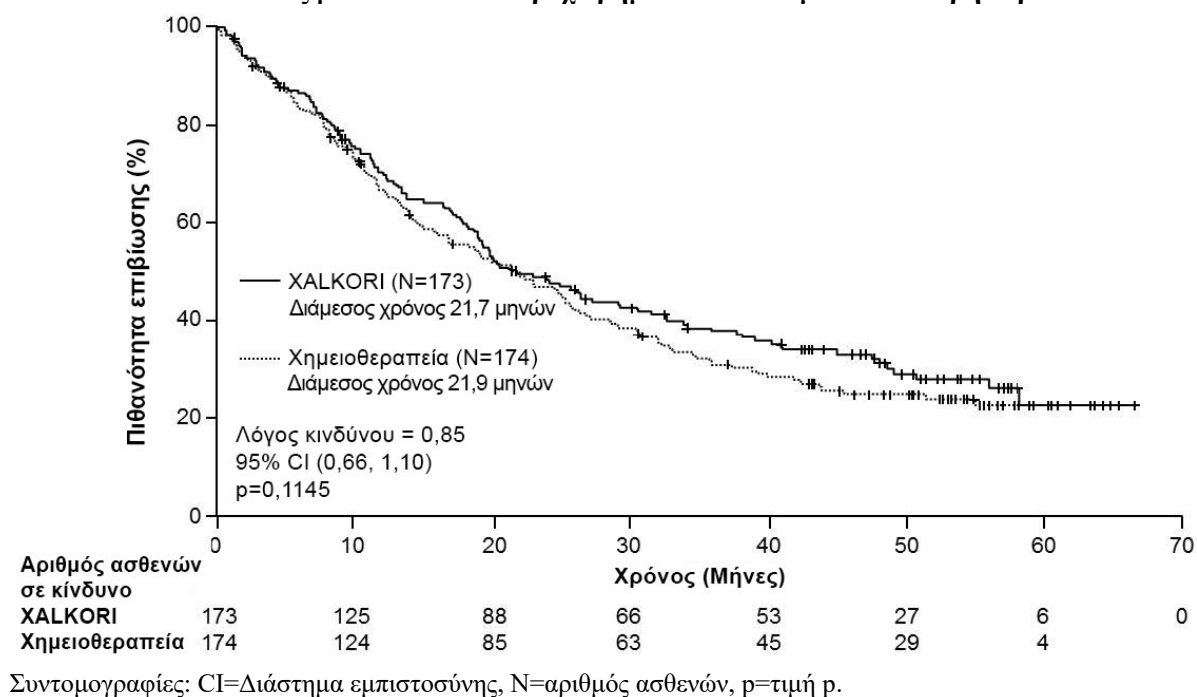
στ. Τα ORR ήταν 29% (95% CI: 21, 39) για την πεμετρεξέδη (τιμή p < 0,0001 σε σύγκριση με το crizotinib) και 7% (95% CI: 2, 16) για την δοσεταξέλη (τιμή p < 0,0001 σε σύγκριση με το crizotinib).

ζ. Με βάση τη στρωματοποιημένη δοκιμασία Cochran-Mantel-Haenszel (αμφίπλευρη).

Εικόνα 3. Καμπύλες Kaplan-Meier για την ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση (με βάση την IRR) ανά σκέλος θεραπείας της τυχαιοποιημένης Μελέτης 1007 Φάσης 3 (πλήρης πληθυσμός ανάλυσης) σε ασθενείς με ALK-θετικό προχωρημένο NSCLC με παλαιότερη θεραπεία



Εικόνα 4. Καμπύλες Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση ανά σκέλος θεραπείας της τυχαιοποιημένης Μελέτης 1007 Φάσης 3 (πλήρης πληθυσμός ανάλυσης) σε ασθενείς με ALK-θετικό προχωρημένο NSCLC με παλαιότερη θεραπεία



Πενήντα δύο (52) ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με crizotinib και 57 ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία και είχαν πρωτοθεραπευόμενες ή μη πρωτοθεραπευόμενες ασυμπτωματικές εγκεφαλικές μεταστάσεις εντάχθηκαν στην τυχαιοποιημένη Μελέτη 1007 Φάσης 3. Το ποσοστό ελέγχου ενδοκρανιακής νόσου (IC-DCR) στις 12 εβδομάδες ήταν 65% και 46% για τους ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία με crizotinib και χημειοθεραπεία, αντίστοιχα.

Τα αναφερθέντα από τους ασθενείς συμπτώματα και η γενική ποιότητα ζωής (QOL) συνελέγησαν χρησιμοποιώντας το ερωτηματολόγιο EORTC QLQ-C30 και την ενότητα για τον καρκίνο του πνεύμονα (EORTC QLQ-LC13) κατά την αρχική αξιολόγηση (Ημέρα 1 Κύκλος 1) και στην Ημέρα 1 κάθε επόμενου κύκλου θεραπείας. Συνολικά 162 ασθενείς στο σκέλος του crizotinib και 151 ασθενείς στο σκέλος της χημειοθεραπείας είχαν ολοκληρώσει τα ερωτηματολόγια EORTC QLQ-C30 και LC-13 κατά την αρχική αξιολόγηση και είχαν πραγματοποιήσει τουλάχιστον 1 επίσκεψη μετά την αρχική αξιολόγηση.

Το crizotinib είχε σημαντικό όφελος όσον αφορά τα συμπτώματα, καθώς παρέτεινε σημαντικά το χρόνο μέχρι την επιδείνωση (διάμεσος χρόνος 4,5 μήνες έναντι 1,4 μηνών) στους ασθενείς που ανέφεραν συμπτώματα, όπως πόνος στο θώρακα, δύσπνοια ή βήχα, σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία (HR 0,50, 95% CI: 0,37, 0,66, Δοκιμασία log-rank προσαρμοσμένη κατά Hochberg, αμφίπλευρη τιμή $p < 0,0001$).

