1. NOME DO MEDICAMENTO

XALKORI 200 mg cápsulas
XALKORI 250 mg cápsulas

XALKORI 20 mg granulado em cápsulas para abrir
XALKORI 50 mg granulado em cápsulas para abrir
XALKORI 150 mg granulado em cápsulas para abrir

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

XALKORI 200 mg cápsulas
Cada cápsula contém 200 mg de crizotinib.

XALKORI 250 mg cápsulas
Cada cápsula contém 250 mg de crizotinib.

XALKORI 20 mg granulado em cápsulas para abrir
Cada cápsula contém 20 mg de crizotinib.

Excipiente com efeito conhecido
Cada cápsula para abrir contém 6 mg de sacarose.

XALKORI 50 mg granulado em cápsulas para abrir
Cada cápsula contém 50 mg de crizotinib.

Excipiente com efeito conhecido
Cada cápsula para abrir contém 14 mg de sacarose.

XALKORI 150 mg granulado em cápsulas para abrir
Cada cápsula contém 150 mg de crizotinib.

Excipiente com efeito conhecido
Cada cápsula para abrir contém 43 mg de sacarose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula

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

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

Granulado em cápsulas para abrir

O granulado é branco a esbranquiçado fornecido dentro de uma cápsula opaca.

XALKORI 20 mg granulado em cápsulas para abrir
Cabeça azul-clara com “Pfizer” impresso com tinta preta e um corpo branco com “CRZ 20” impresso com tinta preta.

XALKORI 50 mg granulado em cápsulas para abrir
Cabeça cinzenta com "Pfizer" impresso com tinta preta e um corpo cinzento-claro com "CRZ 50" impresso com tinta preta.

XALKORI 150 mg granulado em cápsulas para abrir
Cabeça azul-clara com "Pfizer" impresso com tinta preta e um corpo azul-claro com "CRZ 150" impresso com tinta preta.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

XALKORI em monoterapia está indicado para:

- o tratamento de primeira linha de adultos com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) avançado com cinase do linfoma anaplásico (ALK)-positivo;
- o tratamento de adultos com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) avançado com cinase do linfoma anaplásico (ALK)-positivo previamente tratados;
- o tratamento de adultos com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) avançado com ROS1-positivo;
- o tratamento de doentes pediátricos (≥ 1 a < 18 anos de idade) com linfoma anaplásico de grandes células (LAGC) com cinase do linfoma anaplásico (ALK)-positivo sistémico recidivante ou refratário;
- o tratamento de doentes pediátricos (≥ 1 a < 18 anos de idade) com tumor miofibroblástico inflamatório (TMI) irressecável com cinase do linfoma anaplásico (ALK)-positivo recidivante ou refratário.

4.2 Posologia e modo de administração

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

Teste de ALK e ROS1

É necessário um teste de ALK ou de ROS1 preciso e validado para a seleção de doentes para o tratamento com XALKORI (ver secção 5.1 para informações relativas aos testes utilizados nos estudos clínicos).

A caracterização do estado de CPNPC ALK-positivo, CPNPC ROS1-positivo, LAGC ALK-positivo ou TMI ALK-positivo deve ser estabelecida antes do início da terapêutica com crizotinib. A avaliação deve ser efetuada por laboratórios com competência demonstrada na tecnologia específica a ser utilizada (ver secção 4.4).

Posologia

Doentes adultos com CPNPC avançado ALK-positivo ou ROS1-positivo
O regime posológico recomendado de crizotinib é 250 mg duas vezes por dia (500 mg por dia) tomados continuamente.

Doentes pediátricos com LAGC ALK-positivo ou TMI ALK-positivo
O regime posológico inicial recomendado de crizotinib em doentes pediátricos é baseado na área de superfície corporal (ASC). A dose recomendada de crizotinib para doentes pediátricos com LAGC ou

TMI é de 280 mg/m^2 por via oral, duas vezes por dia até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

As doses recomendadas para doentes pediátricos com ASC ≥ 1,34 m^2 são fornecidas na Tabela 1. Se necessário, obter a dose pretendida através da associação de cápsulas de crizotinib de diferentes concentrações.

Tabela 1. Doentes pediátricos com área de superfície corporal (ASC) ≥ 1,34 m^2: dose inicial recomendada de cápsulas de crizotinib*

Área de superfície corporal (ASC)**	Dose (duas vezes por dia)	Dose diária total
1,34 – 1,51 m^2	400 mg (2 cápsulas de 200 mg)	800 mg
1,52 – 1,69 m^2	450 mg (1 cápsula de 200 mg + 1 cápsula de 250 mg)	900 mg
≥ 1,70 m^2	500 mg (2 cápsulas de 250 mg)	1000 mg

* Refere-se a XALKORI 200 mg e 250 mg cápsulas.
** Para doentes pediátricos com ASC < 1,34 m^2, consultar a Tabela 2.

Para doentes pediátricos com ASC < 1,34 m^2, deve ser utilizada a formulação de granulado em cápsulas para abrir de XALKORI. As doses recomendadas para doentes pediátricos com ASC < 1,34 m^2 são fornecidas na Tabela 2.

Os granulados são encapsulados em 3 dosagens diferentes: 20 mg, 50 mg e 150 mg de crizotinib. Se necessário, obter a dose pretendida através da associação de granulado em cápsulas para abrir de crizotinib de diferentes dosagens. Não são necessárias mais de 4 cápsulas para uma única dose (ver Tabela 2).

Tabela 2. Doentes pediátricos com área de superfície corporal (ASC) de 0,38 m^2 a 1,33 m^2: dose inicial recomendada de granulado de crizotinib*

Área de superfície corporal (ASC)**	Dose (duas vezes por dia)	Dose diária total
0,38 a 0,46 m^2	120 mg (1 x 20 mg + 2 x 50 mg)	240 mg
0,47 a 0,51 m^2	140 mg (2 x 20 mg + 2 x 50 mg)	280 mg
0,52 a 0,61 m^2	150 mg (1 x 150 mg)	300 mg
0,62 a 0,80 m^2	200 mg (1 x 50 mg + 1 x 150 mg)	400 mg
0,81 a 0,97 m^2	250 mg (2 x 50 mg + 1 x 150 mg)	500 mg
0,98 a 1,16 m^2	300 mg (2 x 150 mg)	600 mg
1,17 a 1,33 m^2	350 mg (1 x 50 mg + 2 x 150 mg)	700 mg

* Refere-se a crizotinib 20 mg, 50 mg e 150 mg granulado em cápsulas para abrir.
** A dose recomendada para doentes com uma ASC inferior a 0,38 m^2 não foi estabelecida. Para doentes pediátricos com ASC ≥ 1,34 m^2, consultar a Tabela 1.

Administrar crizotinib a doentes pediátricos sob a supervisão de um adulto.

Ajustes posológicos
Pode ser necessária uma interrupção do tratamento e/ou uma redução da dose com base na segurança e tolerabilidade individuais.

Doentes adultos com CPNPC avançado ALK-positivo ou ROS1-positivo
Em 1722 doentes adultos tratados com crizotinib com CPNPC ALK-positivo ou ROS1-positivo transversalmente aos estudos clínicos, as reações adversas mais frequentes (≥ 3%) associadas a interrupções da dose foram neutropenia, elevação das transaminases, vómitos e náuseas. As reações adversas mais frequentes (≥ 3%) associadas a reduções da dose foram elevação das transaminases e neutropenia. Se for necessária uma redução da dose em doentes tratados com crizotinib 250 mg por via oral duas vezes por dia, então a dose de crizotinib deverá ser reduzida conforme indicado abaixo.

- Primeira redução da dose: XALKORI 200 mg por via oral duas vezes por dia
- Segunda redução da dose: XALKORI 250 mg por via oral uma vez por dia
- Descontinuar permanentemente se não conseguir tolerar XALKORI 250 mg por via oral uma vez por dia

As *guidelines* de redução da dose para as toxicidades hematológicas e não-hematológicas são disponibilizadas nas Tabelas 3 e 4. Nos doentes tratados com uma dose de crizotinib inferior a 250 mg duas vezes por dia, seguir as orientações de redução da dose fornecidas nas Tabelas 3 e 4, correspondentes.

Tabela 3 Doentes adultos: modificação da dose de XALKORI – Toxicidades hematológicas[a,b]

Grau CTCAE[c]	Tratamento com XALKORI
Grau 3	Suspender até à recuperação para Grau ≤ 2, depois retomar com o mesmo esquema posológico
Grau 4	Suspender até à recuperação para Grau ≤ 2, depois retomar com a dose mais baixa seguinte[d,e]

a. Exceto linfopenia (a não ser que esteja associada a acontecimentos clínicos, como por exemplo, infeções oportunistas).
b. Em doentes que desenvolveram neutropenia e leucopenia, ver também secções 4.4 e 4.8.
c. Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos do do *National Cancer Institute* (NCI).
d. Em caso de recorrência, suspender até recuperação para Grau ≤ 2, depois retomar com 250 mg uma vez por dia. Xalkori deve ser descontinuado permanentemente no caso de recorrência de Grau 4.
e. Em doentes tratados com 250 mg uma vez por dia ou nos doentes cuja dose foi reduzida para 250 mg uma vez por dia, descontinuar durante a avaliação.

Tabela 4. Doentes adultos: modificação da dose de XALKORI – Toxicidades não-hematológicas

Grau CTCAE[a]	Tratamento com XALKORI
Aumento de alanina aminotransferase (ALT) ou aspartato aminotransferase (AST) de Graus 3 ou 4 com bilirrubina total de Grau ≤ 1	Suspender até à recuperação para Grau ≤ 1, ou linha de base, depois retomar com 250 mg uma vez por dia e aumentar para 200 mg duas vezes por dia se clinicamente tolerado[b,c]
Aumentos de ALT ou AST de Graus 2, 3 ou 4 com aumento concomitante da bilirrubina total de Graus 2, 3 ou 4 (na ausência de colestase ou hemólise)	Descontinuar permanentemente
Doença pulmonar intersticial (DPI)/pneumonite de qualquer Grau	Suspender se se suspeitar de DPI/pneumonite e descontinuar permanentemente se for diagnosticada DPI/pneumonite relacionada com o tratamento[d]
Prolongamento do QTc de Grau 3	Suspender até à recuperação para Grau ≤ 1, avaliar e corrigir eletrólitos, se necessário, e depois retomar com a dose mais baixa seguinte[b,c]
Prolongamento do QTc de Grau 4	Descontinuar permanentemente

Grau CTCAE[a]	Tratamento com XALKORI
Bradicardia de Graus 2, 3[d,e] Sintomática, pode ser grave e clinicamente significativa, indicada intervenção médica	Suspender até à recuperação para Grau ≤ 1 ou frequência cardíaca igual ou superior a 60 Avaliar medicamentos concomitantes que possam causar bradicardia bem como medicamentos anti-hipertensores Se um medicamento concomitante que contribua para este acontecimento, for identificado e descontinuado ou a sua dose ajustada, retomar a dose anterior após recuperação para Grau ≤ 1 ou frequência cardíaca igual ou superior a 60 Se não for identificado nenhum medicamento concomitante que contribua para este acontecimento, ou se o medicamento concomitante contribuinte não for descontinuado ou tiver a dose alterada, retomar com a dose reduzida[c] após recuperação para Grau ≤ 1 ou frequência cardíaca igual ou superior a 60
Bradicardia de Grau 4[d,e,f] Risco de vida, indicada intervenção urgente	Descontinuar permanentemente se não for identificado qualquer medicamento concomitante que contribua para este acontecimento Se um medicamento concomitante que contribua para este acontecimento, for identificado e descontinuado, ou a sua dose ajustada, retomar com 250 mg uma vez por dia[c] após recuperação para Grau ≤ 1 ou frequência cardíaca igual ou superior a 60, com monitorização frequente
Distúrbio ocular de Grau 4 (perda visual)	Descontinuar durante a avaliação de perda da visão grave

a. Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos do *National Cancer Institute* (NCI).
b. XALKORI deve ser permanentemente descontinuado no caso de recorrência de Grau ≥ 3. Ver secções 4.4 e 4.8.
c. Em doentes tratados com 250 mg uma vez por dia ou nos doentes cuja dose foi reduzida para 250 mg uma vez por dia, discontinuar durante a avaliação.
d. Ver secções 4.4 e 4.8.
e. Frequência cardíaca inferior a 60 batimentos por minuto (bpm).
f. Descontinuar permanentemente em caso de recorrência.

Doentes pediátricos com LAGC ALK-positivo ou TMI ALK-positivo
Se for necessária uma redução da dose para doentes pediátricos tratados com a dose inicial recomendada, então a dose de XALKORI para doentes pediátricos com ASC ≥ 1,34 m^2 deve ser reduzida segundo o indicado na Tabela 5.

Tabela 5. Doentes pediátricos com área de superfície corporal (ASC) ≥ 1,34 m^2: reduções da dose de XALKORI em cápsulas[*] recomendadas

Área de superfície corporal (ASC)[**]	Primeira redução da dose		Segunda redução da dose	
	Dose (duas vezes por dia[*])	**Dose diária total**	**Dose** (duas vezes por dia[*])	**Dose diária total**
1,34 – 1,69 m^2	250 mg	500 mg	200 mg	400 mg
≥ 1,70 m^2	400 mg	800 mg	250 mg	500 mg

[*]Refere-se a XALKORI 200 mg e 250 mg cápsulas.

Área de superfície corporal (ASC)**	Primeira redução da dose		Segunda redução da dose	
	Dose (duas vezes por dia*)	**Dose diária total**	**Dose** (duas vezes por dia*)	**Dose diária total**

** Para doentes pediátricos com ASC < 1,34 m^2, consultar a Tabela 6.
*** Descontinuar permanentemente em doentes incapazes de tolerar crizotinib após 2 reduções de dose.

Se for necessária uma redução da dose em doentes pediátricos tratados com a dose inicial recomendada, então a dose de XALKORI para doentes pediátricos com ASC < 1,34 m^2 deve ser reduzida conforme indicado na Tabela 6.

Tabela 6. Doentes pediátricos com área de superfície corporal (ASC) de 0,38 m^2 a 1,33 m^2: reduções da dose de XALKORI em granulado* recomendadas

Área de superfície corporal (ASC)**	Primeira redução da dose		Segunda redução da dose***	
	Dose (duas vezes por dia)	**Dose diária total**	**Dose (duas vezes por dia)**	**Dose diária total**
0,38 a 0,46 m^2	90 mg (2 × 20 mg + 1 × 50 mg)	180 mg	70 mg (1 × 20 mg + 1 × 50 mg)	140 mg
0,47 a 0,51 m^2	100 mg (2 × 50 mg)	200 mg	80 mg (4 × 20 mg)	160 mg
0,52 a 0,61 m^2	120 mg (1 × 20 mg + 2 × 50 mg)	240 mg	90 mg (2 × 20 mg + 1 × 50 mg)	180 mg
0,62 a 0,80 m^2	150 mg (1 × 150 mg)	300 mg	120 mg (1 × 20 mg + 2 × 50 mg)	240 mg
0,81 a 0,97 m^2	200 mg (1 × 50 mg + 1 × 150 mg)	400 mg	150 mg (1 × 150 mg)	300 mg
0,98 a 1,16 m^2	220 mg (1 × 20 mg + 1 × 50 mg + 1 × 150 mg)	440 mg	170 mg (1 × 20 mg + 1 × 150 mg)	340 mg
1,17 a 1,33 m^2	250 mg (2 × 50 mg + 1 × 150 mg)	500 mg	200 mg (1 × 50 mg + 1 × 150 mg)	400 mg

* Refere-se a crizotinib 20 mg, 50 mg e 150 mg granulado em cápsulas para abrir.
** Para doentes pediátricos com ASC < 1,34 m^2, consultar a Tabela 5.
*** Descontinuar permanentemente em doentes incapazes de tolerar crizotinib após 2 reduções de dose.

As modificações recomendadas da dose para reações adversas hematológicas e não-hematológicas para doentes pediátricos com LAGC ALK-positivo ou TMI ALK-positivo são fornecidas nas Tabelas 7 e 8, respetivamente.