Το crizotinib κατέδειξε σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση από την αρχική αξιολόγηση σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία για την αλωπεκία (Κύκλοι 2 έως 15, τιμή $p < 0,05$), το βήχα (Κύκλοι 2 έως 20, τιμή $p < 0,0001$), τη δύσπνοια (Κύκλοι 2 έως 20, τιμή $p < 0,0001$), την αιμόπτυση (Κύκλοι 2 έως 20, τιμή $p < 0,05$), τον πόνο στο βραχίονα ή τον ώμο (Κύκλοι 2 έως 20, τιμή $p < 0,0001$), τον πόνο στο θώρακα (Κύκλοι 2 έως 20, τιμή $p < 0,0001$) και τον πόνο σε άλλα μέρη του σώματος (Κύκλοι 2 έως 20, τιμή $p < 0,05$). Το crizotinib οδήγησε σε σημαντικά χαμηλότερη επιδείνωση από την αρχική αξιολόγηση όσον αφορά την περιφερική νευροπάθεια (Κύκλοι 6 έως 20, τιμή $p < 0,05$), τη δυσφαγία (Κύκλοι 5 έως 11, τιμή $p < 0,05$) και τα στοματικά έλκη (Κύκλοι 2 έως 20, τιμή $p < 0,05$) σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία.

Το crizotinib είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερα συνολικά οφέλη όσον αφορά την ποιότητα ζωής, ενώ παρατηρήθηκε σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση από την αρχική αξιολόγηση στο σκέλος του crizotinib σε σύγκριση με το σκέλος της χημειοθεραπείας (Κύκλοι 2 έως 20, τιμή- $p < 0,05$).

Μελέτες ενός σκέλους θεραπείας για το ALK-θετικό προχωρημένο NSCLC

Η χρήση της μονοθεραπείας με crizotinib για την αντιμετώπιση του ALK-θετικού προχωρημένου NSCLC ερευνήθηκε σε 2 πολυεθνικές μελέτες ενός θεραπευτικού σκέλους (Μελέτες 1001 και 1005). Από τους ασθενείς που εγγράφηκαν σε αυτές τις μελέτες, οι ασθενείς που περιγράφονται παρακάτω είχαν λάβει προηγουμένως συστηματική θεραπεία για τοπικά προχωρημένη ή μεταστατική νόσο. Το κύριο καταληκτικό σημείο αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας και στις δύο μελέτες ήταν το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR), βάσει των κριτηρίων RECIST.

Συνολικά 149 ασθενείς με ALK-θετικό προχωρημένο NSCLC, μεταξύ των οποίων και 125 ασθενείς με ALK-θετικό προχωρημένο NSCLC που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, εισήχθησαν στη Μελέτη 1001 κατά το χρόνο διακοπής της συλλογής δεδομένων για την ανάλυση PFS και ORR. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου ήταν τα εξής: 50% γυναίκες, διάμεση ηλικία 51 έτη, αρχική κατάσταση απόδοσης κατά ECOG 0 (32%) ή 1 (55%), 61% Λευκής φυλής και 30% Ασιατικής καταγωγής, λιγότερο από 1% τρέχοντες καπνιστές, 27% πρώην καπνιστές, 72% δεν είχαν καπνίσει ποτέ, 94% είχε μεταστατική νόσο, και το 98% των ασθενών είχαν ταξινομηθεί ως ιστολογία αδενοκαρκινώματος. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 42 εβδομάδες.

Συνολικά 934 ασθενείς με ALK-θετικό προχωρημένο NSCLC έλαβαν θεραπεία με crizotinib στη Μελέτη 1005 κατά το χρόνο διακοπής της συλλογής δεδομένων για την ανάλυση PFS και ORR. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου ήταν τα εξής: 57% γυναίκες, διάμεση ηλικία 53 έτη, αρχική κατάσταση απόδοσης κατά ECOG 0/1 (82%) ή 2/3 (18%), 52% λευκής φυλής και 44% ασιατικής καταγωγής, 4% τρέχοντες καπνιστές, 30% πρώην καπνιστές, 66% δεν είχαν καπνίσει ποτέ, 92% είχε μεταστατική νόσο και στο 94% των καρκίνων είχε ταξινομηθεί ως ιστολογία αδενοκαρκινώματος. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας για αυτούς τους ασθενείς ήταν 23 εβδομάδες. Οι ασθενείς μπορούσαν να συνεχίσουν τη θεραπεία πέραν του χρονικού σημείου που σημειωνόταν πρόοδος της νόσου όπως καθορίζονταν από τα κριτήρια RECIST, με βάση τη διακριτική ευχέρεια του ερευνητή. Εβδομήντα επτά από τους 106 ασθενείς (73%) συνέχισαν τη θεραπεία με crizotinib για τουλάχιστον 3 εβδομάδες μετά την αντικειμενικά διαπιστωμένη πρόοδος της νόσου.

Στον Πίνακα 11 παρουσιάζονται τα δεδομένα αποτελεσματικότητας των Μελετών 1001 και 1005.

Πίνακας 11. Στοιχεία αποτελεσματικότητας σχετικά με τον ALK-θετικό προχωρημένο NSCLC από τις Μελέτες 1001 και 1005

Παράμετρος Αποτελεσματικότητας	Μελέτη 1001 (N=125) ^a	Μελέτη 1005 (N=765) ^a
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης ^β [% (95% CI)]	60 (51, 69)	48 (44, 51)
Χρόνος μέχρι την ανταπόκριση του όγκου [διάμεσος χρόνος (εύρος)] σε εβδομάδες	7,9 (2,1, 39,6)	6,1 (3, 49)
Διάρκεια ανταπόκρισης ^γ [διάμεσος χρόνος (95% CI)] σε εβδομάδες	48,1 (35,7, 64,1)	47,3 (36, 54)
Ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση ^γ [διάμεσος χρόνος (95% CI)] σε μήνες	9,2 (7,3, 12,7)	7,8 (6,9, 9,5) ^δ
	N=154^ε	N=905^ε
Αριθμός θανάτων, n (%)	83 (54%)	504 (56%)
Συνολική επιβίωση ^γ [διάμεση τιμή (95% CI)] μήνες	28,9 (21,1, 40,1)	21,5 (19,3, 23,6)

Συντομογραφίες: CI= Διάστημα εμπιστοσύνης, N/n=αριθμός ασθενών, PFS=Ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση.

α. Σύμφωνα με τις καταληκτικές ημερομηνίες δεδομένων 01 Ιουνίου 2011 (Μελέτη 1001) και 15 Φεβρουαρίου 2012 (Μελέτη 1005).

β. Τρεις ασθενείς δεν ήταν αξιολογήσιμοι για την ανταπόκριση στη Μελέτη 1001, και 42 ασθενείς δεν ήταν αξιολογήσιμοι για την ανταπόκριση στη Μελέτη 1005.

γ. Υπολογισμένη με τη χρήση της μεθόδου Kaplan-Meier.

δ. Στα δεδομένα PFS από τη Μελέτη 1005 περιλαμβάνονταν 807 ασθενείς στον πληθυσμό ανάλυσης της ασφάλειας, οι οποίοι είχαν ταυτοποιηθεί με χρήση της δοκιμασίας FISH (καταληκτική ημερομηνία δεδομένων 15 Φεβρουαρίου 2012).

ε. Σύμφωνα με την καταληκτική ημερομηνία των δεδομένων στις 30 Νοεμβρίου 2013.

ROS1-θετικός προχωρημένος NSCLC

Η χρήση της μονοθεραπείας με crizotinib για την αντιμετώπιση του ROS1-θετικού προχωρημένου NSCLC ερευνήθηκε στην πολυκεντρική, πολυεθνική μελέτη μονού θεραπευτικού σκέλους 1001. Συνολικά 53 ασθενείς με ROS1-θετικό προχωρημένο NSCLC είχαν εγγραφεί στη μελέτη κατά το χρόνο διακοπής της συλλογής δεδομένων, συμπεριλαμβανομένων 46 ασθενών με ROS1-θετικό προχωρημένο NSCLC που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία και περιορισμένου αριθμού ασθενών (N=7) που δεν είχαν λάβει καμία προηγούμενη συστηματική θεραπεία. Το κύριο καταληκτικό σημείο αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας ήταν η ORR, βάσει των κριτηρίων RECIST. Στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία συγκαταλέγονταν ο χρόνος μέχρι την ανταπόκριση του όγκου (TTR), η διάρκεια ανταπόκρισης (DoR), η ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση (PFS) και η συνολική επιβίωση (OS). Οι ασθενείς λάμβαναν crizotinib 250 mg από του στόματος δύο φορές ημερησίως.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά ήταν 57% γυναίκες, διάμεση ηλικία 55 έτη, αρχική κατάσταση απόδοσης κατά ECOG 0 ή 1 (98%) ή 2 (2%), 57% λευκής φυλής και 40% ασιατικής καταγωγής, 25% πρώην καπνιστές και 75% δεν είχαν καπνίσει ποτέ. Τα χαρακτηριστικά της νόσου ήταν 94% μεταστατική νόσος, 96% ιστολογία αδενοκαρκινώματος και 13% χωρίς καμία προηγούμενη συστηματική θεραπεία για μεταστατική νόσο.

Στη Μελέτη 1001, οι ασθενείς απαιτούνταν να έχουν ROS1-θετικό προχωρημένο NSCLC πριν από την ένταξη στην κλινική μελέτη. Για τους περισσότερους ασθενείς, ο ROS1-θετικός NSCLC ταυτοποιήθηκε με χρήση της δοκιμασίας FISH. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 22,4 μήνες (95% CI: 15,0, 35,9). Υπήρξαν 6 πλήρεις ανταποκρίσεις και 32 μερικές ανταποκρίσεις για ORR 72% (95% CI: 58%, 83%). Η διάμεση DoR ήταν 24,7 μήνες κατά την στιγμή της ανάλυσης (95% CI: 15,2, 45,3). Πενήντα τοις εκατό των αντικειμενικών ανταποκρίσεων του όγκου επιτεύχθηκαν κατά τη διάρκεια των πρώτων 8 εβδομάδων θεραπείας. Η διάμεση PFS κατά το χρόνο διακοπής της συλλογής δεδομένων ήταν 19,3 μήνες (95% CI: 15,2, 39,1). Η διάμεση OS κατά το χρόνο διακοπής της συλλογής δεδομένων ήταν 51,4 μήνες (95% CI: 29,3, NR).

Στον Πίνακα 12 παρουσιάζονται τα δεδομένα αποτελεσματικότητας από ασθενείς με ROS1-θετικό προχωρημένο NSCLC της Μελέτης 1001.

Πίνακας 12. Στοιχεία αποτελεσματικότητας σχετικά με τον ROS1-θετικό προχωρημένο NSCLC από τη Μελέτη 1001

Παράμετρος αποτελεσματικότητας	Μελέτη 1001 N=53 ^a
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης [% (95% CI)]	72 (58, 83)
Χρόνος μέχρι την ανταπόκριση του όγκου [διάμεσος χρόνος (εύρος)] σε εβδομάδες	8 (4, 104)
Διάρκεια ανταπόκρισης ^β [διάμεσος χρόνος (95% CI)] σε μήνες	24,7 (15,2, 45,3)
Ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση ^β [διάμεσος χρόνος (95% CI)] σε μήνες	19,3 (15,2, 39,1)
OS ^β [διάμεσος χρόνος (95% CI)] σε μήνες	51,4 (29,3, NR)

Συντομογραφίες: CI=Διάστημα εμπιστοσύνης, N/n=αριθμός ασθενών, NR=δεν επιτεύχθηκε, OS=Συνολική επιβίωση.

Η OS βασίζεται σε διάμεση παρακολούθηση 63 μηνών περίπου.

α. Σύμφωνα με την καταληκτική ημερομηνία δεδομένων 30 Ιουνίου 2018.

β. Υπολογισμένη με τη χρήση της μεθόδου Kaplan-Meier.

Ιστολογία μη-αδενοκαρκινώματος

Είκοσι ένας ασθενείς με πρωτοθεραπευόμενο και 12 ασθενείς με ALK-θετικό προχωρημένο NSCLC με ιστολογία μη-αδενοκαρκινώματος, που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, εισήχθησαν στις τυχαιοποιημένες Μελέτες 1014 και 1007, αντίστοιχα. Οι υποομάδες σε αυτές τις μελέτες ήταν πολύ μικρές ώστε να ληφθούν αξιόπιστα συμπεράσματα. Αξίζει να σημειωθεί ότι δεν τυχαιοποιήθηκε στην ομάδα του crizotinib στη Μελέτη 1007 κανένας ασθενής με ιστολογία SCC και κανένας ασθενής με SCC δεν εντάχθηκε στη Μελέτη 1014 επειδή ως σχήμα σύγκρισης χρησιμοποιήθηκε σχήμα βασισμένο στην πεμετρεξέδη.

Από τη μελέτη 1005 υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες από 45 αξιολογήσιμους για την ανταπόκριση ασθενείς με NSCLC τύπου μη-αδενοκαρκινώματος (συμπεριλαμβανομένων 22 ασθενών με SCC), που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία. Μερικές ανταποκρίσεις παρατηρήθηκαν σε 20 από τους 45 ασθενείς με NSCLC τύπου μη αδενοκαρκινώματος για ORR 44%, και 9 από τους 22 ασθενείς με SCC NSCLC για ORR 41%, αμφότερα εκ των οποίων ήταν μικρότερα του ORR που αναφέρθηκε στη Μελέτη 1005 (54%) για όλους τους ασθενείς.