Tabela 7. Doentes pediátricos: modificações da dose de XALKORI para reações adversas hematológicas

Grau CTCAE[a]	Dose de XALKORI
Contagem absoluta de neutrófilos (CAN)	
Diminuição da contagem de neutrófilos de Grau 4	Primeira ocorrência: suspender até recuperação para Grau ≤ 2, depois retomar com a dose mais baixa seguinte. Segunda ocorrência: Descontinuar permanentemente para recorrência complicada com neutropenia febril ou infeção. Para neutropenia da Grau 4 não complicada, descontinuar permanentemente ou suspender até recuperação para Grau ≤ 2, depois retomar com a dose mais baixa seguinte.[b]
Contagem de plaquetas	
Diminuição da contagem de plaquetas de Grau 3 (com hemorragia concomitante)	Suspender até recuperação para Grau ≤ 2, depois retomar com a mesma dose.
Diminuição da contagem de plaquetas de Grau 4	Suspender até recuperação para Grau ≤ 2, depois retomar com a dose mais baixa seguinte. Descontinuar permanentemente em caso de recorrência.
Anemia	
Grau 3	Suspender até recuperação para Grau ≤ 2, depois retomar com a mesma dose.
Grau 4	Suspender até recuperação para Grau ≤ 2, depois retomar com a dose mais baixa seguinte. Descontinuar permanentemente para recorrência.

a. Grau baseado nos Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos do *National Cancer Institute* (NCI) (CTCAE), versão 4.0.
b. Descontinuar permanentemente em doentes incapazes de tolerar XALKORI após 2 reduções da dose, salvo indicação em contrário nas Tabelas 5 e 6.

Recomenda-se a monitorização do hemograma completo, incluindo contagens diferenciais, semanalmente durante o primeiro mês do tratamento e, em seguida, pelo menos mensalmente, com uma monitorização mais frequente no caso de ocorrência de anomalias de Grau 3 ou 4, febre ou infeção.

Tabela 8. Doentes pediátricos: modificações da dose de XALKORI para reações adversas não-hematológicas

Grau CTCAE[a]	Dose de XALKORI
Elevação da ALT ou AST de Grau 3 ou 4 com bilirrubina total de Grau ≤ 1	Suspender até recuperação para Grau ≤ 1, depois retomar com a dose mais baixa seguinte.
Elevação da ALT ou AST de Grau 2, 3 ou 4 com elevação concomitante da bilirrubina total de Grau 2, 3 ou 4 (na ausência de colestase ou hemólise)	Descontinuar permanentemente.
Doença pulmonar intersticial/pneumonite relacionada com fármacos de qualquer grau	Descontinuar permanentemente.
Prolongamento do QTc de Grau 3	Suspender até recuperação para linha de base ou para um QTc inferior a 481 ms, depois retomar com a dose mais baixa seguinte.
Prolongamento do QTc de Grau 4	Descontinuar permanentemente.

Grau CTCAE[a]	Dose de XALKORI
Bradicardia de Grau 2, 3[b] Sintomática, pode ser grave e clinicamente significativa, indicada intervenção médica	Suspender até recuperação para uma frequência cardíaca em repouso de acordo com a idade do doente (com base no percentil 2,5 segundo as normas específicas da idade), da seguinte forma: 1 a < 2 anos: 91 bpm ou superior 2 a 3 anos: 82 bpm ou superior 4 a 5 anos: 72 bpm ou superior 6 a 8 anos: 64 bpm ou superior > 8 anos: 60 bpm ou superior
Bradicardia de Grau 4[b,c] Risco de vida, indicada intervenção urgente	Descontinuar permanentemente se não for identificado qualquer medicamento concomitante que contribua para este acontecimento. Se algum medicamento concomitante que contribua para este acontecimento foi identificado e descontinuado ou se a sua dose for ajustada, retomar com o segundo nível de redução da dose na Tabela 5[c] após recuperação para Grau ≤ 1 ou para os critérios de frequência cardíaca listados para o controlo de bradicardia sintomática ou grave, clinicamente significativa, com monitorização frequente.
Náuseas de Grau 3 Aporte oral inadequado durante mais de 3 dias, intervenção médica necessária	Grau 3 (apesar de terapêutica médica máxima): suspender até resolução, depois retomar com a dose mais baixa seguinte.[d]
Vómitos de Grau 3, 4 Mais de 6 episódios em 24 horas durante mais de 3 dias, intervenção médica necessária, ou seja, sonda gástrica ou hospitalização; risco de vida, indicada intervenção urgente	Grau 3 ou 4 (apesar de terapêutica médica máxima): suspender até resolução, depois retomar com a dose mais baixa seguinte.[d]
Diarreia de Grau 3, 4 Aumento de 7 ou mais defecações por dia em relação à linha de base, incontinência, hospitalização indicada; risco de vida, indicada intervenção urgente	Grau 3 ou 4 (apesar de terapêutica médica máxima): suspender até resolução, depois retomar com a dose mais baixa seguinte.[d]
Distúrbio ocular de Grau 1 (sintomas ligeiros), 2 (sintomas moderados que afetam a capacidade de realizar as atividades quotidianas próprias da idade)	Grau 1 ou 2: monitorizar os sintomas e comunicar quaisquer sintomas a um oftalmologista. Considerar reduzir a dose para distúrbios visuais de Grau 2.
Distúrbio ocular de Grau 3, 4 (perda visual, redução acentuada da visão)	Grau 3 ou 4: suspender enquanto se aguarda pela avaliação de perda visual grave. Descontinuar permanentemente, se não for encontrada outra causa na avaliação.

a. Grau baseado nos Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos do *National Cancer Institute* (NCI) (CTCAE), versão 4.0.
b. Frequência cardíaca em repouso inferior ao percentil 2,5 segundo as normas específicas da idade.
c. Descontinuar permanentemente em caso de recorrência.
d. Descontinuar permanentemente em doentes incapazes de tolerar o crizotinib após 2 reduções da dose, salvo indicação em contrário nas Tabelas 5 e 6.

Compromisso hepático
O crizotinib é extensamente metabolizado no fígado. O tratamento com crizotinib deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso hepático (ver Tabelas 4 e 8 e secções 4.4, 4.8 e 5.2).

Ajustes para doentes adultos com CPNPC avançado ALK-positivo ou ROS1-positivo
Com base na classificação do *National Cancer Institute* (NCI), não é recomendado nenhum ajuste posológico inicial de crizotinib em doentes com compromisso hepático ligeiro (AST > limite superior normal [LSN] e bilirrubina total ≤ LSN ou qualquer valor de AST e bilirrubina total > LSN mas ≤ 1,5 x LSN). Recomenda-se que a dose inicial de crizotinib para os doentes com compromisso hepático moderado (qualquer valor de AST e bilirrubina total > 1,5 x LSN e ≤ 3 x LSN) seja de 200 mg duas vezes por dia. Recomenda-se que a dose inicial de crizotinib para os doentes com compromisso hepático grave (qualquer valor de AST e bilirrubina total > 3x LSN) seja de 250 mg uma vez por dia (ver secção 5.2). O ajuste posológico de crizotinib de acordo com a classificação *Child-Pugh* não foi estudado em doentes com compromisso hepático.

Ajustes para doentes pediátricos com LAGC ALK-positivo ou TMI ALK-positivo
Os ajustes para doentes pediátricos baseiam-se no estudo clínico realizado em doentes adultos (ver secção 5.2). Não se recomenda qualquer ajuste da dose inicial de crizotinib em doentes com compromisso hepático ligeiro (AST > LSN e bilirrubina total ≤ LSN ou qualquer valor de AST e bilirrubina total > LSN mas ≤ 1,5 x LSN). Recomenda-se que a dose inicial de crizotinib para os doentes com compromisso hepático moderado (qualquer valor de AST e bilirrubina total > 1,5 x LSN e ≤ 3 x LSN) seja a primeira redução da dose baseada na ASC, tal como indicado nas Tabelas 5 e 6. A dose inicial recomendada de crizotinib para os doentes com compromisso hepático grave (qualquer valor de AST e bilirrubina total > 3 x LSN) é a segunda redução da dose baseada na ASC, tal como indicado nas Tabelas 5 e 6.

Compromisso renal
Ajuste para doentes adultos com CPNPC avançado ALK-positivo ou ROS1-positivo
Não é recomendado nenhum ajuste posológico inicial para os doentes com compromisso renal ligeiro (60 ≤ depuração da creatinina [CL_{cr}] < 90 ml/min) ou moderado (30 ≤ CL_{cr} < 60 ml/min), uma vez que a análise da farmacocinética da população não indicou alterações clinicamente significativas na exposição do crizotinib em estado estacionário, nestes doentes. As concentrações plasmáticas de crizotinib podem estar aumentadas em doentes com compromisso renal grave (CL_{cr} < 30 ml/min). A dose inicial de crizotinib deve ser ajustada para 250 mg, por via oral, uma vez por dia, em doentes com compromisso renal grave, que não necessitem de diálise peritoneal ou hemodiálise. A dose poderá ser aumentada para 200 mg, duas vezes por dia, com base na segurança e tolerabilidade individuais, após, pelo menos, 4 semanas de tratamento (ver secções 4.4 e 5.2).

Ajuste para doentes pediátricos com LAGC ALK-positivo ou TMI ALK-positivo
Os ajustes para os doentes pediátricos baseiam-se na informação dos doentes adultos (ver secção 5.2). Não é recomendado qualquer ajuste da dose inicial para os doentes com compromisso renal ligeiro (60 ≤ depuração da creatinina [CL_{cr}] < 90 ml/min) ou moderado (30 ≤ CL_{cr} < 60 ml/min) calculado com a fórmula de Schwartz. A dose inicial recomendada de crizotinib para doentes com compromisso renal grave (CL_{cr} < 30 ml/min) sem necessidade de diálise é a segunda redução da dose baseada na ASC, tal como indicado nas Tabelas 5 e 6. A dose poderá ser aumentada para a primeira redução da dose baseada na ASC, tal como indicado nas Tabelas 5 e 6 e segundo a segurança e tolerabilidade individuais após, pelo menos, 4 semanas de tratamento.

Idosos
Não é necessário nenhum ajuste posológico inicial (ver secções 5.1 e 5.2).

População pediátrica
A segurança e eficácia de crizotinib em doentes pediátricos com CPNPC avançado ALK-positivo ou ROS1-positivo não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Foi estabelecida a segurança e eficácia de crizotinib em doentes pediátricos com LAGC ALK-positivo sistémico recidivante ou refratário com idade entre os 3 e < 18 anos ou com TMI ALK-positivo irressecável, recidivante ou refratário com idade entre os 2 e < 18 anos (ver secções 4.8 e 5.1). Não existem dados disponíveis sobre a segurança ou eficácia para o tratamento com crizotinib em doentes pediátricos com LAGC ALK-positivo com menos de 3 anos de idade ou em doentes pediátricos com TMI ALK-positivo com menos de 2 anos de idade.

Modo de administração

Para via oral.

XALKORI pode ser tomado após uma refeição ou em jejum. O granulado de XALKORI não deve ser polvilhado em alimentos. Deve evitar-se toranja ou sumo de toranja uma vez que podem aumentar a concentração plasmática do crizotinib; a erva de S. João deve ser evitada uma vez que pode diminuir a concentração plasmática do crizotinib (ver secção 4.5).

Se uma dose for esquecida, deve ser tomada logo que o doente ou o prestador de cuidados se lembrem, a não ser que faltem menos de 6 horas para a dose programada seguinte. Se for esse o caso, o doente não deve tomar a dose esquecida. Os doentes não devem tomar 2 doses em simultâneo para compensar uma dose esquecida.

XALKORI 200 mg e 250 mg cápsulas
As cápsulas de XALKORI 200 mg e 250 mg devem ser engolidas inteiras, de preferência com água, e não devem ser esmagadas, dissolvidas ou abertas.

XALKORI granulado em cápsulas para abrir
O granulado em cápsulas para abrir não deve ser mastigado, esmagado ou polvilhado em alimentos. A cápsula não pode ser engolida, devendo sim ser aberta cuidadosamente da seguinte forma:

- Segure na cápsula de forma a que a parte com "Pfizer" impresso fique para cima e bata levemente para garantir que todo o granulado se encontra na metade inferior da cápsula.
- Aperte suavemente o fundo da cápsula.
- Rode as partes superior e inferior da cápsula em sentidos opostos e separe-as para abrir a cápsula.
- O granulado pode ser administrado de 2 maneiras após a abertura da(s) cápsula(s):
  1. Esvazie o conteúdo diretamente na boca do doente; OU
  2. Esvazie o conteúdo num recipiente auxiliar para toma oral de medicamentos sólidos (p. ex., colher, copo para medicação – não fornecido com o medicamento). O granulado pode, em seguida, ser administrado na boca do doente através desse auxiliar.
- Independentemente da opção utilizada, é necessário bater suavemente na cápsula para garantir que todo o granulado é administrado.

Se a totalidade da dose prescrita de granulado em cápsulas para abrir não puder ser tomada de uma só vez, então o granulado em cápsulas para abrir pode ser administrado em porções até toda a dose prescrita ser administrada. Imediatamente após a administração de cada porção, deve ser ingerida uma quantidade suficiente de água para garantir que todo o medicamento é engolido. Após o medicamento ter sido engolido, podem ser ingeridos outros líquidos ou alimentos (exceto os mencionados na secção 4.5, *Agentes que podem aumentar as concentrações plasmáticas de crizotinib*).

No Folheto Informativo são fornecidos pictogramas detalhados sobre a forma de administrar o granulado em cápsulas para abrir.

Doentes pediátricos com LAGC ALK-positivo ou TMI ALK-positivo
A utilização de antieméticos antes e durante o tratamento com crizotinib é recomendada para prevenir as náuseas e os vómitos nos doentes pediátricos com LAGC ALK-positivo ou TMI ALK-positivo. Recomenda-se a utilização de agentes antieméticos e antidiarreicos padrão para o controlo das toxicidades gastrointestinais. Recomendam-se cuidados de suporte, tais como hidratação por via intravenosa ou oral, suplementação com eletrólitos e suporte nutricional, conforme clinicamente indicado (ver secção 4.4).

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Avaliação do estado ALK e ROS1

Para a caracterização quer do estado ALK quer do estado ROS1 de um doente, deve ser escolhida uma metodologia bem validada e robusta de forma a evitar falsos negativos ou falsos positivos.

Hepatotoxicidade

Foi notificada hepatotoxicidade induzida pelo fármaco (incluindo casos com resultado fatal em doentes adultos) em doentes tratados com crizotinib transversalmente aos estudos clínicos (ver secção 4.8). Os testes da função hepática incluindo ALT, AST e bilirrubina total devem ser monitorizados uma vez por semana nos dois primeiros meses de tratamento, e depois uma vez por mês e como clinicamente indicado, com uma repetição dos testes mais frequente para os aumentos para Graus 2, 3 ou 4. Para os doentes que desenvolvam elevações das transaminases, ver secção 4.2.

Doença pulmonar intersticial/pneumonite

Pode ocorrer doença pulmonar intersticial (DPI)/pneumonite grave, com risco de vida ou fatal em doentes tratados com crizotinib. Os doentes com sintomas pulmonares indicativos de DPI/pneumonite devem ser monitorizados. Deve suspender-se o tratamento com crizotinib se se suspeitar de DPI/pneumonite. A ocorrência de DPI/pneumonite induzida pelo medicamento deve ser considerada no diagnóstico diferencial de doentes com doenças semelhantes a DPI, tais como, pneumonite, pneumonite pela radiação, pneumonite de hipersensibilidade, pneumonite intersticial, fibrose pulmonar, síndrome de dificuldade respiratória aguda (ARDS), alveolite, infiltração pulmonar, pneumonia, edema pulmonar, doença pulmonar obstrutiva crónica, derrame pleural, pneumonia de aspiração, bronquite, bronquiolite obliterante e bronquiectasia. Devem ser excluídas outras potenciais causas de DPI/pneumonite, e o crizotinib deve ser permanentemente descontinuado em doentes diagnosticados com DPI/pneumonite relacionada com o tratamento (ver secções 4.2 e 4.8).

Prolongamento do intervalo QT

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

Bradicardia

Em ensaios clínicos, foi notificada bradicardia, por todas as causas, em 13% dos doentes adultos com CPNPC ALK-positivo ou ROS1-positivo e em 17% dos doentes pediátricos com LAGC ALK-positivo ou TMI ALK-positivo tratados com crizotinib. Pode ocorrer bradicardia sintomática (por exemplo, síncope, tonturas, hipotensão) em doentes a receber crizotinib. O efeito completo do crizotinib na redução da frequência cardíaca pode não se desenvolver durante várias semanas após o início do

tratamento. Sempre que possível, deve ser evitada a utilização de crizotinib concomitantemente com outros agentes bradicardizantes (por exemplo, beta-bloqueadores, bloqueadores de canal de cálcio não-di-hidropiridinas, tais como verapamilo e diltiazem, clonidina, digoxina) dado o risco aumentado de ocorrência de bradicardia sintomática. A frequência cardíaca e a pressão arterial devem ser monitorizadas frequentemente. Não são necessários ajustes de dose em casos de bradicardia assintomática. Para a gestão de doentes que desenvolvam bradicardia sintomática, ver as secções Modificação da Dose e Efeitos Indesejáveis (ver secções 4.2 e 4.8).