Επαναθεραπεία με crizotinib

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα κατά την επαναθεραπεία με crizotinib ασθενών που έλαβαν crizotinib σε προηγούμενες γραμμές θεραπειών.

Ηλικιωμένοι

Από τους 171 ασθενείς με ALK-θετικό NSCLC που έλαβαν θεραπεία με crizotinib στην τυχαιοποιημένη Μελέτη 1014 Φάσης 3, οι 22 (13%) ήταν 65 ετών ή μεγαλύτεροι και από τους 109 ασθενείς με ALK-θετικό που έλαβαν θεραπεία με crizotinib και διασταυρώθηκαν από το σκέλος της χημειοθεραπείας, οι 26 (24%) ήταν 65 ετών και άνω. Από τους 172 ασθενείς με ALK-θετικό που έλαβαν θεραπεία με crizotinib στην τυχαιοποιημένη Μελέτη 1007 Φάσης 3, οι 27 (16%) ήταν ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι. Από τους 154 και τους 1.063 ασθενείς με ALK-θετικό NSCLC στις μελέτες ενός σκέλους 1001 και 1005, οι 22 (14%) και οι 173 (16%) ήταν ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι, αντίστοιχα. Σε ασθενείς με ALK-θετικό NSCLC, η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν γενικά παρόμοια για τους ασθενείς ηλικίας < 65 ετών και τους ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών με εξαίρεση το οίδημα και τη δυσκοιλιότητα, τα οποία αναφέρθηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα (≥ 15% διαφορά) στη Μελέτη 1014 μεταξύ των ασθενών ηλικίας ≥ 65 ετών που έλαβαν θεραπεία με crizotinib. Κανένας ασθενής στο σκέλος του crizotinib στις τυχαιοποιημένες Μελέτες 1007 και 1014 Φάσης 3, και στη Μελέτη 1005 ενός σκέλους δεν ήταν ηλικίας > 85 ετών. Υπήρξε ένας ALK-θετικός ασθενής ηλικίας > 85 ετών από τους 154 ασθενείς στη Μελέτη 1001 μονού σκέλους (βλ. επίσης παραγράφους 4.2 και 5.2). Από τους 53 ασθενείς με ROS1-θετικό NSCLC στη Μελέτη 1001 μονού

σκέλους, 15 (28%) ήταν 65 ετών και άνω. Δεν υπήρξε κανένας ROS1-θετικός ασθενής ηλικίας > 85 ετών στη Μελέτη 1001.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του crizotinib έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό, συστηματικό ALK-θετικό ALCL ηλικίας από 3 έως < 18 ετών ή με μη χειρουργήσιμο, υποτροπιάζοντα ή ανθεκτικό ALK-θετικό IMT ηλικίας από 2 έως < 18 ετών (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). Δεν υπάρχουν δεδομένα ασφαλείας ή αποτελεσματικότητας για τη θεραπεία με crizotinib σε παιδιατρικούς ασθενείς με ALK-θετικό ALCL ηλικίας μικρότερης των 3 ετών ή παιδιατρικούς ασθενείς με ALK-θετικό IMT ηλικίας μικρότερης των 2 ετών. Πριν από τη συνταγογράφηση crizotinib, οι παιδιατρικοί ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται ως προς την ικανότητά τους να καταπίνουν τα καψάκια ολόκληρα. Οι παιδιατρικοί ασθενείς (ηλικίας ≥ 6 έως < 18 ετών) που είναι ικανοί να καταπιούν τα καψάκια crizotinib ολόκληρα μπορούν να λάβουν θεραπεία με crizotinib.

Παιδιατρικοί ασθενείς με ALK-θετικό ALCL (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2)

Η χρήση της μονοθεραπείας με crizotinib στη θεραπεία των παιδιατρικών ασθενών με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό, συστηματικό ALK-θετικό ALCL διερευνήθηκε στη Μελέτη 0912 (n=22). Όλοι οι ασθενείς που εντάχθηκαν είχαν λάβει προηγούμενη συστηματική θεραπεία για τη νόσο τους: 14 είχαν λάβει 1 προηγούμενη γραμμική συστηματικής θεραπείας, 6 είχαν λάβει 2 προηγούμενες γραμμές συστηματικής θεραπείας και 2 είχαν λάβει περισσότερες από 2 προηγούμενες γραμμές συστηματικής θεραπείας. Από τους 22 ασθενείς που εντάχθηκαν στη Μελέτη 0912, 2 είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη μεταμόσχευση μυελού των οστών. Δεν υπάρχουν αυτή τη στιγμή διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σχετικά με τους παιδιατρικούς ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (HSCT) μετά τη θεραπεία με crizotinib. Οι ασθενείς με κύριους ή μεταστατικούς όγκους του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Οι 22 ασθενείς που εντάχθηκαν στη Μελέτη 0912 έλαβαν μια δόση έναρξης crizotinib 280 mg/m² (16 ασθενείς) ή 165 mg/m² (6 ασθενείς) δύο φορές ημερησίως. Στα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας από τη Μελέτη 0912 συγκαταλέγονταν τα ORR, TTR και DoR ανά ανεξάρτητο έλεγχο. Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 5,5 μήνες.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά ήταν 23% θηλυκά, διάμεση ηλικία 11 ετών, 50% λευκής φυλής και 9% ασιατικής φυλής. Η αρχική κατάσταση λειτουργικότητας όπως μετρήθηκε με βάση την κλίμακα βαθμολόγησης Lansky Play Score (ασθενείς ≤ 16 ετών) ή την κλίμακα βαθμολόγησης Karnofsky Performance Score (ασθενείς > 16 ετών) ήταν 100 (50% των ασθενών) ή 90 (27% των ασθενών). Η ένταξη ασθενών ανά ηλικίες ήταν 4 ασθενείς ηλικίας 3 έως < 6 ετών, 11 ασθενείς ηλικίας 6 έως < 12 ετών και 7 ασθενείς ηλικίας 12 έως < 18 ετών. Κανένας ασθενής ηλικίας μικρότερης των 3 ετών δεν εντάχθηκε στη μελέτη.

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας, όπως αξιολογήθηκαν από ανεξάρτητο έλεγχο, παρατίθενται στον Πίνακα 13.

Πίνακας 13. Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για τον συστηματικό ALK-θετικό ALCL από τη Μελέτη 0912

Παράμετρος αποτελεσματικότητας ^a	N=22 ^b
ORR, [% (95% CI)] ^c	86 (67, 95)
Πλήρης ανταπόκριση, n (%)	17 (77)
Μερική ανταπόκριση, n (%)	2 (9)
TTR ^d	
Διάμεσοι (εύρος) μήνες	0,9 (0,8, 2,1)
DoR ^{d,e}	
Διάμεσοι (εύρος) μήνες	3,6 (0,0, 15,0)

Συντομογραφίες: CI=διάστημα εμπιστοσύνης, DoR=διάρκεια ανταπόκρισης, N/n=αριθμός ασθενών, ORR=ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης, TTR=χρόνος έως

Παράμετρος αποτελεσματικότητας ^α	N=22 ^β
---	-------------------

την ανταπόκριση του όγκου.

α. Όπως αξιολογήθηκε από ανεξάρτητη επιτροπή ελέγχου με τη χρήση των κριτηρίων ανταπόκρισης Ταξινόμησης Lugano.

β. Με καταληκτική ημερομηνία δεδομένων 19 Ιαν. 2018.

γ. 95% CI με βάση τη μέθοδο βαθμολόγησης Wilson.

δ. Εκτιμήθηκε με τη χρήση περιγραφικής στατιστικής ανάλυσης.

ε. Δέκα από τους 19 (53%) ασθενείς προχώρησαν σε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, μετά την εμφάνιση αντικειμενικής ανταπόκρισης. Η τιμή DoR για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση είχε περικοπεί κατά τον χρόνο της τελευταίας αξιολόγησης του όγκου τους, πριν από τη μεταμόσχευση.

Παιδιατρικοί ασθενείς με ALK-θετικό IMT (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2)

Η χρήση της μονοθεραπείας με crizotinib στη θεραπεία των παιδιατρικών ασθενών με μη χειρουργήσιμο, υποτροπιάζοντα ή ανθεκτικό, συστηματικό ALK-θετικό IMT διερευνήθηκε στη Μελέτη 0912 (n=14). Οι περισσότεροι ασθενείς (12 από τους 14) που εντάχθηκαν είχαν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση (8 ασθενείς) ή προηγούμενη συστηματική θεραπεία (7 ασθενείς: 5 είχαν λάβει 1 προηγούμενη γραμμική συστηματικής θεραπείας, 1 είχε λάβει 2 προηγούμενες γραμμές συστηματικής θεραπείας και 1 είχε λάβει περισσότερες από 2 προηγούμενες γραμμές συστηματικής θεραπείας) για τη νόσο του. Οι ασθενείς με κύριους ή μεταστατικούς όγκους του ΚΝΣ αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Οι 14 ασθενείς που εντάχθηκαν στη Μελέτη 0912 έλαβαν μια δόση έναρξης crizotinib 280 mg/m² (12 ασθενείς), 165 mg/m² (1 ασθενής) ή 100 mg/m² (1 ασθενής) δύο φορές ημερησίως. Στα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας για τη Μελέτη 0912 συγκαταλέγονταν τα ORR, TTR και DoR ανά ανεξάρτητο έλεγχο. Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 17,6 μήνες.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά ήταν 64% θηλυκά, διάμεση ηλικία 6,5 ετών, 71% λευκής φυλής. Η αρχική κατάσταση λειτουργικότητας όπως μετρήθηκε με βάση την κλίμακα βαθμολόγησης Lansky Play Score (ασθενείς ≤ 16 ετών) ή την κλίμακα βαθμολόγησης Karnofsky Performance Score (ασθενείς > 16 ετών) ήταν 100 (71% των ασθενών) ή 90 (14% των ασθενών) ή 80 (14% των ασθενών). Η ένταξη ασθενών ανά ηλικίες ήταν 4 ασθενείς ηλικίας 2 έως < 6 ετών, 8 ασθενείς ηλικίας 6 έως < 12 ετών και 2 ασθενείς ηλικίας 12 έως < 18 ετών. Κανένας ασθενής ηλικίας μικρότερης των 2 ετών δεν εντάχθηκε στη μελέτη.

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας, όπως αξιολογήθηκαν από ανεξάρτητο έλεγχο, παρατίθενται στον Πίνακα 14.

Πίνακας 14. Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για τον ALK-θετικό IMT από τη Μελέτη 0912

Παράμετροι αποτελεσματικότητας ^α	N=14 ^β
ORR, [% (95% CI)] ^γ	86 (60, 96)
Πλήρης ανταπόκριση, n (%)	5 (36)
Μερική ανταπόκριση, n (%)	7 (50)
TTR ^δ	
Διάμεσοι (εύρος) μήνες	1,0 (0,8, 4,6)
DoR ^{δ,ε}	
Διάμεσοι (εύρος) μήνες	14,8 (2,8, 48,9)

Συντομογραφίες: CI=διάστημα εμπιστοσύνης, DoR=διάρκεια ανταπόκρισης, N/n=αριθμός ασθενών, ORR=ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης, TTR=χρόνος έως την ανταπόκριση του όγκου.

α. Όπως αξιολογήθηκε από Ανεξάρτητη Επιτροπή Ελέγχου.

β. Με καταληκτική ημερομηνία δεδομένων 19 Ιαν. 2018.

γ. 95% CI με βάση τη μέθοδο βαθμολόγησης Wilson.

δ. Εκτιμήθηκε με τη χρήση περιγραφικής στατιστικής ανάλυσης.

ε. Κανένας από τους 12 ασθενείς με αντικειμενική ανταπόκριση του όγκου δεν είχε συνακόλουθη εξέλιξη της νόσου και η DoR τους είχε περικοπεί κατά τον χρόνο της τελευταίας αξιολόγησης του όγκου.

Παιδιατρικοί ασθενείς με ALK-θετικό ή ROS1-θετικό NSCLC

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το XALKORI σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στον NSCLC (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

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

Ένα γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά μείωσε την AUC_{inf} και τη C_{max} του crizotinib κατά περίπου 14% όταν χορηγήθηκε εφάπαξ δόση 250 mg σε υγιείς εθελοντές. Το crizotinib μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατανομή

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

Βιομετασχηματισμός

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

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

In vitro μελέτες έδειξαν ότι το crizotinib είναι ασθενής αναστολέας των UGT1A1 και UGT2B7 (βλ. παράγραφο 4.5). Ωστόσο, *in vitro* μελέτες έδειξαν ότι είναι απίθανο να προκληθούν κλινικές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων ως αποτέλεσμα της μεσολαβούμενης από το crizotinib αναστολής του μεταβολισμού των φαρμακευτικών προϊόντων που αποτελούν υποστρώματα των UGT1A4, UGT1A6 ή UGT1A9.