Insuficiência cardíaca

Em estudos clínicos com crizotinib e durante a vigilância pós-comercialização em doentes adultos, foram notificadas reações adversas de insuficiência cardíaca grave, com risco de vida ou fatal (ver secção 4.8).

Os doentes com ou sem cardiopatias preexistentes e que recebem crizotinib devem ser monitorizados relativamente a sinais e sintomas de insuficiência cardíaca (dispneia, edema, aumento rápido de peso devido a retenção de líquidos). Se estes sintomas forem observados, deve considerar-se interromper, reduzir ou descontinuar a dose, conforme for adequado.

Neutropenia e leucopenia

Foi muito frequentemente notificada (12%) neutropenia de Graus 3 ou 4 em estudos clínicos com crizotinib em doentes adultos com CPNPC quer ALK-positivo quer ROS1-positivo. Em estudos clínicos com crizotinib em doentes pediátricos com LAGC ALK-positivo ou TMI ALK-positivo foi notificada neutropenia de Grau 3 ou 4 com muita frequência (68%). Foi frequentemente notificada (3%) leucopenia de Graus 3 ou 4 em doentes com CPNPC ALK-positivo ou ROS1-positivo e com muita frequência (24%) em doentes pediátricos com LAGC ALK-positivo ou TMI ALK-positivo (ver secção 4.8). Menos de 0,5% dos doentes adultos com CPNPC ALK-positivo ou ROS1-positivo desenvolveu neutropenia febril em estudos clínicos com crizotinib. Em doentes pediátricos com LAGC ALK-positivo ou TMI ALK-positivo foi notificada neutropenia febril frequente num doente (2,4%). Deverá ser realizado um hemograma completo incluindo contagem diferencial de leucócitos como clinicamente indicado, com uma monitorização mais frequente se forem observadas anomalias de Graus 3 ou 4, ou se ocorrer febre ou infeção (ver secção 4.2).

Perfuração gastrointestinal

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

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

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

Efeitos renais

Em estudos clínicos com crizotinib foi observado em doentes um aumento da creatinina sérica e uma diminuição da depuração da creatinina. Em estudos clínicos e durante a pós-comercialização, foram notificadas insuficiência renal e insuficiência renal aguda em doentes tratados com crizotinib. Também foram observados casos com resultado fatal, casos que necessitaram de hemodiálise e casos de hipercaliemia de Grau 4 em doentes adultos. É recomendada a monitorização da função renal dos doentes com determinações antes do início e durante o tratamento com crizotinib, com especial

atenção nos doentes que apresentem fatores de risco ou antecedentes de compromisso renal (ver secção 4.8).

Compromisso renal

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

Efeitos visuais

Em estudos clínicos com crizotinib em doentes adultos com CPNPC quer ALK-positivo quer ROS1-positivo (N=1722), foi notificado defeito do campo visual de Grau 4 com perda visual em 4 (0,2%) doentes. A atrofia e anomalia do nervo ótico foram notificadas como potenciais causas da perda visual.

Em estudos clínicos com crizotinib em doentes pediátricos com LAGC ALK-positivo ou TMI ALK-positivo, ocorreram distúrbios visuais em 25 de 41 (61%) doentes pediátricos (ver secção 4.8).

Para os doentes pediátricos com LAGC ou TMI, deve ser realizado um exame oftalmológico de linha de base, antes de iniciar o crizotinib. Recomenda-se a realização de exames oftalmológicos de seguimento, incluindo o exame da retina, no prazo de 1 mês desde o início do crizotinib, a cada 3 meses daí em diante e sempre que ocorram sintomas visuais novos. Os profissionais de saúde devem informar os doentes e os prestadores de cuidados acerca dos sintomas de toxicidade ocular e do potencial risco de perda visual. Para distúrbios oculares de Grau 2, os sintomas devem ser monitorizados e comunicados a um oftalmologista, tendo em consideração uma redução da dose. O crizotinib deve ser interrompido enquanto se aguarda a avaliação de qualquer distúrbio de Grau 3 ou 4 e o crizotinib deve ser descontinuado permanentemente para perda visual grave de Grau 3 ou 4, a menos que seja identificada outra causa (ver secção 4.2, Tabela 8).

Em quaisquer doentes com um novo início de perda visual grave (melhor acuidade visual corrigida inferior a 6/60 em um ou em ambos os olhos), o tratamento com crizotinib deve ser descontinuado (ver secção 4.2). Deve ser realizada uma avaliação oftalmológica que inclua a melhor acuidade visual corrigida, fotografias da retina, campos visuais, tomografia de coerência ótica (OCT) e outras avaliações consideradas adequadas em relação ao novo início de perda visual e para outros sintomas visuais, conforme seja clinicamente justificado (ver secções 4.2 e 4.8). Não existem informações suficientes para caracterizar o risco de reinstituição de crizotinib em doentes que desenvolvam sintomas visuais ou perda visual. A decisão de reinstituir crizotinib deve considerar o potencial benefício *versus* os riscos para o doente.

É recomendada uma avaliação oftalmológica se o distúrbio da visão persistir ou se se agravar a sua intensidade (ver secção 4.8).

Fotossensibilidade

Foi notificada fotossensibilidade em doentes tratados com XALKORI (ver secção 4.8). Os doentes devem ser aconselhados a evitar a exposição prolongada ao sol enquanto estão a tomar XALKORI e, quando estiverem no exterior, a tomar medidas de proteção (por exemplo, usar vestuário de proteção e/ou protetor solar).

Interações fármaco-fármaco

A utilização concomitante de crizotinib com inibidores potentes ou com indutores potentes e moderados do CYP3A4 deve ser evitada (ver secção 4.5).

A utilização concomitante de crizotinib com substratos do CYP3A4 com índices terapêuticos estreitos deve ser evitada (ver secção 4.5). Evitar usar crizotinib concomitantemente com outros agentes

bradicardizantes, medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT e/ou antiarrítmicos (ver secção 4.4 Prolongamento do intervalo QT, Bradicardia e secção 4.5).

Interações fármaco-alimentos

A toranja ou o sumo de toranja devem ser evitados durante o tratamento com crizotinib (ver secções 4.2 e 4.5).

Histologia não-adenocarcinoma (CPNPC)

A informação disponível em doentes com CPNPC ALK-positivo e ROS1-positivo com histologia não-adenocarcinoma, incluindo carcinoma de células escamosas, é limitada (ver secção 5.1).

XALKORI 200 mg e 250 mg cápsulas

Sódio
Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por cápsula de 200 mg ou 250 mg, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

XALKORI granulado em cápsulas para abrir

Sacarose
Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, malabsorção de glucose-galactose ou insuficiência de sacarase-isomaltase não devem tomar este medicamento.

População pediátrica

Toxicidade gastrointestinal

O crizotinib pode causar toxicidades gastrointestinais graves em doentes pediátricos com LAGC ALK-positivo ou TMI ALK-positivo. Em doentes pediátricos com LAGC ALK-positivo ou TMI ALK-positivo ocorreram vómitos e diarreia em 95% e 85%, respetivamente.

A utilização de antieméticos antes e durante o tratamento com crizotinib é recomendada para prevenir as náuseas e os vómitos. Recomenda-se a utilização de agentes antieméticos e antidiarreicos padrão para o controlo das toxicidades gastrointestinais. Se os doentes pediátricos desenvolverem náuseas de Grau 3 que duram 3 dias ou diarreia ou vómitos de Grau 3 ou 4 apesar de terapêutica médica máxima, recomenda-se a suspensão do crizotinib até resolução e depois retomar o crizotinib com a dose mais baixa seguinte. Recomendam-se cuidados de suporte, tais como hidratação, suplementação com eletrólitos e suporte nutricional, conforme clinicamente indicado (ver secção 4.2).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Foram realizados estudos de interação com outros medicamentos em adultos.

Interações farmacocinéticas

Agentes que podem aumentar as concentrações plasmáticas do crizotinib
É de esperar que a coadministração de crizotinib com inibidores potentes do CYP3A aumente as concentrações plasmáticas do crizotinib. A coadministração de uma dose oral única de 150 mg de crizotinib na presença de cetoconazol (200 mg duas vezes por dia), um inibidor potente do CYP3A, resultou em aumentos na exposição sistémica do crizotinib, com os valores da área sob a curva da concentração plasmática *versus* curva de tempo desde o tempo zero até ao infinito (AUC_{inf}) e a concentração plasmática máxima (C_{max}) observada aproximadamente 3,2 vezes e 1,4 vezes, respetivamente, aos observados quando o crizotinib foi administrado isolado.

A coadministração de doses repetidas de crizotinib (250 mg uma vez por dia) com doses repetidas de itraconazol (200 mg uma vez por dia), um inibidor potente do CYP3A, resultou em aumentos no estado estacionário da AUC_{tau} e C_{max} do crizotinib de aproximadamente 1,6 e 1,3 vezes, respetivamente, em relação aos observados quando o crizotinib foi administrado isolado.

Como tal, a utilização concomitante de inibidores potentes do CYP3A (incluindo, entre outros, o atazanavir, ritonavir, cobicistate, itraconazol, cetoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina e eritromicina) deve ser evitado, exceto se os potenciais benefícios para o doente forem superiores aos riscos, neste caso os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a acontecimentos adversos relacionados com o crizotinib (ver secção 4.4).

As simulações farmacocinéticas baseadas em fisiologia (PBPK) previram um aumento de 17% na AUC no estado estacionário do crizotinib após o tratamento com inibidores moderados do CYP3A, diltiazem ou verapamilo. Recomenda-se precaução em caso de coadministração de crizotinib com inibidores moderados da CYP3A.

A toranja ou o sumo de toranja também podem aumentar as concentrações plasmáticas do crizotinib e devem ser evitados (ver secção 4.2 e 4.4).

Agentes que podem diminuir as concentrações plasmáticas do crizotinib
A coadministração de doses repetidas de crizotinib (250 mg duas vezes por dia) com doses repetidas de rifampicina (600 mg uma vez por dia), um indutor potente do CYP3A4, resultou em diminuições de 84% e 79% no estado estacionário da AUC_{tau} e C_{max} do crizotinib, respetivamente, quando comparado com a administração de crizotinib isolado. A utilização concomitante de indutores potentes do CYP3A, incluindo mas não limitado a carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina e Erva de S. João, deve ser evitada (ver secção 4.4).

O efeito de um indutor moderado, incluindo mas não limitado a efavirenz ou rifabutina, não está claramente estabelecido, pelo que a associação destes com crizotinib deve também ser evitada (ver secção 4.4).

Coadministração com medicamentos que aumentam o pH gástrico
A solubilidade aquosa do crizotinib é dependente do pH, sendo a solubilidade maior com um pH baixo (ácido).

XALKORI 200 mg e 250 mg cápsulas
A administração de uma dose única em cápsulas de 250 mg de crizotinib após tratamento com esomeprazol, 40 mg uma vez por dia durante 5 dias, resultou numa diminuição de cerca de 10% da exposição total a crizotinib (AUC_{inf}), sem alteração da exposição máxima (C_{max}); a dimensão da alteração na exposição total não foi considerada clinicamente significativa.

XALKORI granulado em cápsulas para abrir
A administração de uma dose única oral de granulado em cápsulas para abrir de 250 mg de crizotinib após tratamento com 40 mg de esomeprazol uma vez por dia durante 5 dias resultou numa diminuição de cerca de 19% da AUC_{inf} e de 23% da C_{max} do crizotinib. A dimensão da alteração na exposição total não foi considerada clinicamente significativa.

Não é necessário um ajuste posológico inicial quando crizotinib é coadministrado com agentes que aumentam o pH gástrico (por exemplo, inibidores das bombas de protões, bloqueadores H2 ou antiácidos).

Agentes cujas concentrações plasmáticas podem ser alteradas pelo crizotinib
Após 28 dias de crizotinib administrado na dose de 250 mg duas vezes por dia em doentes com cancro, a AUC_{inf} do midazolam oral foi 3,7 vezes a observada quando o midazolam foi administrado isolado, sugerindo que o crizotinib é um inibidor moderado do CYP3A. Como tal, deve evitar-se a coadministração de crizotinib com substratos do CYP3A, com índices terapêuticos estreitos, incluindo, mas não limitado a alfentanilo, cisaprida, ciclosporina, derivados da ergotamina, fentanilo, pimozida,

quinidina, sirolímus e tacrolímus (ver secção 4.4). Se a associação for necessária, deve ser feita uma monitorização clínica cuidadosa.

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

Os estudos *in vitro* em hepatócitos humanos indicaram que o crizotinib pode induzir as enzimas reguladas pelo recetor X do pregnano (PXR) e pelo recetor constitutivo de androstanos (CAR) (por exemplo, CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, UGT1A1). No entanto, não foi observada indução *in vivo* durante a coadministração de crizotinib com midazolam como sonda de substrato do CYP3A. Deve ter-se precaução na administração de crizotinib em associação com medicamentos que são predominantemente metabolizados por estas enzimas. De notar que a eficácia da administração concomitante de contracetivos orais pode ser reduzida.

Estudos *in vitro* indicam que o crizotinib é um inibidor fraco da uridina difosfato glucoronosiltransferase (UGT)1A1 e UGT2B7. Portanto, o crizotinib pode ter o potencial para aumentar as concentrações plasmáticas de medicamentos coadministrados que são predominantemente metabolizados pela UGT1A1 (por exemplo, raltegravir, irinotecano) ou UGT2B7 (por exemplo, morfina, naloxona).

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

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

Interações farmacodinâmicas

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

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

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

Contraceção em homens e mulheres

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

Gravidez

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

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

Amamentação

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

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança em doentes adultos com CPNPC avançado ALK-positivo ou ROS1-positivo

Os dados descritos abaixo refletem a exposição a XALKORI de 1669 doentes com CPNPC em estado avançado com ALK-positivo que participaram em 2 estudos de Fase 3 aleatorizados (Estudos 1007 e 1014) e em 2 estudos de braço único (Estudos 1001 e 1005) e de 53 doentes com CPNPC em estado avançado com ROS1-positivo que participaram no Estudo 1001 de braço único, perfazendo um total de 1722 doentes (ver secção 5.1). Estes doentes receberam uma dose oral inicial de 250 mg administrada duas vezes por dia continuamente. No Estudo 1014, a duração mediana do tratamento do estudo foi de 47 semanas para os doentes no braço do crizotinib (N=171); a duração mediana no tratamento foi de 23 semanas para os doentes que trocaram do braço da quimioterapia para receber tratamento com crizotinib (N=109). No Estudo 1007, a duração mediana do tratamento do estudo foi de 48 semanas para os doentes no braço do crizotinib (N=172). Para os doentes com CPNPC com ALK-positivo nos Estudos 1001 (N=154) e 1005 (N=1063), a duração mediana do tratamento foi de 57 e 45 semanas, respetivamente. Para os doentes com CPNPC com ROS1-positivo no Estudo 1001 (N=53), a duração mediana do tratamento foi de 101 semanas.

As reações adversas mais graves em 1722 doentes com CPNPC em estado avançado quer ALK-positivo quer ROS1-positivo foram hepatotoxicidade, DPI/pneumonite, neutropenia e

prolongamento do intervalo QT (ver secção 4.4). As reações adversas mais comuns (≥ 25%) em doentes com CPNPC com ALK-positivo ou ROS1-positivo foram perturbações da visão, náuseas, diarreia, vómitos, edema, obstipação, transaminases elevadas, fadiga, diminuição do apetite, tonturas e neuropatia.

As reações adversas mais frequentes (≥ 3%, frequência por todas as causas) associadas a interrupções da dose foram neutropenia (11%), transaminases elevadas (7%), vómitos (5%) e náuseas (4%). As reações adversas mais frequentes (≥ 3%, frequência por todas as causas) associadas a reduções de dose foram transaminases elevadas (4%) e neutropenia (3%). Ocorreram acontecimentos adversos por todas as causas associados à descontinuação permanente do tratamento em 302 (18%) doentes, dos quais os mais frequentes (≥ 1%) foram DPI (1%) e transaminases elevadas (1%).

Lista das reações adversas em formato tabular

A Tabela 9 apresenta as reações adversas notificadas em 1722 doentes com CPNPC em estado avançado com ALK-positivo ou ROS1-positivo que receberam crizotinib em 2 estudos de Fase 3 aleatorizados (1007 e 1014) e em 2 estudos de braço único (1001 e 1005) (ver secção 5.1).

As reações adversas listadas na Tabela 9 são apresentadas por classe de sistema de órgãos e categorias de frequência, definidas utilizando a seguinte convenção: muito frequentes (≥ 1/10), frequentes (≥ 1/100 a < 1/10), pouco frequentes (≥ 1/1.000 a < 1/100) ou raros (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muito raros (< 1/10.000), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 9. Reações adversas notificadas nos estudos clínicos de CPNPC com crizotinib (N=1722)

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia[a] (22%) Anemia[b] (15%) Leucopenia[c] (15%)		
Doenças do metabolismo e da nutrição	Diminuição do apetite (30%)	Hipofosfatemia (6%)	
Doenças do sistema nervoso	Neuropatia[d] (25%) Disgeusia (21%)		
Afeções oculares	Distúrbio da visão[e] (63%)		
Doenças cardíacas	Tonturas[f] (26%) Bradicardia[g] (13%)	Insuficiência cardíaca[h] (1%) Prologamento do QT no eletrocadiograma (4%) Síncope (3%)	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Doença pulmonar intersticial[i] (3%)	
Doenças gastrointestinais	Vómitos (51%) Diarreia (54%) Náuseas (57%) Obstipação (43%) Dor abdominal[j] (21%)	Esofagite[k] (2%) Dispepsia (8%)	Perfuração gastrointestinal[l] (< 1%)
Afeções hepatobiliares	Transaminases elevadas[m] (32%)	Fosfatase alcalina no sangue aumentada (7%)	Falência hepática (< 1%)

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea (13%)		Fotossensibilidade (< 1%)
Doenças renais e urinárias		Cisto renal[n] (3%) Aumento da creatinina sérica[o] (8%)	Insuficiência renal aguda (< 1%) Insuficiência renal (< 1%)
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Edema[p] (47%) Fadiga (30%)		
Exames complementares de diagnóstico		Decréscimo da testosterona no sangue[q] (2%)	Creatina fosfoquinase sérica aumentada (< 1%)[*]

Os acontecimentos cuja terminologia representa o mesmo conceito médico ou doença foram agrupados e notificados como uma única reação adversa medicamentosa na Tabela 9. Os termos realmente notificados no estudo até à data dos dados de *cutoff* e que contribuíram para a reação adversa medicamentosa relevante são indicados entre parênteses, conforme listado abaixo.

* A creatina fosfoquinase não era uma análise clínica padrão nos ensaios clínicos com crizotinib.

a. Neutropenia (neutropenia febril, neutropenia, contagem de neutrófilos diminuída).
b. Anemia (anemia, hemoglobina diminuída, anemia hipocrómica).
c. Leucopenia (leucopenia, número de leucócitos diminuído).
d. Neuropatia (sensação de queimadura, disestesia, sensação de formigueiro, dificuldades de marcha, hiperestesia, hipostesia, hipotonia, disfunção motora, atrofia muscular, fraqueza muscular, nevralgia, neurite, neuropatia periférica, neurotoxicidade, parestesia, neuropatia motora periférica, neuropatia sensoriomotora periférica, neuropatia sensorial periférica, paralisia do nervo peronial, polineuropatia, perturbação sensorial, sensação de queimadura no corpo).
e. Distúrbio da visão (diplopia, visão em halo, fotofobia, fotopsia, visão turva, acuidade visual reduzida, brilho visual, insuficiência visual, perseveração visual, moscas volantes).
f. Tonturas (distúrbios de equilíbrio, tonturas, tontura postural, pré-síncope).
g. Bradicardia (bradicardia, frequência cardíaca diminuída, bradicardia sinusal).
h. Insuficiência cardíaca (insuficiência cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, fração de ejeção diminuída, insuficiência do ventrículo esquerdo, edema pulmonar). No conjunto dos estudos clínicos (n=1722), 19 (1,1%) doentes tratados com crizotinib apresentaram insuficiência cardíaca de qualquer grau, 8 (0,5%) doentes apresentaram insuficiência cardíaca de Grau 3 ou 4, e 3 doentes (0,2%) apresentaram um resultado fatal.
i. Doença pulmonar intersticial (síndrome de dificuldade respiratória aguda, alveolite, doença pulmonar intersticial, pneumonite).
j. Dor abdominal (desconforto abdominal, dor abdominal, dor abdominal baixa, dor abdominal alta, hipersensibilidade dolorosa do abdómen).
k. Esofagite (esofagite, úlcera esofágica).
l. Perfuração gastrointestinal (perfuração gastrointestinal, perfuração intestinal, perfuração do intestino grosso).
m. Transaminases elevadas (alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada, gama-glutamiltransferase aumentada, enzima hepática aumentada, função hepática alterada, prova da função hepática anormal, transaminases aumentadas).
n. Cistos renais (abcesso renal, cistos renais, hemorragia de cistos renais, infeção de cistos renais).
o. Aumento da creatinina sérica (aumento da creatinina sérica, diminuição da depuração da creatinina renal).
p. Edema (edema facial, edema generalizado, inchaço local, edema localizado, edema, edema periférico, edema periorbital).
q. Decréscimo da testosterona no sangue (diminuição da testosterona no sangue, hipogonadismo, hipogonadismo secundário).

Resumo do perfil de segurança em doentes pediátricos

A população da análise de segurança para 110 doentes pediátricos com tumores de todos os tipos (idade entre 1 e < 18 anos), que incluiu 41 doentes com LAGC ALK-positivo sistémico recidivante ou refratário ou com TMI ALK-positivo irressecável, recidivante ou refratário, é baseada em doentes que receberam crizotinib em 2 estudos de braço único, o estudo 0912 (n = 36) e o estudo 1013 (n = 5). No estudo 0912, os doentes receberam crizotinib com uma dose inicial de 100 mg/m^2, 130 mg/m^2, 165 mg/m^2, 215 mg/m^2, 280 mg/m^2 ou 365 mg/m^2 duas vezes por dia. No estudo 1013, o crizotinib foi

administrado com uma dose inicial de 250 mg duas vezes por dia. Existia uma população total de 25 doentes pediátricos com LAGC ALK-positivo dos 3 aos < 18 anos de idade e de 16 doentes pediátricos com TMI ALK-positivo dos 2 aos < 18 anos de idade. A experiência sobre a utilização de crizotinib em doentes pediátricos nos diferentes subgrupos (idade, género e raça) é limitada e não permite tirar conclusões definitivas. Os perfis de segurança foram consistentes entre os subgrupos de idade, género e raça, embora se tenham constatado ligeiras diferenças nas frequências das reações adversas dentro de cada subgrupo. As reações adversas mais frequentes (≥ 80%) notificadas em todos os subgrupos (idade, género e raça) foram transaminases elevadas, vómitos, neutropenia, náuseas, diarreia e leucopenia. A reação adversa grave mais frequente (90%) foi a neutropenia.

A mediana da duração do tratamento para os doentes pediátricos com tumores de todos os tipos foi de 2,8 meses. Ocorreu descontinuação permanente do tratamento devido a um acontecimento adverso em 11 (10%) doentes. Ocorreram interrupções da dose e reduções da dose em 47 (43%) e 15 (14%) doentes, respetivamente. As reações adversas mais frequentes (> 60%) foram transaminases elevadas, vómitos, neutropenia, náuseas, diarreia e leucopenia. As reações adversas de Grau 3 ou 4 mais frequentes (≥ 40%) foram neutropenia.

A mediana da duração do tratamento para os doentes pediátricos com LAGC ALK-positivo foi de 5,1 meses. Ocorreu descontinuação permanente do tratamento devido a um acontecimento adverso em 1 (4%) doente. Onze dos 25 (44%) doentes com LAGC ALK-positivo descontinuaram permanentemente o tratamento com crizotinib devido a terem sido submetidos posteriormente a um transplante de células estaminais hematopoiéticas (TCEH). Ocorreram interrupções da dose e reduções da dose em 17 (68%) e 4 (16%) doentes, respetivamente. As reações adversas mais frequentes (≥ 80%) foram diarreia, vómitos, transaminases elevadas, neutropenia, e leucopenia e náuseas. As reações adversas de Grau 3 ou 4 mais frequentes (≥ 40%) foram neutropenia, leucopenia e linfopenia.

A mediana da duração do tratamento para os doentes pediátricos com TMI ALK-positivo foi de 21,8 meses. Ocorreu descontinuação permanente do tratamento devido a um acontecimento adverso em 4 (25%) doentes. Ocorreram interrupções da dose e reduções da dose em 12 (75%) e 4 (25%) doentes, respetivamente. As reações adversas mais frequentes (≥ 80%) foram neutropenia, e leucopenia, náuseas e vómitos. A reação adversa de Grau 3 ou 4 mais frequente (≥ 40%) foi a neutropenia.

O perfil de segurança do crizotinib em doentes pediátricos com LAGC ALK-positivo ou com TMI ALK-positivo foi, em geral, consistente com o anteriormente estabelecido em adultos com CPNPC avançado ALK-positivo ou ROS1-positivo, com algumas variações nas frequências. Foram notificadas reações adversas de Grau 3 ou 4 de neutropenia, leucopenia e diarreia com uma frequência superior (diferença ≥ 10%) nos doentes pediátricos com LAGC ALK-positivo ou com TMI ALK-positivo comparativamente aos doentes adultos com CPNPC avançado ALK-positivo ou ROS1-positivo. A idade, comorbilidades e patologias subjacentes são diferentes nestas 2 populações, o que poderá explicar as diferenças nas frequências.

As reações adversas para doentes pediátricos com tumores de todos os tipos listadas na Tabela 10 são apresentadas por classe de sistema de órgãos e categorias de frequência, definidas utilizando a seguinte convenção: muito frequentes (≥ 1/10), frequentes (≥ 1/100, < 1/10), pouco frequentes (≥ 1/1000, < 1/100), raras (≥ 1/10 000, < 1/1000), muito raras (< 1/10 000), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 10. Reações adversas notificadas em doentes pediátricos (N = 110)

	Tumores de todos os tipos (N = 110)	
Classe de sistema de órgãos	**Muito frequentes**	**Frequentes**
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia[a] (71%) Leucopenia[b] (63%) Anemia[c] (52%) Trombocitopenia[d] (21%)	

	Tumores de todos os tipos (N = 110)	
Classe de sistema de órgãos	**Muito frequentes**	**Frequentes**
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipofosfatemia (30%) Diminuição do apetite (39%)	
Doenças do sistema nervoso	Neuropatia[e] (26%) Disgeusia (10%)	
Afeções oculares	Distúrbio da visão[f] (44%)	
Cardiopatias	Bradicardia[g] (14%) Tonturas (16%)	Prolongamento do QT no eletrocardiograma (4%)
Doenças gastrointestinais	Vómitos (77%) Diarreia (69%) Náuseas (71%) Obstipação (31%) Dispepsia (10%) Dor abdominal[h] (43%)	Esofagite (4%)
Afeções hepatobiliares	Transaminases elevadas[i] (87%) Fosfatase alcalina no sangue aumentada (19%)	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção cutânea (3%)
Doenças renais e urinárias	Aumento da creatinina sérica (45%)	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Edema[j] (20%) Fadiga (46%)	

Data do *cutoff* dos dados: 3 de setembro de 2019.
Os acontecimentos cuja terminologia representa o mesmo conceito médico ou doença foram agrupados e notificados como uma única reação adversa medicamentosa na Tabela 10. Os termos realmente notificados no estudo até à data do *cutoff* dos dados e que contribuíram para a reação adversa medicamentosa relevante são indicados entre parênteses, conforme listado a seguir.

a. Neutropenia (neutropenia febril, neutropenia, contagem de neutrófilos diminuída)
b. Leucopenia (leucopenia, contagem de leucócitos diminuída)
c. Anemia (anemia, anemia macrocítica, anemia megaloblástica, hemoglobina, hemoglobina diminuída, anemia hipercrómica, anemia hipocrómica, anemia hipoplásica, anemia microcítica, anemia microcítica normocrómica)
d. Trombocitopenia (contagem de plaquetas diminuída, trombocitopenia)
e. Neuropatia (sensação de queimadura, distúrbio da marcha, fraqueza muscular, parestesia, neuropatia motora periférica, neuropatia sensorial periférica)
f. Distúrbio da visão (fotofobia, fotopsia, visão turva, acuidade visual reduzida, compromisso visual, moscas volantes)
g. Bradicardia (bradicardia, bradicardia sinusal)
h. Dor abdominal (desconforto abdominal, dor abdominal, dor abdominal baixa, dor abdominal alta, hipersensibilidade dolorosa do abdómen)
i. Transaminases elevadas (alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada, gamaglutamiltransferase aumentada)
j. Edema (edema facial, edema localizado, edema periférico, edema periorbital).

Embora nem todas as reações adversas identificadas na população adulta tenham sido observadas em ensaios clínicos de doentes pediátricos, as mesmas reações adversas para os doentes adultos devem ser consideradas para os doentes pediátricos. As mesmas precauções para os doentes adultos devem ser consideradas para os doentes pediátricos.

Descrição das reações adversas selecionadas

Hepatotoxicidade
A ocorrência de hepatotoxicidade deve ser monitorizada e tratada nos doentes, tal como recomendado nas secções 4.2 e 4.4.

Doentes adultos com CPNPC

Ocorreu hepatotoxicidade induzida pelo medicamento com resultado fatal em 0,1% dos 1722 doentes adultos com CPNPC tratados com crizotinib transversalmente aos estudos clínicos. Foram observadas elevações concomitantes da ALT e/ou AST ≥ 3 × LSN e na bilirrubina total ≥ 2 × LSN sem elevações significativas da fosfatase alcalina (≤ 2 × LSN) em menos de 1% dos doentes tratados com crizotinib.

Foram observados aumentos para Graus 3 ou 4 nas elevações da ALT ou AST em 187 (11%) e 95 (6%) dos doentes adultos, respetivamente. Dezassete (1%) doentes necessitaram de descontinuação permanente do tratamento associada a transaminases elevadas, sugerindo que estes acontecimentos eram geralmente possíveis de gerir com modificações de dose conforme definido na Tabela 4 (ver secção 4.2). No Estudo 1014 de Fase 3 aleatorizado, foram observados aumentos para Graus 3 ou 4 nas elevações da ALT ou AST em 15% e 8% dos doentes a receberem crizotinib relativamente a 2% e 1% dos doentes a receberem quimioterapia. No Estudo 1007 de Fase 3 aleatorizado, foram observados aumentos para Graus 3 ou 4 na elevação da ALT ou AST em 18% e 9% dos doentes a receberem crizotinib e 5% e < 1% dos doentes a receberem quimioterapia.

As elevações das transaminases ocorreram geralmente nos dois primeiros meses de tratamento. Transversalmente aos estudos com crizotinib em doentes adultos com CPNPC ALK-positivo ou ROS1-positivo, o tempo mediano para o início de aumentos de Graus 1 ou 2 das transaminases foi de 23 dias. O tempo mediano para início de aumentos de Graus 3 ou 4 das transaminases foi de 43 dias.

As elevações das transaminases de Graus 3 e 4 foram geralmente reversíveis após a interrupção do tratamento. Transversalmente aos estudos com crizotinib em doentes adultos com CPNPC ALK-positivo ou ROS1-positivo (N=1722), as reduções de dose associadas a aumentos das transaminases ocorreram em 76 (4%) doentes. Dezassete (1%) doentes necessitaram de descontinuação permanente do tratamento.

Doentes pediátricos
Em estudos clínicos de 110 doentes pediátricos com vários tipos de tumores tratados com crizotinib, 70% e 75% dos doentes tiveram aumentos da AST e da ALT, respetivamente, com aumentos de Grau 3 e 4 em 7% e 6% dos doentes, respetivamente.

Efeitos gastrointestinais
Os cuidados de suporte deverão incluir medicamentos antieméticos. Para cuidados de suporte adicionais para doentes pediátricos, ver secção 4.4.

Doentes adultos com CPNPC
Náuseas (57%), diarreia (54%), vómitos (51%) e obstipação (43%) foram os acontecimentos gastrointestinais mais frequentemente notificados, por todas as causas, em doentes adultos com CPNPC ALK-positivo ou ROS1-positivo. A maioria dos acontecimentos foi de gravidade ligeira a moderada. Os tempos medianos para início de náuseas e vómitos foram de 3 dias e estes acontecimentos diminuíram em frequência após 3 semanas de tratamento. Os tempos medianos para o início da diarreia e obstipação foram de 13 e 17 dias, respetivamente. Os cuidados de suporte para a diarreia e obstipação deverão incluir medicamentos antidiarreicos e laxantes, respetivamente.