In vitro μελέτες σε ανθρώπινα ηπατοκύτταρα έδειξαν ότι οι κλινικές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων είναι απίθανο να προκληθούν ως αποτέλεσμα της μεσολαβούμενης από το crizotinib επαγωγής του μεταβολισμού των φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία είναι υποστρώματα για το CYP1A2.

Αποβολή

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

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

Συγχορήγηση με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα των μεταφορέων

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

Το crizotinib είναι αναστολέας των μεταφορέων OCT1 και OCT2 *in vitro*. Συνεπώς, το crizotinib ενδέχεται να έχει τη δυνατότητα να αυξάνει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων που αποτελούν υποστρώματα του OCT1 ή του OCT2 (βλ. παράγραφο 4.5).

In vitro και σε κλινικώς σημαντικές συγκεντρώσεις, το crizotinib δεν ανέστειλε το πολυπεπτίδιο μεταφοράς οργανικών ανιόντων των ανθρώπινων μεταφορικών πρωτεϊνών ηπατικής πρόσληψης, (OATP)1B1 ή OATP1B3, ούτε τον μεταφορέα οργανικών ανιόντων των μεταφορικών πρωτεϊνών νεφρικής πρόσληψης, (OAT)1 ή OAT3. Συνεπώς, δεν υπάρχει πιθανότητα να προκληθούν κλινικές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα ως αποτέλεσμα της μεσολαβούμενης από το crizotinib αναστολής της ηπατικής ή νεφρικής πρόσληψης των φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα αυτών των μεταφορέων.

Επίδραση σε άλλες μεταφορικές πρωτεΐνες

In vitro, το crizotinib δεν αναστέλλει την BSEP σε κλινικώς σχετικές συγκεντρώσεις.

Φαρμακοκινητική σε ειδικές ομάδες ασθενών

Ηπατική δυσλειτουργία

Το crizotinib μεταβολίζεται σε μεγάλο βαθμό στο ήπαρ. Ασθενείς με ήπια (είτε AST > ULN και ολική χολερυθρίνη ≤ ULN είτε οποιαδήποτε τιμή AST και ολική χολερυθρίνη > ULN αλλά ≤ 1,5 × ULN), μέτρια (οποιαδήποτε τιμή AST και ολική χολερυθρίνη > 1,5 × ULN και ≤ 3 × ULN) ή σοβαρή (οποιαδήποτε τιμή AST και ολική χολερυθρίνη > 3 × ULN) ηπατική δυσλειτουργία ή φυσιολογική (AST και ολική χολερυθρίνη ≤ ULN) ηπατική λειτουργία, οι οποίοι αποτελούσαν αντιστοιχισμένους μάρτυρες για ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, εγγράφηκαν σε μια ανοικτή, μη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη (Μελέτη 1012), με βάση την NCI ταξινόμηση.

Μετά από χορήγηση crizotinib 250 mg δύο φορές ημερησίως, οι ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (N=10) παρουσίασαν παρόμοια συστηματική έκθεση στο crizotinib σε σταθερή κατάσταση σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (N=8), με γεωμετρικές μέσες αναλογίες για την περιοχή κάτω από την καμπύλη της συγκέντρωσης στο πλάσμα-χρόνος ως ημερήσια έκθεση σε σταθερή κατάσταση, (AUC_{ημερήσια}) και C_{max} 91,1% και 91,2%, αντίστοιχα. Δε συνιστάται καμία προσαρμογή της δόσης έναρξης για τους ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία.

Μετά από χορήγηση crizotinib με δοσολογία 200 mg δύο φορές ημερησίως, οι ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (N=8) παρουσίασαν υψηλότερη συστηματική έκθεση στο crizotinib σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (N=9) στο ίδιο επίπεδο δόσης, με γεωμετρικές μέσες αναλογίες για AUC_{ημερήσια} και C_{max} 150% και 144%, αντίστοιχα. Ωστόσο, η συστηματική έκθεση στο crizotinib σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία σε δόση 200 mg δύο φορές ημερησίως ήταν συγκρίσιμη με αυτήν που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία σε δόση 250 mg δύο φορές ημερησίως, με γεωμετρικές μέσες αναλογίες για AUC_{ημερήσια} και C_{max} 114% και 109%, αντίστοιχα.

Οι παράμετροι συστηματικής έκθεσης στο crizotinib, AUC_{ημερήσια} και C_{max} σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (N=6) που λάμβαναν δόση crizotinib 250 mg μία φορά ημερησίως ήταν

περίπου 64,7% και 72,6%, αντίστοιχα, αυτών που είχαν ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία και λάμβαναν δόση 250 mg δύο φορές ημερησίως.

Συνιστάται η προσαρμογή της δόσης του crizotinib κατά τη χορήγηση crizotinib σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Νεφρική δυσλειτουργία

Ασθενείς με ήπια ($60 \leq \text{CL}_{\text{cr}} < 90$ mL/λεπτό) και μέτρια ($30 \leq \text{CL}_{\text{cr}} < 60$ mL/λεπτό) νεφρική δυσλειτουργία συμμετείχαν στις Μελέτες μονού σκέλους 1001 και 1005. Αξιολογήθηκε η επίδραση της νεφρικής λειτουργίας, όπως αυτή μετρήθηκε με βάση την αρχική CL_{cr} , πάνω στις παρατηρούμενες κατώτατες συγκεντρώσεις του crizotinib σε σταθερή κατάσταση ($C_{\text{trough, ss}}$). Στη Μελέτη 1001, ο προσαρμοσμένος γεωμετρικός μέσος της $C_{\text{trough, ss}}$ στο πλάσμα σε ασθενείς με ήπια ($N=35$) και μέτρια ($N=8$) νεφρική δυσλειτουργία ήταν κατά 5,1% και 11%, αντίστοιχα, υψηλότερος απ' ό,τι στους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Στη Μελέτη 1005, ο προσαρμοσμένος γεωμετρικός μέσος της $C_{\text{trough, ss}}$ του crizotinib σε ομάδες ασθενών με ήπια ($N=191$) και μέτρια ($N=65$) νεφρική δυσλειτουργία ήταν κατά 9,1% και 15%, αντίστοιχα, υψηλότερος απ' ό,τι στους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Επιπρόσθετα, η πληθυσμιακή ανάλυση φαρμακοκινητικής με χρήση δεδομένων από τις Μελέτες 1001, 1005 και 1007 έδειξε ότι η CL_{cr} δεν έχει κλινικώς σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του crizotinib. Λόγω της μικρής έκτασης των αυξήσεων της έκθεσης στο crizotinib (5%-15%), δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης έναρξης στους ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