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

Doentes pediátricos
Em ensaios clínicos, vómitos (77%), diarreia (69%), náuseas (71%), dor abdominal (43%) e obstipação (31%) foram os acontecimentos gastrointestinais mais frequentemente notificados, por todas as causas, em 110 doentes pediátricos com vários tipos de tumores tratados com crizotinib. Para os doentes com LAGC ALK-positivo ou TMI ALK-positivo tratados com crizotinib, os vómitos (95%), diarreia (85%), náuseas (83%), dor abdominal (54%) e obstipação (34%) foram os acontecimentos gastrointestinais notificados mais frequentemente, por todas as causas (ver secção 4.4). O crizotinib pode causar toxicidades gastrointestinais graves em doentes pediátricos com LAGC ou TMI (ver secção 4.4).

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

Doentes adultos com CPNPC
Transversalmente aos estudos em doentes adultos com CPNPC avançado com ALK-positivo ou ROS1-positivo, foi registado um QTcF (QT corrigido pelo método Fridericia) ≥ 500 ms em 34 (2,1%) de 1619 doentes com, pelo menos, um ECG após a linha de base e foi observado um aumento máximo em QTcF ≥ 60 ms relativamente à linha de base em 79 (5,0%) de 1585 doentes com um ECG realizado na linha de base e, pelo menos, um ECG após a linha de base. Foi notificado prolongamento do QT no eletrocardiograma de Graus 3 ou 4, por todas as causas, em 27 (1,6%) de 1722 doentes (ver secções 4.2, 4.4, 4.5 e 5.2).

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

Doentes pediátricos
Em estudos clínicos com crizotinib em 110 doentes pediátricos com vários tipos de tumores, foi notificado prolongamento do intervalo QT em 4% dos doentes..

Bradicardia
A utilização de medicamentos concomitantes associada à bradicardia deve ser cuidadosamente avaliada. Os doentes que desenvolverem bradicardia sintomática devem ser geridos como recomendado nas secções Modificação de Dose e Advertências e Precauções (ver secções 4.2, 4.4 e 4.5).

Doentes adultos com CPNPC
Em estudos com crizotinib em doentes adultos com CPNPC avançado com ALK-positivo ou ROS1-positivo, 219 (13%) dos 1722 doentes tratados com crizotinib tiveram bradicardia por todas as causas. A maioria dos acontecimentos foi de intensidade ligeira. Um total de 259 (16%) dos 1666 doentes com, pelo menos, uma avaliação dos sinais vitais após o início do estudo, tinha uma frequência cardíaca < 50 bpm.

Doentes pediátricos
Em estudos clínicos com crizotinib em 110 doentes pediátricos com vários tipos de tumores, foi notificada bradicardia por todas as causas em 14% dos doentes, incluindo bradicardia de Grau 3 em 1% dos doentes.

Doença pulmonar intersticial/pneumonite
Os doentes com sintomas pulmonares indicativos de DPI/pneumonite devem ser monitorizados. Devem ser excluídas outras potenciais causas de DPI/pneumonite (ver secções 4.2 e 4.4).

Doentes adultos com CPNPC
Pode ocorrer DPI/pneumonite grave, com risco de vida ou fatal em doentes tratados com crizotinib. Transversalmente aos estudos em doentes adultos com CPNPC ALK-positivo ou ROS1-positivo (N=1722), 50 (3%) doentes tratados com crizotinib desenvolveram DPI por todas as causas de

qualquer Grau, incluindo18 (1%) doentes com DPI de Graus 3 ou 4 e a 8 (< 1%) doentes com casos fatais. De acordo com a avaliação realizada por uma Comissão de Revisão Independente (*Independent Review Committee*, IRC) dos doentes com CPNPC com ALK-positivo (N=1669), 20 (1,2%) dos doentes desenvolveram DPI/pneumonite, incluindo 10 (< 1%) doentes com casos fatais. Estes casos geralmente ocorreram nos 3 meses após início do tratamento.

Doentes pediátricos
Foi notificada DPI/pneumonite em estudos clínicos com crizotinib em doentes pediátricos com vários tipos de tumores em 1 doente (1%), e tratava-se de pneumonite de Grau 1.

Efeitos visuais
Recomenda-se uma avaliação oftalmológica se a perturbação visual persistir ou se aumentar de intensidade. Devem ser realizados exames oftalmológicos de linha de base e de seguimento para os doentes pediátricos (ver secções 4.2 e 4.4).

Doentes adultos com CPNPC
Em estudos clínicos com crizotinib em doentes adultos com CPNPC avançado com ALK-positivo ou ROS1-positivo (N=1722), foi notificado defeito do campo visual de Grau 4 com perda da visão em 4 (0,2%) doentes. A atrofia e anomalia do nervo ótico foram notificadas como potenciais causas da perda da visão (ver secção 4.4).

Perturbações da visão, por todas as causas e de todos os graus, mais frequentemente alterações da visão, fotopsia, visão turva e moscas volantes foram referidos por 1084 (63%) dos 1722 doentes adultos tratados com crizotinib. Dos 1084 doentes com perturbações da visão, 95% tiveram acontecimentos de gravidade ligeira. Sete (0,4%) doentes tiveram descontinuação temporária do tratamento e 2 (0,1%) doentes tiveram uma redução de dose associada a perturbações da visão. Não houve descontinuações permanentes associadas a perturbações da visão para nenhum dos 1722 doentes tratados com crizotinib.

Com base no "Visual Symptom Assessment Questionnaire" (VSAQ-ALK), os doentes adultos tratados com crizotinib no Estudo 1007 e no Estudo 1014 referiram uma maior incidência de distúrbios visuais, relativamente aos doentes tratados com quimioterapia. O início dos distúrbios da visão começou, de uma forma geral, durante a primeira semana de administração do medicamento. A maioria dos doentes no braço crizotinib nos Estudos 1007 e 1014 de Fase 3 aleatorizados (> 50%) referiu distúrbios visuais, os quais ocorreram com uma frequência de 4 a 7 dias em cada semana, duraram até 1 minuto e tiveram um impacto ligeiro ou ausência de impacto (pontuações 0 a 3 de uma pontuação máxima de 10) nas atividades diárias, como registado pelo questionário VSAQ-ALK.

Um subestudo oftalmológico que recorreu a avaliações oftalmológicas específicas em determinados pontos de tempo foi realizado em 54 doentes adultos com CPNPC que receberam crizotinib 250 mg duas vezes por dia. Trinta e oito (70,4%) dos 54 doentes sofreram um acontecimento adverso emergente do tratamento, por todas as causas, da classe de sistema de órgãos "Afeções oculares", sendo que 30 desses doentes foram submetidos a exames oftalmológicos. Dos 30 doentes, foi comunicada uma anomalia oftalmológica de qualquer tipo em 14 (36,8%) doentes e não se observou qualquer descoberta oftalmológica em 16 (42,1%) doentes. As descobertas mais comuns disseram respeito à biomicroscopia com lâmpada de fenda (21,1%), fundoscopia (15,8%) e acuidade visual (13,2%). Anomalias oftalmológicas pré-existentes e quadros clínicos concomitantes que podiam contribuir para descobertas oculares foram observados em muitos doentes e não foi possível determinar qualquer relação causal conclusiva com o crizotinib. Não houve descobertas relacionadas com a avaliação da contagem de células do humor aquoso e do flare aquoso da câmara anterior. Nenhuma perturbação visual associada ao crizotinib pareceu estar relacionada com alterações na melhor acuidade visual corrigida, no humor vítreo, na retina ou no nervo ótico.

Em doentes adultos com um novo início de perda visual de Grau 4, o tratamento com crizotinib deve ser descontinuado e deve ser realizada uma avaliação oftalmológica.

Doentes pediátricos
Em estudos clínicos com crizotinib em 110 doentes pediátricos com vários tipos de tumores, foi notificada perturbação da visão em 48 (44%) dos doentes. Os sintomas visuais mais frequentes foram visão turva (20%) e compromisso visual (11%).

Em estudos clínicos com crizotinib, 41 doentes com LAGC ALK-positivo ou TMI ALK-positivo, foi notificada perturbação da visão em 25 (61%) dos doentes. Entre os doentes pediátricos que tiveram perturbações da visão, um doente com TMI teve perturbação miópica do nervo ótico de Grau 3, que era de Grau 1 na linha de base. Os sintomas visuais mais frequentes foram visão turva (24%), compromisso visual (20%), fotopsia (17%) e moscas volantes (15%). Foram todos de Grau 1 ou 2.

Efeitos no sistema nervoso
Doentes adultos com CPNPC
Neuropatia, por todas as causas, como está definida na Tabela 9, foi referida por 435 (25%) de 1722 doentes adultos com CPNPC avançado com ALK-positivo ou ROS1-positivo tratados com crizotinib. A disgeusia foi também muito frequentemente notificada nestes estudos, mas foi principalmente de gravidade de Grau 1.

Doentes pediátricos
Em estudos clínicos com crizotinib em 110 doentes pediátricos com vários tipos de tumores, foi notificada neuropatia e disgeusia em 26% e 9% dos doentes, respetivamente.

Cistos renais
Deve ser ponderada a monitorização periódica com imagens e urinálise nos doentes que desenvolverem cistos renais.

Doentes adultos com CPNPC
Foram observados cistos renais complexos por todas as causas em 52 (3%) dos 1722 doentes adultos com CPNPC avançado com ALK-positivo ou ROS1-positivo tratados com crizotinib. Foi observada invasão cística local para além do rim em alguns doentes.

Doentes pediátricos
Em estudos clínicos com crizotinib em 110 doentes pediátricos com vários tipos de tumores, não foram notificados cistos renais.

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

Doentes adultos com CPNPC
Transversalmente aos estudos em doentes adultos com CPNPC avançado com ALK-positivo ou ROS1-positivo (N=1722), foi observada neutropenia de Graus 3 ou 4 em 212 (12%) doentes tratados com crizotinib. O tempo mediano para início de neutropenia de qualquer grau foi de 89 dias. A neutropenia foi associada a redução da dose ou descontinuação permanente do tratamento em 3% e < 1% dos doentes, respetivamente. Menos de 0,5% dos doentes que participaram em estudos clínicos com crizotinib desenvolveram neutropenia febril.

Transversalmente aos estudos em doentes adultos com CPNPC avançado com ALK-positivo ou ROS1-positivo (N=1722), foi observada leucopenia de Grau 3 ou 4 em 48 (3%) doentes tratados com crizotinib. O tempo mediano para início de leucopenia de qualquer grau foi de 85 dias. A leucopenia foi associada a redução da dose em < 0,5% dos doentes, e nenhum doente teve uma descontinuação permanente do tratamento com crizotinib associada à leucopenia.

Em estudos clínicos do crizotinib em doentes adultos com CPNPC avançado com ALK-positivo ou ROS1-positivo, foram observadas descidas para Graus 3 ou 4 nos leucócitos e neutrófilos com frequências de 4% e 13%, respetivamente.

Doentes pediátricos
Em estudos clínicos com crizotinib em 110 doentes pediátricos com vários tipos de tumores, foi notificada neutropenia em 71% dos doentes, incluindo neutropenia de Grau 3 ou 4 observada em 58 doentes (53%). Ocorreu neutropenia febril em 4 doentes (3,6%). Foi notificada leucopenia em 63% dos doentes, incluindo leucopenia de Grau 3 ou 4 observada em 18 doentes (16%).

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram
(preferencialmente)
ou através dos seguintes contactos:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos – inibidores da proteína cinase; Código ATC: L01 ED01.

Mecanismo de ação

O crizotinib é uma pequena molécula seletiva inibidora do recetor da tirosina cinase (RTK) do ALK e das suas variantes oncogénicas (i.e., eventos de fusão do ALK e mutações do ALK selecionadas). O crizotinib é também um inibidor do Recetor do Fator de Crescimento do Hepatócito (HGFR, c-Met) RTK, ROS1 (c-ros) e do *Recepteur d'Origine Nantais* (RON) RTK. O crizotinib demonstrou inibição dependente da concentração da atividade da cinase do ALK, ROS1 e do c-Met nos ensaios bioquímicos e inibiu a fosforilação e modulou os fenótipos dependentes da cinase em ensaios efetuados em células. O crizotinib demonstrou atividade inibitória de crescimento seletiva e potente e induziu apoptose em linhas de células tumorais exibindo eventos de fusão do ALK (incluindo proteína de equinoderme associada a microtúbulos 4 [EML4]-ALK e nucleofosmina [NPM]-ALK), eventos de fusão do ROS1 ou exibindo amplificação do locus do gene *ALK* ou *MET*. O crizotinib demonstrou eficácia antitumoral, incluindo atividade antitumoral citorredutora marcada, em ratinhos com xenotransplantes tumorais que expressavam proteínas de fusão de ALK. A eficácia antitumoral do crizotinib foi dependente da dose e correlacionou-se com a inibição farmacodinâmica da fosforilação das proteínas de fusão do ALK (incluindo EML4-ALK e NPM-ALK) em tumores *in vivo.* O crizotinib

também demonstrou atividade antitumoral acentuada em estudos sobre xenotransplante em ratinhos, nos quais foram gerados tumores recorrendo a linhas celulares NIH-3T3 modificadas para expressar fusões chave do ROS1 identificadas em tumores humanos. A eficácia antitumoral do crizotinib foi dependente da dose e demonstrou uma correlação com a inibição da fosforilação do ROS1 *in vivo*. Estudos *in vitro* em 2 linhas celulares derivadas de LAGC (SU-DHL-1 e Karpas-299, ambas contendo NPM-ALK) mostraram que o crizotinib era capaz de induzir apoptose e, nas células Karpas-299, o crizotinib inibiu a proliferação e a sinalização mediada pelo ALK com doses clinicamente alcançáveis. Os dados *in vivo* obtidos num modelo de Karpas-299 mostraram regressão completa do tumor com doses de 100 mg/kg uma vez por dia.

Estudos clínicos

CPNPC avançado com ALK-positivo em doentes não tratados previamente – Estudo 1014 de Fase 3 aleatorizado
A eficácia e a segurança do crizotinib para o tratamento de doentes com CPNPC ALK-positivo metastático, que não tinham recebido tratamento sistémico anterior para a doença avançada, foram demonstradas no Estudo 1014 global, aleatorizado e aberto.

A análise populacional total incluiu 343 doentes com CPNPC avançado com ALK-positivo identificados por hibridização *in situ* fluorescente (FISH) antes da aleatorização: 172 doentes foram aleatorizados para o braço do crizotinib e 171 doentes foram aleatorizados para o braço da quimioterapia (pemetrexedo + carboplatina ou cisplatina, até 6 ciclos de tratamento). As características demográficas e da doença da população global do estudo foram 62% do sexo feminino, idade mediana de 53 anos, estado 0 ou 1 (95%) do desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) na linha de base, 51% Caucasianos e 46% Asiáticos, 4% fumadores atuais, 32% ex-fumadores e 64% que nunca fumaram. As características da doença da população global do estudo eram doença metastática em 98% dos doentes, 92% dos tumores dos doentes foram classificados histologicamente como adenocarcinoma e 27% dos doentes tinham metástases cerebrais.

Os doentes puderam continuar o tratamento com crizotinib além do período de progressão da doença definida segundo os critérios *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST), se indicado pelo Investigador e o doente ainda estivesse a ter benefício clínico. Sessenta e cinco dos 89 (73%) doentes tratados com crizotinib e 11 dos 132 (8,3%) doentes tratados com quimioterapia continuaram o tratamento durante pelo menos 3 semanas após uma progressão objetiva da doença. Os doentes aleatorizados para o braço da quimioterapia podiam trocar e receber crizotinib após apresentarem progressão da doença definida segundo os critérios do RECIST e confirmada por revisão radiológica independente (RRI). Cento e quarenta e quatro (84%) doentes do braço da quimioterapia receberam subsequentemente tratamento com crizotinib.

O crizotinib prolongou significativamente a sobrevivência livre de progressão (PFS), o objetivo primário do estudo, relativamente à quimioterapia como avaliado por RRI. O benefício do crizotinib na PFS foi consistente ao longo dos subgrupos de características dos doentes na linha de base, tais como, idade, sexo, raça, condição da classe de fumador e tempo desde o diagnóstico, pontuação do estado de desempenho ECOG e presença de metástases cerebrais. Observou-se uma melhoria numérica na sobrevivência global (OS) nos doentes tratados com crizotinib, embora esta melhoria não tenha sido estatisticamente significativa. Os dados de eficácia do Estudo 1014 de Fase 3 aleatorizado estão resumidos na Tabela 11 e as curvas de Kaplan-Meier para a PFS e a OS encontram-se nas Figuras 1 e 2, respetivamente.

Tabela 11. Resultados de eficácia em doentes com CPNPC avançado com ALK-positivo não tratados previamente do Estudo 1014 de Fase 3 aleatorizado (análise populacional total)*

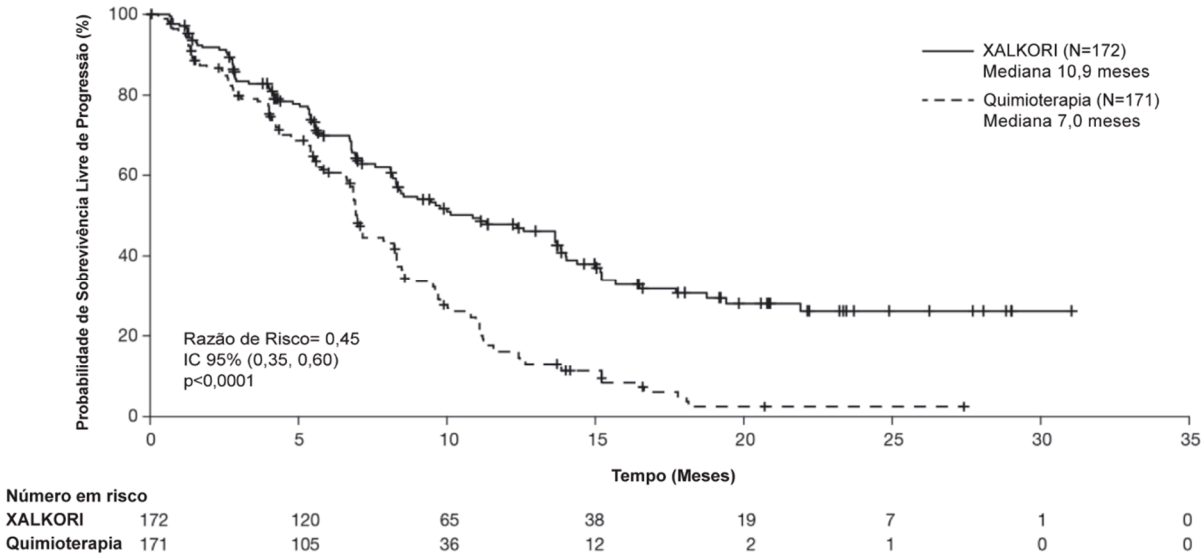
Parâmetro de resposta	Crizotinib N=172	Quimioterapia N=171
Sobrevivência livre de progressão (baseado no RRI)		
Número com acontecimentos, n (%)	100 (58%)	137 (80%)
PFS mediana em meses (IC 95%)	10,9 (8,3; 13,9)	7,0[a] (6,8; 8,2)
HR (IC 95%)[b]	0,45 (0,35, 0,60)	
valor p[c]	< 0,0001	
Sobrevivência global[d]		
Número de mortes, n (%)	71 (41%)	81 (47%)
OS mediana em meses (IC 95%)	NA (45,8; NA)	47,5 (32,2; NA)
HR (IC 95%)[b]	0,76 (0,55, 1,05)	
valor p[c]	0,0489	
Probabilidade de sobrevivência aos 12 meses,[d] % (IC 95%)	83,5 (77,0; 88,3)	78,4 (71,3; 83,9)
Probabilidade de sobrevivência aos 18 meses,[d] % (IC 95%)	71,5 (64,0; 77,7)	66,6 (58,8; 73,2)
Probabilidade de sobrevivência aos 48 meses,[d] % (IC 95%)	56,6 (48,3; 64,1)	49,1 (40,5; 57,1)
Taxa de resposta objetiva (baseado no RRI)		
Taxa de resposta objetiva % (IC 95%)	74% (67; 81)	45%[e] (37; 53)
valor p[f]	< 0,0001	
Duração da resposta		
Meses[g] (IC 95%)	11,3 (8,1; 13,8)	5,3 (4,1; 5,8)

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; HR=Razão de Risco; RRI = revisão radiológica independente; N/n = número de doentes; NA= não atingido; PFS = sobrevivência livre de progressão; ORR = taxa de resposta objetiva; OS = sobrevivência global.

* A PFS, a taxa de resposta objetiva e a duração da resposta baseiam-se na data de *cutoff* dos dados de 30 de novembro de 2013; a OS baseia-se na data da última visita do último doente de 30 de novembro de 2016 e baseia-se numa mediana de seguimento de aproximadamente 46 meses.

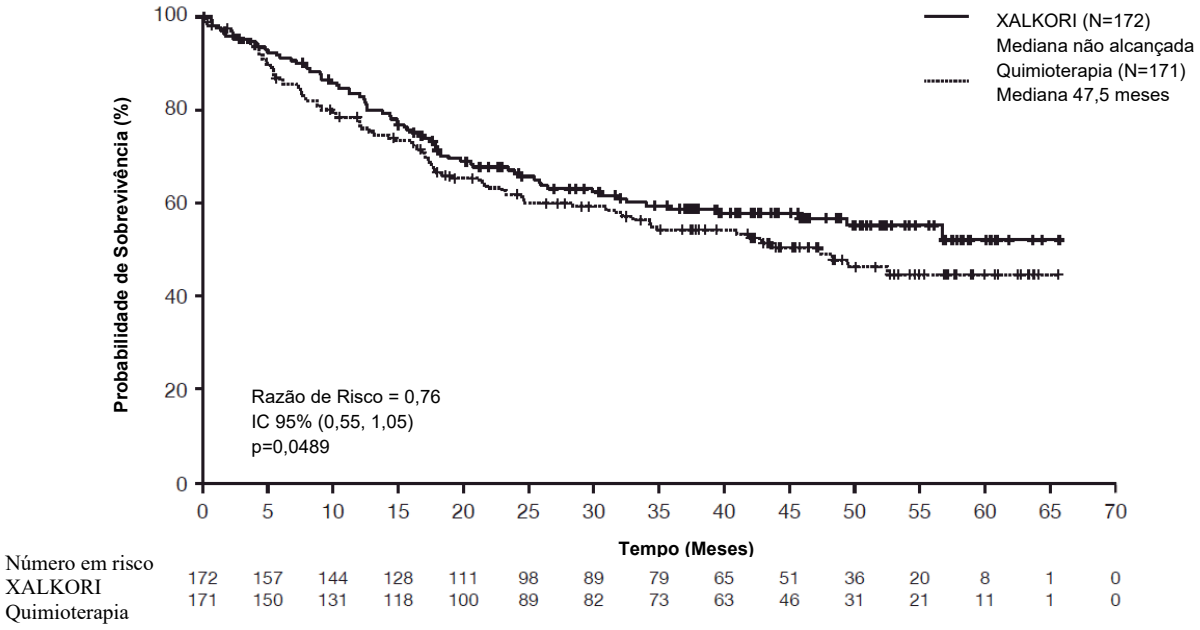
a. A PFS mediana foi de 6,9 meses (IC 95%: 6,6, 8,3) para pemetrexedo/cisplatina (HR=0,49; valor p < 0,0001 para crizotinib comparado com pemetrexedo/cisplatina) e 7,0 meses (IC 95%: 5,9, 8,3) para pemetrexedo/carboplatina (HR=0,45: valor p < 0,0001 para crizotinib comparado com pemetrexedo/carboplatina).
b. Baseado na análise de estratificação de risco proporcional de Cox.
c. Baseado no teste log-rank estratificado (unilateral).
d. Atualizado com base na análise final da OS. A análise OS não foi ajustada para os efeitos potencialmente suscetíveis de confusão da troca (144 [84%] doentes no braço da quimioterapia receberam tratamento posterior com crizotinib).
e. As ORR foram de 47% (IC 95%: 37, 58) para pemetrexedo/cisplatina (valor p < 0,0001 comparado com crizotinib) e 44% (IC 95%: 32, 55) com pemetrexedo/carboplatina (valor p < 0,0001 comparado com crizotinib).
f. Baseado no teste Cochran-Mantel-Haenszel estratificado (bilateral).
g. Estimado usando o método Kaplan-Meier.

Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier para a sobrevivência livre de progressão (baseado no RRI) por braço de tratamento no Estudo 1014 de Fase 3 aleatorizado (análise populacional total) em doentes com CPNPC avançado com ALK-positivo não tratados previamente



Abreviaturas: IC=intervalo de confiança; N=número de doentes; p= valor p.

Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier para a sobrevivência global por braço de tratamento no Estudo 1014 de Fase 3 aleatorizado (análise populacional total) em doentes com CPNPC avançado com ALK-positivo não tratados previamente



Abreviaturas: IC=intervalo de confiança; N=número de doentes; p= valor p.

Para doentes com metástases cerebrais na linha de base previamente tratados, o tempo até progressão intracraniana (TTP-IC) mediano foi de 15,7 meses no braço do crizotinib (N=39) e 12,5 meses no braço da quimioterapia (N=40) (HR=0,45 [IC 95%: 0,19, 1,07]; valor p unilateral=0,0315. Para

doentes sem metástases cerebrais na linha de base, o TTP-IC mediano não foi alcançado no braço do crizotinib (N=132) nem no braço da quimioterapia (N=131) (HR=0,69 [IC 95%: 0,33, 1,45]; valor p unilateral=0,1617).

Os sintomas referidos pelos doentes e a qualidade de vida (QOL) global foram recolhidos utilizando o questionário EORTC QLQ-C30 e o seu módulo relativo ao cancro do pulmão (EORTC QLQ-LC13). Um total de 166 doentes no braço de crizotinib e 163 doentes no braço da quimioterapia tinham completado os questionários EORTC QLQ-C30 e LC-13 na linha de base e em pelo menos uma visita após a linha de base. Foi observada uma melhoria significativamente maior na QOL global no braço do crizotinib em relação ao braço da quimioterapia (diferença global na mudança das pontuações em relação à linha de base 13,8; valor p < 0,0001).

O tempo até à deterioração (TTD) foi pré-especificado como a primeira ocorrência de um aumento ≥ 10 pontos nas pontuações a partir da linha de base nos sintomas de dor no peito, tosse ou dispneia avaliados pelo EORTC QLQ-LC13.

O crizotinib deu origem a benefícios nos sintomas por prolongar significativamente o TTD relativamente à quimioterapia (mediana 2,1 meses relativamente a 0,5 meses; HR=0,59; IC 95%: 0,45, 0,77; Hochberg log-rank ajustado valor p bilateral = 0,0005).

CPNPC avançado com ALK-positivo previamente tratado – Estudo 1007 de Fase 3 aleatorizado
A eficácia e a segurança do crizotinib no tratamento de doentes com CPNPC metastático com ALK-positivo que tinham recebido tratamento prévio sistémico para a doença avançada foram demonstradas num Estudo 1007 global, aleatorizado e aberto.

A análise populacional total incluiu 347 doentes com CPNPC avançado com ALK-positivo identificado por FISH antes da aleatorização. Cento e setenta e três (173) doentes foram aleatorizados para o braço do crizotinib e 174 doentes foram aleatorizados para o braço da quimioterapia (pemetrexedo ou docetaxel). As características demográficas e da doença da população global do estudo foram 56% do sexo feminino, idade mediana de 50 anos, estado 0 (39%) ou 1 (52%) do desempenho ECOG na linha de base, 52% Caucasianos e 45% Asiáticos, 4% de fumadores atuais, 33% de ex-fumadores e 63% que nunca fumaram, 93% doença metastática e 93% dos tumores dos doentes foram classificados histologicamente como adenocarcinoma.

Os doentes podiam continuar o tratamento designado após apresentarem progressão da doença definida segundo os critérios do RECIST, se indicado pelo Investigador e fosse considerado que o doente estava a ter benefício clínico. Cinquenta e oito dos 84 (69%) doentes tratados com crizotinib e 17 dos 119 (14%) doentes tratados com quimioterapia continuaram o tratamento durante pelo menos 3 semanas após uma progressão objetiva da doença. Os doentes aleatorizados para o braço da quimioterapia podiam trocar e receber crizotinib após apresentarem progressão da doença definida segundo os critérios do RECIST e confirmada por RRI.

O crizotinib prolongou significativamente a PFS, o objetivo primário do estudo, relativamente à quimioterapia como avaliado por RRI. O benefício do crizotinib na PFS foi consistente ao longo dos subgrupos de características dos doentes na linha de base, tais como, idade, sexo, raça, condição da classe de fumador, tempo desde o diagnóstico, pontuação do estado de desempenho ECOG, presença de metástases cerebrais e terapêutica prévia com ITC EGFR.

Os dados de eficácia do Estudo 1007 estão resumidos na Tabela 12 e as curvas de Kaplan-Meier para a PFS e a OS encontram-se nas Figuras 3 e 4, respetivamente.

Tabela 12. Resultados de eficácia do Estudo 1007 de Fase 3 aleatorizado (análise populacional total) em doentes com CPNPC avançado com ALK-positivo previamente tratados*

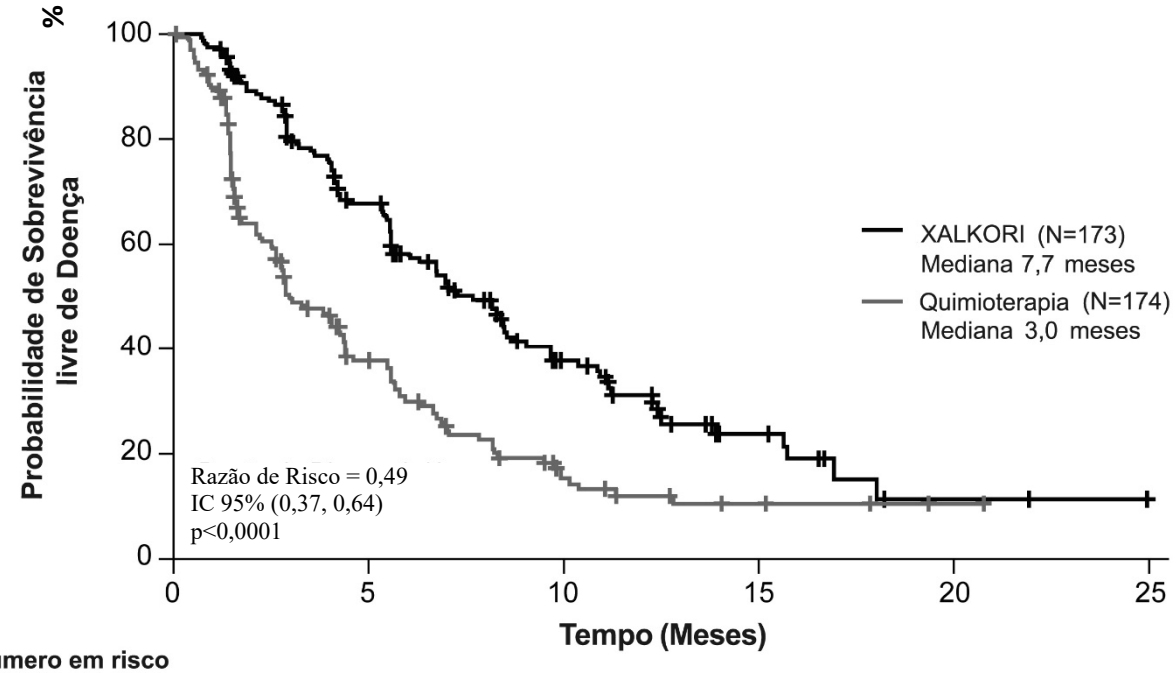
Parâmetro de resposta	**Crizotinib N=173**	**Quimioterapia N=174**
Sobrevivência livre de progressão (baseado no RRI)		
Número com acontecimentos, n (%)	100 (58%)	127 (73%)
Tipo de acontecimento, n (%)		
Doença progressiva	84 (49%)	119 (68%)
Morte sem progressão objetiva	16 (9%)	8 (5%)
PFS mediana em meses (IC 95%)	7,7 (6,0; 8,8)	3,0[a] (2,6; 4,3)
HR (IC 95%)[b]	0,49 (0,37; 0,64)	
valor p[c]	< 0,0001	
Sobrevivência global[d]		
Número de mortes, n (%)	116 (67%)	126 (72%)
OS mediana em meses (IC 95%)	21,7 (18,9; 30,5)	21,9 (16,8; 26,0)
HR (IC 95%)[b]	0,85 (0,66; 1,10)	
valor p[c]	0,1145	
Probabilidade de sobrevivência aos 6 meses,[e] % (IC 95%)	86,6 (80,5; 90,9)	83,8 (77,4; 88,5)
Probabilidade de sobrevivência a 1 ano,[e] % (IC 95%)	70,4 (62,9; 76,7)	66,7 (59,1; 73,2)
Taxa de resposta objetiva (baseado no RRI)		
Taxa de resposta objetiva % (IC 95%)	65% (58; 72)	20%[f] (14; 26)
valor p[g]	< 0,0001	
Duração da resposta		
Mediana[e], meses (IC 95%)	7,4 (6,1; 9,7)	5,6 (3,4; 8,3)

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; HR = Razão de Risco; RRI = revisão radiológica independente; N/n = número de doentes; PFS = sobrevivência livre de progressão; ORR = taxa de resposta objetiva; OS = sobrevivência global.