Μετά από εφάπαξ δόση 250 mg σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ($\text{CL}_{\text{cr}} < 30$ mL/λεπτό), όπου δεν απαιτείται περιτοναιοδιύλιση ή αιμοκάθαρση, η C_{max} και η AUC_{inf} του crizotinib αυξήθηκαν κατά 79% και 34%, αντίστοιχα, συγκριτικά με τις τιμές εκείνες σε φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Κατά τη χορήγηση του crizotinib σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, όπου δεν απαιτείται περιτοναιοδιύλιση ή αιμοκάθαρση, συστήνεται προσαρμογή της δόσης του crizotinib (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός για καρκινοπαθείς ασθενείς

Με δοσολογικό σχήμα 280 mg/m^2 δύο φορές ημερησίως (περίπου 2 φορές τη συνιστώμενη δόση ενηλίκου), η παρατηρούμενη συγκέντρωση crizotinib πριν από τη δόση (C_{trough}) σε σταθερή κατάσταση είναι παρόμοια, ανεξάρτητα από τα τεταρτημόρια σωματικού βάρους. Η παρατηρούμενη μέση τιμή C_{trough} σε σταθερή κατάσταση στους παιδιατρικούς ασθενείς στα 280 mg/m^2 δύο φορές ημερησίως είναι 482 ng/mL , ενώ η παρατηρούμενη μέση τιμή C_{trough} σε σταθερή κατάσταση σε ενήλικες καρκινοπαθείς ασθενείς στα 250 mg δύο φορές ημερησίως σε διάφορες κλινικές μελέτες είχαν εύρος από 263 έως 316 ng/mL .

Ηλικία

Με βάση την πληθυσμιακή ανάλυση φαρμακοκινητικής με χρήση δεδομένων από τις Μελέτες 1001, 1005 και 1007, η ηλικία δεν έχει καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική του crizotinib (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1).

Σωματικό βάρος και φύλο

Με βάση την πληθυσμιακή ανάλυση φαρμακοκινητικής με χρήση δεδομένων από τις Μελέτες 1001, 1005 και 1007, το σωματικό βάρος και το φύλο δεν έχουν κλινικώς σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του crizotinib.

Εθνικότητα

Με βάση την πληθυσμιακή ανάλυση φαρμακοκινητικής με χρήση δεδομένων από τις Μελέτες 1001, 1005 και 1007, η προβλεπόμενη περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης στο πλάσμα-χρόνου σε σταθερή κατάσταση (AUC_{ss}) (95% CI) ήταν 23%-37% υψηλότερη στους Ασιάτες ασθενείς ($N=523$) σε σύγκριση με τους μη-Ασιάτες ($N=691$).

Σε μελέτες σε ασθενείς με ALK-θετικό προχωρημένο NSCLC ($N=1.669$), οι ακόλουθες ανεπιθύμητες αντιδράσεις αναφέρθηκαν με απόλυτη διαφορά $\geq 10\%$ σε Ασιάτες ασθενείς ($N=753$) από ότι σε μη-

Ασιάτες ασθενείς (N=916): αυξημένες τρανσαμινάσες, μειωμένη όρεξη, ουδετεροπενία και λευκοπενία. Δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου με απόλυτη διαφορά $\geq 15\%$.

Γηριατρική

Είναι διαθέσιμα περιορισμένα δεδομένα σε αυτή την υποομάδα ασθενών (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1). Με βάση την πληθυσμιακή ανάλυση φαρμακοκινητικής με χρήση δεδομένων από τις Μελέτες 1001, 1005 και 1007, η ηλικία δεν έχει καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική του crizotinib.

Ηλεκτροφυσιολογία της καρδιάς

Η δυνατότητα του crizotinib να παρατείνει το διάστημα QT αξιολογήθηκε σε ασθενείς με είτε ALK-θετικό είτε ROS1-θετικό NSCLC που έλαβαν crizotinib 250 mg δύο φορές την ημέρα. Διαδοχικά ΗΚΓ εις τριπλούν συλλέχθηκαν μετά από εφάπαξ δόση και σε σταθερή κατάσταση για την εκτίμηση της επίδρασης του crizotinib στα διαστήματα QT. Τριάντα τέσσερις από τους 1.619 ασθενείς (2,1%) με τουλάχιστον 1 ΗΚΓ αξιολόγηση μετά την αρχική βρέθηκαν να έχουν διάστημα QTcF ≥ 500 msec και 79 από τους 1.585 ασθενείς (5,0%) με μια αρχική ΗΚΓ αξιολόγηση και τουλάχιστον 1 ΗΚΓ αξιολόγηση μετά την αρχική παρουσίασαν αύξηση από το αρχικό QTcF ≥ 60 msec, η οποία διαπιστώθηκε με αυτοματοποιημένη εκτίμηση του ΗΚΓ που έγινε με τη βοήθεια μηχανημάτων (βλ. παράγραφο 4.4).