* A PFS, a taxa de resposta objetiva e a duração da resposta baseiam-se na data de *cutoff* dos dados de 30 de março de 2012; a OS baseia-se na data de *cutoff* dos dados de 31 de agosto de 2015.

a. Os tempos de PFS mediana foram de 4,2 meses (IC 95%: 2,8, 5,7) para pemetrexedo (HR=0,59; valor p=0,0004 para crizotinib comparado com pemetrexedo) e 2,6 meses (IC 95%: 1,6, 4,0) para docetaxel (HR=0,30; valor p < 0,0001 para crizotinib comparado com docetaxel).
b. Baseado na análise de estratificação de risco proporcional de Cox.
c. Baseado no teste log-rank estratificado (unilateral).
d. Atualizado com base na análise final da OS. A análise final da OS não foi ajustada para os efeitos potencialmente suscetíveis de confusão do *crossover* (154 [89%] doentes receberam tratamento posterior com crizotinib).
e. Estimado usando o método Kaplan-Meier.
f. As ORR foram de 29% (IC 95%: 21, 39) para pemetrexedo (valor p < 0,0001 comparado com crizotinib) e 7% (IC 95%: 2, 16) para docetaxel (valor p < 0,0001 comparado com crizotinib).
g. Baseado no teste Cochran-Mantel-Haenszel estratificado (bilateral).

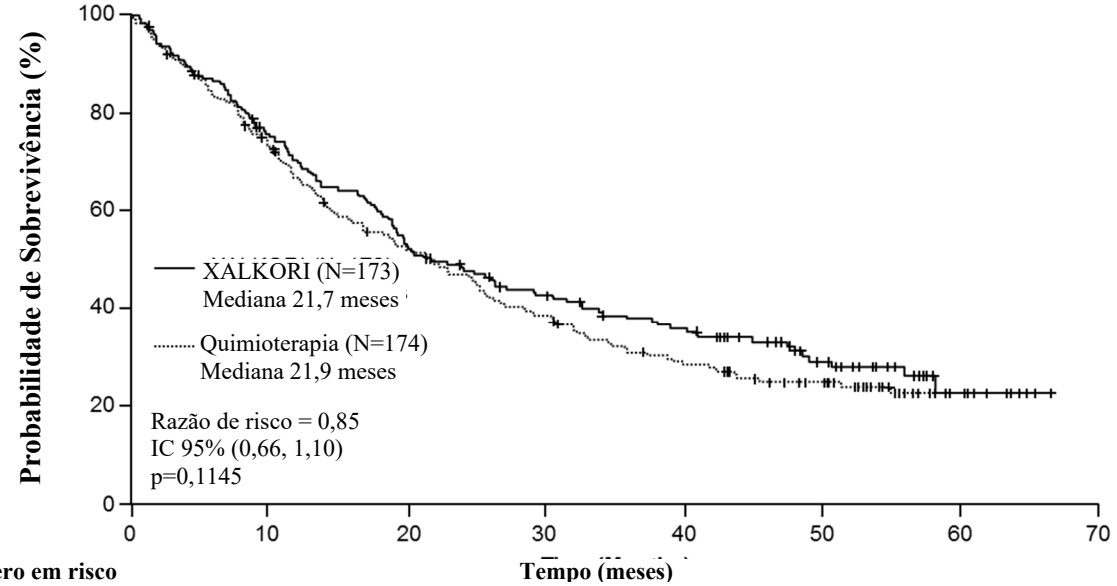
Figura 3. **Curvas de Kaplan-Meier para a sobrevivência livre de progressão (baseado no RRI) por braço de tratamento no Estudo 1007 de Fase 3 aleatorizado (análise populacional total) em doentes com CPNPC avançado com ALK-positivo previamente tratados**



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

Abreviaturas: IC=intervalo de confiança; N=número de doentes; p= valor p.

Figura 4. **Curvas de Kaplan-Meier para a sobrevivência global por braço de tratamento no Estudo 1007 de Fase 3 aleatorizado (análise populacional total) em doentes com CPNPC avançado com ALK-positivo previamente tratados**



Número em risco								
XALKORI	173	125	88	66	53	27	6	0
Quimioterapia	174	124	85	63	45	29	4	

Abreviaturas: IC=intervalo de confiança; N=número de doentes; p= valor p.

Foram recrutados cinquenta e dois (52) doentes tratados com crizotinib e 57 doentes tratados com quimioterapia com metástases cerebrais assintomáticas previamente tratadas ou por tratar no Estudo 1007 de Fase 3 aleatorizado. A Taxa de Controlo da Doença Intracraniana (DCR-IC) às 12 semanas foi de 65% e 46% para os doentes tratados com crizotinib e quimioterapia, respetivamente.

Foram recolhidos sintomas e QOL global referidos pelos doentes utilizando o questionário EORTC QLQ-C30 e o respetivo módulo relativo ao cancro do pulmão (EORTC QLQ-LC13) na linha de base (Dia 1 Ciclo 1) e ao Dia 1 de cada ciclo de tratamento subsequente. Um total de 162 doentes no braço de crizotinib e 151 doentes no braço da quimioterapia completaram os questionários EORTC QLQ-C30 E LC-13 na linha de base e em pelo menos 1 visita após a linha de base.

O crizotinib deu origem a um benefício nos sintomas por prolongar significativamente o tempo até a deterioração (mediana 4,5 meses relativamente a 1,4 meses) nos doentes que notificaram sintomas de dor no peito, dispneia ou tosse relativamente à quimioterapia (HR 0,50; IC 95%: 0,37, 0,66: Hochberg log-rank ajustado valor p bilateral < 0,0001).

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

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

Estudos de braço único em CPNPC avançado com ALK-positivo

A utilização do agente único crizotinib no tratamento de CPNPC avançado com ALK-positivo foi investigada em 2 estudos multinacionais de braço único (Estudos 1001 e 1005). Dos doentes recrutados nestes estudos, os doentes descritos abaixo tinham recebido terapêutica sistémica anterior para a doença metastática ou localmente avançada. O objetivo primário de eficácia em ambos os estudos foi a taxa de resposta objetiva (ORR) de acordo com o RECIST.

No momento de *cutoff* dos dados para análise PFS e ORR, foram recrutados, no Estudo 1001, um total de 149 doentes com CPNPC avançado ALK-positivo incluindo, 125 doentes com CPNPC avançado com ALK-positivo, previamente tratados. As características demográficas e da doença foram 50% sexo feminino, idade mediana de 51 anos, estado 0 (32%) e 1 (55%) no desempenho ECOG, 61% Caucasianos e 30% Asiáticos, menos de 1% eram fumadores atuais, 27% ex-fumadores, 72% que nunca fumaram, 94% doença metastática e 98% dos cancros foram classificados histologicamente como adenocarcinoma. A duração mediana do tratamento foi de 42 semanas.

Um total de 934 doentes com CPNPC avançado ALK-positivo foram tratados com crizotinib no Estudo 1005 no momento de *cutoff* dos dados para análise PFS e ORR. As caraterísticas demográficas e da doença foram 57% sexo feminino, idade mediana de 53 anos, estado 0/1 (82%) ou 2/3 (18%) no desempenho ECOG na linha de base, 52% Caucasianos e 44% Asiáticos, 4% fumadores atuais, 30% ex-fumadores, 66% que nunca fumaram, 92% doença metastática e 94% dos cancros foram classificados histologicamente como adenocarcinoma. A duração mediana do tratamento foi de 23 semanas. Os doentes podiam continuar o tratamento após apresentarem progressão da doença definida segundo os critérios do RECIST e avaliada por RRI, se indicado pelo Investigador. Setenta e sete dos 106 (73%) doentes continuaram com o tratamento com crizotinib durante pelo menos 3 semanas após progressão objetiva da doença.

Os dados de eficácia dos Estudos 1001 e 1005 são disponibilizados na Tabela 13.

Tabela 13. Resultados de eficácia para o CPNPC avançado ALK-positivo dos Estudos 1001 e 1005

Parâmetro de eficácia	Estudo 1001	Estudo 1005
	N=125[a]	**N=765[a]**
Taxa de resposta objetiva[b] [% (IC 95%)]	60 (51; 69)	48 (44; 51)
Tempo de resposta do tumor [mediana (intervalo)] semanas	7,9 (2,1; 39,6)	6,1 (3; 49)
Duração da resposta[c] [mediana (IC 95%)] semanas	48,1 (35,7; 64,1)	47,3 (36; 54)
Sobrevivência livre de progressão[c] [mediana (IC 95%)] meses	9,2 (7,3; 12,7)	7,8 (6,9; 9,5)[d]
	N=154[e]	**N=905[e]**
Número de mortes, n (%)	83 (54%)	504 (56%)
Sobrevivência global [c] [mediana IC 95%] meses	28,9 (21,1; 40,1)	21,5 (19,3; 23,6)

Abreviaturas: IC = Intervalo de Confiança; N/n = número de doentes; PFS = sobrevivência livre de progressão.

a. Na data de *cutoff* dos dados 1 de junho de 2011 (Estudo 1001) e 15 de fevereiro de 2012 (Estudo 1005).
b. Três doentes não foram avaliados no que diz respeito à resposta no Estudo 1001 e 42 doentes não foram avaliados no que diz respeito à resposta no Estudo 1005.
c. Estimados utilizando o método Kaplan-Meier.
d. Dados da PFS do Estudo 1005 incluiram 807 doentes na população de análise de segurança que foram identificados pelo teste FISH (data de *cutoff* dos dados 15 de fevereiro de 2012).
e. Na data de *cutoff* dos dados 30 de novembro de 2013.

CPNPC avançado com ROS1-positivo

A utilização do agente único crizotinib no tratamento de CPNPC em estado avançado com ROS1-positivo foi investigada no Estudo 1001, um ensaio multinacional, multicêntrico, de braço único. Estava incluído no estudo, ao momento do *cutoff* dos dados, um total de 53 doentes com CPNPC em estado avançado com ROS1-positivo, incluindo 46 doentes com CPNPC em estado avançado com ROS1-positivo anteriormente tratado e um número limitado de doentes (N=7) sem tratamento sistémico anterior. O objetivo primário da eficácia foi a ORR de acordo com o RECIST. Os objetivos secundários incluíam o tempo até resposta tumoral (TTR), duração da resposta (DoR), PFS e OS. Os doentes receberam 250 mg de crizotinib por via oral, duas vezes por dia.

As características demográficas foram: 57% do sexo feminino, idade mediana de 55 anos, estado 0 ou 1 (98%) e 2 (2%) no desempenho ECOG, Caucasianos (57%) e Asiáticos (40%), 25% ex-fumadores e 75% nunca fumaram. As características da doença foram: 94% doença metastática, 96% foram classificados histologicamente como adenocarcinoma e 13% sem terapêutica sistémica anterior para doença metastática.

No Estudo 1001, era necessário que os doentes tivessem CPNPC avançado com ROS1-positivo antes de entrarem para o estudo clínico. Para a maioria dos doentes, o CPNPC com ROS1-positivo foi identificado através de um estudo FISH. A duração mediana do tratamento foi de 22,4 meses (IC 95%: 15,0; 35,9). Ocorreram 6 respostas completas e 32 respostas parciais para uma ORR de 72% (IC 95%: 58%, 83%). A DR mediana foi de 24,7 meses (IC 95%: 15,2; 45,3). Foi alcançado cinquenta por cento (50%) de respostas tumorais objetivas durante as primeiras 8 semanas de tratamento. A PFS mediana no momento do *cutoff* dos dados era de 19,3 meses (IC 95%: 15,2; 39,1). A OS mediana aquando do *cutoff* dos dados foi de 51,4 meses (IC 95%: 29,3; NA).

Os dados relativos à eficácia dos doentes com CPNPC com ROS1-positivo do Estudo 1001 são disponibilizados na Tabela 14.

Tabela 14. Resultados da eficácia para o CPNPC avançado ROS1-positivo do Estudo 1001

Parâmetro de eficácia	**Estudo 1001 N=53[a]**
Taxa de resposta objetiva [% (IC 95%)]	72 (58; 83)
Tempo até resposta do tumor [mediana (intervalo)] semanas	8 (4; 104)
Duração da resposta[b] [mediana (IC 95%)] meses	24,7 (15,2; 45,3)
Sobrevivência livre de progressão[b] [mediana (IC 95%)] meses	19,3 (15,2; 39,1)
OS[b] [mediana (IC 95%)] meses	51,4 (29,3; NA)

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; N/n = número de doentes; NA= não atingido; OS = sobrevivência global. A OS baseia-se numa mediana de seguimento de aproximadamente 63 meses.

a. Na data de *cutoff* dos dados 30 de junho de 2018.

b. Estimado usando o método Kaplan-Meier.

Histologia não-adenocarcinoma

Vinte e um doentes com CPNPC avançado com ALK-positivo com histologia não-adenocarcinoma não tratados previamente e 12 previamente tratados, participaram nos Estudos 1014 e 1007 de Fase 3 aleatorizados, respetivamente. Estes subgrupos foram demasiado pequenos para que se pudessem tirar conclusões fiáveis. De salientar que nenhum doente com histologia carcinoma de células escamosas foi aleatorizado para o braço do crizotinib no Estudo 1007 e nenhum doente com carcinoma de células escamosas foi recrutado para o Estudo 1014 devido à utilização do regime baseado em pemetrexedo como comparador.

A informação está disponível a partir de 45 doentes com resposta avaliável com CPNPC não-adenocarcinoma previamente tratados (incluindo 22 doentes com carcinoma de células escamosas) no Estudo 1005. Foram observadas respostas parciais em 20 dos 45 doentes com CPNPC não-adenocarcinoma para uma ORR de 44% e 9 dos 22 doentes com CPNPC carcinoma de células escamosas para uma ORR de 41%, ambas inferiores às ORR notificadas no Estudo 1005 (54%) para todos os doentes.

Re-tratamento com crizotinib

Não estão disponíveis dados de segurança e eficácia sobre o re-tratamento com crizotinib de doentes que receberam crizotinib em linhas terapêuticas anteriores.

Idosos

Dos 171 doentes com CPNPC com ALK-positivo tratados com crizotinib no Estudo 1014 de Fase 3 aleatorizado, 22 (13%) tinham 65 anos de idade ou mais e dos 109 doentes ALK-positivo tratados com crizotinib que trocaram do braço da quimioterapia, 26 (24%) tinham 65 anos de idade ou mais. Dos 172 doentes ALK-positivo tratados com crizotinib no Estudo 1007 de Fase 3 aleatorizado, 27 (16%) tinham 65 anos de idade ou mais. Dos 154 e 1063 doentes com CPNPC com ALK-positivo nos Estudo 1001 e 1005 de braço único, 22 (14%) e 173 (16%) tinham 65 anos de idade ou mais, respetivamente. Entre os doentes com CPNPC com ALK-positivo, a frequência de reações adversas foi geralmente semelhante para os doentes < 65 anos de idade e para os doentes ≥ 65 anos de idade, com a exceção de edema e obstipação, que foram referidos mais frequentemente (≥ 15% de diferença) no Estudo 1014 por doentes tratados com crizotinib ≥ 65 anos de idade. Nenhum doente no braço de crizotinib nos Estudos 1007 e 1014 de Fase 3 aleatorizados e no Estudo 1005 de braço único tinha > 85 anos. Havia um doente ALK-positivo com > 85 anos de idade em 154 doentes no Estudo 1001 de braço único (ver também secções 4.2 e 5.2). Dos 53 doentes com CPNPC com ROS1-positivo no Estudo 1001 de braço único, 15 (28%) tinham 65 anos de idade ou mais. Não havia doentes ROS1-positivo com idade > 85 anos no Estudo 1001.