Μία υπομελέτη ΗΚΓ όπου χρησιμοποιήθηκαν τυφλοποιημένες μη αυτόματες μετρήσεις ΗΚΓ διεξήχθη σε 52 ασθενείς με ALK-θετικό NSCLC που έλαβαν crizotinib 250 mg δύο φορές την ημέρα. Έντεκα (21%) ασθενείς παρουσίασαν αύξηση από την αρχική τιμή για το διάστημα QTcF ≥ 30 έως < 60 msec και 1 ασθενής (2%) παρουσίασε αύξηση από την αρχική τιμή για το διάστημα QTcF ≥ 60 msec. Κανένας ασθενής δεν παρουσίασε μέγιστη τιμή για το διάστημα QTcF ≥ 480 msec. Η κεντρική ανάλυση τάσεων έδειξε ότι όλα τα ανώτερα όρια του διαστήματος εμπιστοσύνης (CI) 90% για τη μέση μεταβολή LS από την αρχική τιμή για το διάστημα QTcF σε όλα τα χρονικά σημεία της Ημέρας 1 του Κύκλου 2, ήταν < 20 msec. Μία φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική ανάλυση έδειξε την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ της συγκέντρωσης του crizotinib στο πλάσμα και του διαστήματος QTc. Επιπρόσθετα, μία μείωση στον καρδιακό ρυθμό βρέθηκε ότι συσχετίζεται με την αύξηση της συγκέντρωσης του crizotinib στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.4), με μέγιστη μέση μείωση 17,8 παλμών ανά λεπτό (bpm) μετά από 8 ώρες, την Ημέρα 1 του Κύκλου 2.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μελέτες τοξικότητας, επαναλαμβανόμενων δόσεων διάρκειας μέχρι και 3 μήνες σε αρουραίους και σκύλους, οι κύριες επιδράσεις στα όργανα στόχους σχετίζονταν με το γαστρεντερικό (έμετος, κοπρανώδεις μεταβολές, συμφόρηση), αιμοποιητικό (υποκυτταροβρίθεια του μυελού των οστών), καρδιαγγειακό (μικτός αποκλειστής διαύλων ιόντων, μειωμένος καρδιακός ρυθμός και πίεση αίματος, αυξημένα διαστήματα LVEDP, QRS και PR και μειωμένη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου) ή αναπαραγωγικό σύστημα (εκφύλιση των σπερματοκυττάρων των όρχεων στο στάδιο της παχυταινίας, μονοκυτταρική νέκρωση των ωοθυλακίων). Τα επίπεδα στα οποία δεν παρατηρείται καμία δυσμενής επίδραση (NOAEL-No Observed Adverse Effect Levels) για τα ευρήματα αυτά ήταν είτε υποθεραπευτικά ή 2,6 φορές υψηλότερα από την κλινική έκθεση του ανθρώπου βάσει της AUC. Άλλα ευρήματα περιλάμβαναν μία επίδραση στο ήπαρ (αύξηση των τρανσαμινασών του ήπατος) και στη λειτουργία του αμφιβληστροειδούς και πιθανότητα φωσφολιπίδωσης σε πολλαπλά όργανα χωρίς συνακόλουθες τοξικότητες.

Το crizotinib δεν ήταν μεταλλαξιογόνο *in vitro* στο βακτηριακό έλεγχο αντίστροφης μεταλλαγής (δοκιμασία κατά Ames). Το crizotinib ήταν ανευπλοειδογόνο σε μία *in vitro* δοκιμή μικροπυρήνων σε κύτταρα από ωοθήκη του θηλαστικού κινέζικου κρικητού και σε μία *in vitro* δοκιμασία χρωμοσωμικών παρεκκλίσεων σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα. Στα ανθρώπινα λεμφοκύτταρα βρέθηκαν μικρές αυξήσεις των δομικών χρωμοσωμικών παρεκκλίσεων σε κυτταροτοξικές συγκεντρώσεις. Το NOAEL για ανευπλοειδία ήταν περίπου 1,8 φορές υψηλότερο από την κλινική έκθεση του ανθρώπου βάσει της AUC.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες καρκινογένεσης με το crizotinib.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες με το crizotinib σε ζώα για την εκτίμηση της επίδρασης στη γονιμότητα. Ωστόσο, σύμφωνα με τα ευρήματα μελετών τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους, το crizotinib θεωρείται ότι έχει τη δυνατότητα να επηρεάσει την αναπαραγωγική λειτουργία και τη γονιμότητα στον άνθρωπο. Τα ευρήματα που παρατηρήθηκαν στο ανδρικό αναπαραγωγικό σύστημα περιλάμβαναν εκφύλιση των σπερματοκυττάρων των όρχεων στο στάδιο της παχυταινίας σε αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκαν ≥ 50 mg/kg/ημέρα για 28 ημέρες (περίπου 1,1 φορές υψηλότερα από την κλινική έκθεση του ανθρώπου βάσει της AUC). Τα ευρήματα που παρατηρήθηκαν στο γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα περιλάμβαναν μονοκυτταρική νέκρωση των ωοθυλακίων των αρουραίων στους οποίους χορηγήθηκαν 500 mg/kg ημερησίως για 3 ημέρες.

Το crizotinib δε βρέθηκε να είναι τερατογόνο σε εγκύους αρουραίους ή κουνέλια. Σε αρουραίους, η απώλεια μετά την εμφύτευση αυξήθηκε σε δόσεις ≥ 50 mg/kg/ημέρα (περίπου 0,4 φορές της AUC στη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση) και τα μειωμένα σωματικά βάρη των εμβρύων θεωρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε αρουραίους και κουνέλια στα 200 και 60 mg/kg/ημέρα, αντίστοιχα (περίπου 1,2 φορές υψηλότερα από την κλινική έκθεση του ανθρώπου βάσει της AUC).

Παρατηρήθηκε μειωμένος σχηματισμός οστού στα αναπτυσσόμενα μακριά οστά ανώριμων αρουραίων κατά τη χορήγηση 150 mg/kg /ημέρα μετά από εφάπαξ ημερήσια χορήγηση για 28 ημέρες (περίπου 3,3 φορές της κλινικής έκθεσης για τον άνθρωπο βάσει της AUC). Άλλες τοξικότητες που παρουσιάζουν ενδιαφέρον σε παιδιατρικούς ασθενείς δεν έχουν εκτιμηθεί σε νεαρά ζώα.

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου

Κολλοειδές άνυδρο οξείδιο του πυριτίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Άνυδρο όξινο φωσφορικό ασβέστιο

Άμυλο καρβοξυμεθυλωμένο νατρίουχο (Τύπου Α)

Μαγνήσιο στεατικό

Περίβλημα καψακίου

Ζελατίνη

Διοξείδιο τιτανίου (E171)

Οξείδιο σιδήρου ερυθρό (E172)

Μελάνι εκτύπωσης

Κόμμεα λάκκας

Προπυλενογλυκόλη

Υδροξείδιο καλίου

Μαύρο οξείδιο σιδήρου (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

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

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

Κάθε κουτί περιέχει 60 σκληρά καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

XALKORI 200 mg σκληρά καψάκια
EU/1/12/793/001
EU/1/12/793/002

XALKORI 250 mg σκληρά καψάκια
EU/1/12/793/003
EU/1/12/793/004

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 23 Οκτωβρίου 2012
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: -16 Ιουλίου 2021

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

10/2022

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.