População pediátrica

Foi estabelecida a segurança e eficácia de crizotinib em doentes pediátricos com LAGC ALK-positivo sistémico recidivante ou refratário com idade entre os 3 e < 18 anos ou com TMI ALK-positivo irressecável, recidivante ou refratário com idade entre os 2 e < 18 anos (ver secções 4.2 e 4.8). Não existem dados disponíveis sobre a segurança ou eficácia para o tratamento com crizotinib em doentes pediátricos com LAGC ALK-positivo com menos de 3 anos de idade ou em doentes pediátricos com TMI ALK-positivo com menos de 2 anos de idade.

Doentes pediátricos com LAGC ALK-positivo (ver secções 4.2 e 5.2)
A utilização de crizotinib como agente único no tratamento de doentes pediátricos com LAGC ALK-positivo sistémico recidivante ou refratário foi investigada no estudo 0912 (n = 22). Todos os doentes incluídos tinham recebido anteriormente tratamento sistémico para a sua doença: 14 tinham recebido 1 linha anterior de tratamento sistémico, 6 tinham recebido 2 linhas anteriores de tratamento e 2 tinham recebido mais do que 2 linhas anteriores de tratamento sistémico. Dos 22 doentes incluídos no estudo 0912, 2 tinham recebido anteriormente um transplante de medula óssea. Atualmente não existem dados clínicos disponíveis de doentes pediátricos submetidos a transplante de células estaminais hematopoiéticas (TCEH) após o tratamento com crizotinib. Os doentes com tumores primários ou metastáticos do sistema nervoso central (SNC) foram excluídos do estudo. Os 22 doentes incluídos no estudo 0912 receberam uma dose inicial de crizotinib de 280 mg/m^2 (16 doentes) ou de 165 mg/m^2 (6 doentes) duas vezes por dia. Os parâmetros de avaliação da eficácia do estudo 0912 incluíam a ORR, TTR e DoR segundo revisão independente. A mediana do tempo de seguimento foi de 5,5 meses.

As características demográficas eram 23% do sexo feminino, mediana da idade de 11 anos, 50% eram caucasianos e 9% asiáticos. O estado de desempenho no início do estudo, tal como medido pela escala *Lansky Play* (doentes ≤ 16 anos) ou a escala *Karnofky Performance* (doentes > 16 anos) era de 100 (50% dos doentes) ou de 90 (27% dos doentes). A inclusão de doentes segundo a idade foi de 4 doentes dos 3 aos < 6 anos, 11 doentes dos 6 aos < 12 anos e 7 doentes dos 12 aos < 18 anos. Não foi incluído nenhum doente com menos de 3 anos de idade neste estudo.

Os dados da eficácia, tal como avaliados por revisão independente são fornecidos na Tabela 15.

Tabela 15. Resultados da eficácia para LAGC ALK-positivo sistémico do estudo 0912

Parâmetro da eficácia[a]	**N = 22[b]**
ORR, [% (IC de 95%)][c] Resposta completa, n (%) Resposta parcial, n (%)	86 (67, 95) 17 (77) 2 (9)
TTR[d] Mediana (intervalo) dos meses	 0,9 (0,8; 2,1)
DoR[d,e] Mediana (intervalo) dos meses	 3,6 (0,0; 15,0)

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; DoR = duração da resposta; N/n = número de doentes; ORR = taxa de resposta objetiva; TTR = tempo até resposta tumoral.

a. Tal como avaliado pela Comissão de Revisão Independente utilizando os critérios de resposta da Classificação de Lugano.
b. Na data de *cutoff* dos dados de 19 de janeiro de 2018.
c. IC de 95% baseado no método de Wilson.
d. Calculado recorrendo a estatísticas descritivas.
e. Dez dos 19 (53%) doentes prosseguiram para transplante de células estaminais hematopoiéticas após ocorrência de resposta objetiva. A DoR para os doentes submetidos a transplante foi censurada no momento da sua última avaliação tumoral antes do transplante.

Doentes pediátricos com TMI ALK-positivo (ver secções 4.2 e 5.2)
A utilização de crizotinib como agente único no tratamento de doentes pediátricos com TMI ALK-positivo irressecável, recidivante ou refratário foi investigada no estudo 0912 (n = 14). A maioria dos

doentes (12 de 14) incluídos tinham sido submetidos a cirurgia (8 doentes) ou tinham recebido anteriormente tratamento sistémico (7 doentes; 5 tinham recebido 1 linha anterior de tratamento sistémico, 1 tinha recebido 2 linhas anteriores de tratamento e 1 tinha recebido mais do que 2 linhas anteriores de tratamento sistémico) para a sua doença. Os doentes com tumores primários ou metastáticos do SNC foram excluídos do estudo. Os 14 doentes incluídos no estudo 0912 receberam uma dose inicial de crizotinib de 280 mg/m^2 (12 doentes), 165 mg/m^2 (1 doente) ou 100 mg/m^2 (1 doente) duas vezes por dia. Os parâmetros de avaliação da eficácia do estudo 0912 incluíam a ORR, TTR e DoR segundo revisão independente. A mediana do tempo de seguimento foi de 17,6 meses.

As características demográficas eram 64% do sexo feminino, mediana da idade de 6,5 anos e 71% eram caucasianos. O estado de desempenho no início do estudo, tal como medido pela escala *Lansky Play* (doentes ≤ 16 anos) ou a escala *Karnofsky Performance* (doentes > 16 anos) era de 100 (71% dos doentes), 90 (14% dos doentes) ou de 80 (14% dos doentes). A inclusão de doentes segundo a idade foi de 4 doentes dos 2 aos < 6 anos, 8 doentes dos 6 aos < 12 anos e 2 doentes dos 12 aos < 18 anos. Não foi incluído nenhum doente com menos de 2 anos de idade neste estudo.

Os dados da eficácia, tal como avaliados por revisão independente são fornecidos na Tabela 16.

Tabela 16. Resultados da eficácia para TMI ALK-positivo do estudo 0912

Parâmetro da eficácia[a]	**N = 14[b]**
ORR, [% (IC de 95%)][c] Resposta completa, n (%) Resposta parcial, n (%)	86 (60, 96) 5 (36) 7 (50)
TTR[d] Mediana (intervalo) dos meses	 1,0 (0,8; 4,6)
DoR[d,e] Mediana (intervalo) dos meses	 14,8 (2,8; 48,9)

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; DoR = duração da resposta; N/n = número de doentes; ORR = taxa de resposta objetiva; TTR = tempo até resposta tumoral.

a. Tal como avaliado pela Comissão de Revisão Independente utilizando os critérios de resposta da Classificação de Lugano.
b. Na data de *cutoff* dos dados de 19 de janeiro de 2018.
c. IC de 95% baseado no método de Wilson.
d. Calculado recorrendo a estatísticas descritivas.
e. Nenhum dos 12 doentes com resposta tumoral objetiva teve progressão da doença no seguimento e as suas DoR foram censuradas no momento da última avaliação tumoral.

Doentes pediátricos com CPNPC ALK-positivo ou ROS1-positivo
A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com XALKORI em todos os subgrupos da população pediátrica na CPNPC (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas de crizotinib foram caracterizadas em adultos, salvo especificamente indicado que se trata de doentes pediátricos.

Absorção

XALKORI 200 mg e 250 mg cápsulas
Após a administração de uma dose oral única em jejum, o crizotinib é absorvido com um tempo mediano de 4 a 6 horas para atingir concentrações máximas. Com uma dose duas vezes por dia, o estado estacionário foi atingido no espaço de 15 dias. A biodisponibilidade absoluta do crizotinib foi determinada como sendo de 43% após a administração de uma dose oral única de 250 mg.

Uma refeição com elevado teor de gorduras reduziu a AUC_{inf} e a C_{max} do crizotinib em aproximadamente 14% quando uma dose única de 250 mg foi administrada a voluntários saudáveis. O crizotinib pode ser administrado com ou sem alimentos (ver secção 4.2).

XALKORI granulado em cápsulas para abrir
Após administração de uma dose única oral em jejum, o crizotinib em granulado em cápsulas para abrir é bioequivalente ao crizotinib em cápsulas.

A administração de crizotinib em granulado oral em cápsulas para abrir com uma refeição com elevado teor de gorduras/altamente calórica reduziu a AUC_{inf} e a C_{max} do crizotinib em aproximadamente 15% e 23%, respetivamente, comparado com a mesma formulação administrada em jejum. O crizotinib em granulado em cápsulas para abrir pode ser administrado com ou sem alimentos (ver secção 4.2).

Distribuição

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

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

Biotransformação

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

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

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

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

Eliminação

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

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

Coadministração com medicamentos que são substratos de transportadores

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

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

In vitro, o crizotinib não inibiu o *uptake* hepático humano das proteínas transportadoras, polipeptídeo de transporte de aniões inorgânicos (OATP)1B1 ou OATP1B3 nem o *uptake* renal das proteínas transportadoras, transportador de aniões orgânicos (OAT)1 ou OAT3 em concentrações clinicamente relevantes. Portanto, as interações clínicas fármaco-fármaco são pouco prováveis de ocorrer como resultado da inibição mediada pelo crizotinib do *uptake* hepático ou renal de medicamentos que são substratos destes transportadores.

Efeito sobre outras proteínas transportadoras

In vitro, o crizotinib não é um inibidor da bomba exportadora de sais biliares (BSEP) em concentrações clinicamente relevantes.

Farmacocinética em grupos especiais de doentes

Compromisso hepático
O crizotinib é extensamente metabolizado no fígado.
Os doentes com compromisso hepático ligeiro (AST > LSN e bilirrubina total ≤ LSN ou qualquer valor de AST e bilirrubina total > LSN mas ≤ 1,5 x LSN), moderado (qualquer valor de AST e bilirrubina total > 1,5 x LSN e ≤ 3 x LSN) ou grave (qualquer valor de AST e bilirrubina total > 3 x LSN) ou função hepática normal (AST e bilirrubina total ≤ LSN), que eram controlos emparelhados para compromisso hepático ligeiro ou moderado, foram incluídos num ensaio clínico (Estudo 1012) aberto, não aleatorizado, com base na classificação do NCI.

Após a administração de 250 mg de crizotinib duas vezes por dia, os doentes com compromisso hepático ligeiro (N=10) demonstraram uma exposição sistémica do crizotinib semelhante no estado estacionário comparativamente aos doentes com função hepática normal (N=8), com razões da média geométrica para a área sob a curva da concentração plasmática-tempo como a exposição diária no estado estacionário ($AUC_{diária}$) e a C_{max} de 91,1% e 91,2%, respetivamente. Não é recomendado qualquer ajuste da dose inicial nos doentes com compromisso hepático ligeiro.

Após a administração de 200 mg de crizotinib duas vezes por dia, os doentes com compromisso hepático moderado (N=8) demonstraram uma exposição sistémica do crizotinib superior comparativamente aos doentes com função hepática normal (N=9) para o mesmo nível de dose, com razões da média geométrica para a $AUC_{diária}$ e a C_{max} de 150% e 144%, respetivamente. Contudo a exposição sistémica ao crizotinib em doentes com compromisso hepático moderado para a dose de 200 mg duas vezes por dia foi comparável à observada em doentes com função hepática normal para uma dose de 250 mg duas vezes por dia, com razões da média geométrica para a $AUC_{diária}$ e a C_{max} de 114% e 109%, respetivamente.

Os parâmetros da exposição sistémica do crizotinib, $AUC_{diária}$ e C_{max}, em doentes com compromisso hepático grave (N=6) a receber uma dose de crizotinib de 250 mg uma vez por dia foram aproximadamente 64,7% e 72,6%, respetivamente, dos observados em doentes com função hepática normal a receber uma dose de 250 mg duas vezes por dia.

Recomenda-se o ajuste da dose de crizotinib quando o crizotinib é administrado em doentes com compromisso hepático moderado ou grave (ver secções 4.2 e 4.4).

Compromisso renal
Doentes com compromisso renal ligeiro (60 ≤ CLcr < 90 ml/min) e moderado (30 ≤ CLcr < 60 ml/min) participaram nos Estudos 1001 e 1005 de braço único. Foi avaliado o efeito da função renal, de acordo com a medição da CLcr na linha de base, nas concentrações efetivas mínimas no estado estacionário do crizotinib ($C_{trough, ss}$). No Estudo 1001, a média geométrica ajustada da $C_{trough, ss}$ plasmática em doentes com compromisso renal ligeiro (N=35) e moderado (N=8) foi 5,1% e 11% superior, respetivamente, ao observado nos doentes com função renal normal. No Estudo 1005, a média geométrica ajustada da $C_{trough, ss}$ do crizotinib nos grupos com compromisso renal ligeiro (N=191) e moderado (N=65) foi 9,1% e 15% superior, respetivamente, ao observado nos doentes com função renal normal. Adicionalmente, a análise farmacocinética da população, com base nos dados dos Estudos 1001, 1005 e 1007, indicou que a CLcr não apresentou um efeito clinicamente significativo sobre a farmacocinética do crizotinib. Devido à dimensão reduzida dos aumentos na exposição a crizotinib (5% a 15%), não se recomenda o ajuste posológico inicial para doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado.

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

População pediátrica para doentes cancerosos
Com um regime posológico de 280 mg/m^2 duas vezes por dia (aproximadamente 2 vezes a dose recomendada para os adultos), a concentração pré-dose (C_{trough}) observada de crizotinib no estado estacionário é semelhante, independentemente dos percentis do peso corporal. A C_{trough} média observada no estado estacionário em doentes pediátricos para 280 mg/m^2 duas vezes por dia é de 482 ng/ml, ao passo que a C_{trough} média observada no estado estacionário em doentes com cancroadultos para 250 mg duas vezes por dia em diferentes estudos clínicos variou entre 263 ng/ml e 316 ng/ml.

Em doentes pediátricos, o peso corporal tem um efeito significativo na farmacocinética do crizotinib, sendo observadas exposições inferiores ao crizotinib em doentes com peso corporal mais elevado.

Idade
Com base na análise farmacocinética da população dos dados em adultos dos Estudos 1001, 1005 e 1007, a idade não apresenta efeito sobre a farmacocinética do crizotinib (ver secções 4.2 e 5.1).

Peso corporal e género
Com base na análise da farmacocinética da população dos dados em adultos dos Estudos 1001, 1005 e 1007, o peso corporal ou o género não apresentaram um efeito clinicamente significativo sobre a farmacocinética do crizotinib.

Etnia
Com base na análise farmacocinética da população dos dados dos Estudos 1001, 1005 e 1007, a área sob a curva da concentração plasmática-tempo estimada em estado estacionário (AUC_{ss}) (IC 95%) foi 23%-37% superior nos doentes Asiáticos (N = 523) relativamente aos doentes não-Asiáticos (N = 691).

Nos estudos em doentes com CPNPC avançado com ALK-positivo (N = 1669), foram notificadas as seguintes reações adversas com uma diferença absoluta de ≥ 10% em doentes Asiáticos (N=753) do que em doentes não-Asiáticos (N = 916): transaminases elevadas, diminuição do apetite, neutropenia e leucopenia. Não foram notificadas reações adversas ao fármaco com uma diferença absoluta de ≥ 15%.

Doentes geriátricos
Neste subgrupo de doentes os dados disponíveis são limitados (ver secções 4.2 e 5.1). Com base na análise farmacocinética da população dos dados dos Estudos 1001, 1005 e 1007, a idade não apresenta efeito sobre a farmacocinética do crizotinib.

Eletrofisiologia cardíaca

O potencial do crizotinib para o prolongamento do intervalo QT foi avaliado em doentes com CPNPC com ALK-positivo ou ROS1-positivo que receberam 250 mg de crizotinib duas vezes por dia. Foi realizada uma série de ECGs em triplicado após uma dose única e em estado estacionário para avaliar o efeito do crizotinib nos intervalos QT. Descobriu-se que trinta e quatro dos 1619 (2,1%) doentes com, pelo menos, um ECG realizado após a linha de base tinham QTcF ≥ 500 ms, e 79 dos 1585 (5,0%) doentes com um ECG na linha de base e, pelo menos, um ECG após a linha de base tiveram um aumento do QTcF em relação à linha de base ≥ 60 ms pela avaliação de leitura automática do ECG (ver secção 4.4).

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

No rato e no cão, em estudos de toxicidade de dose repetida com duração até 3 meses, os efeitos primários nos órgãos alvo estiveram relacionados com os sistemas gastrointestinal (emese, alterações fecais, congestão), hematopoiético (hipocelularidade da medula óssea), cardiovascular (bloqueador dos canais de iões mistos, descida no ritmo cardíaco e na pressão arterial, aumento dos intervalos LVEDP, QRS e PR e descida na contractilidade do miocárdio) ou reprodutivo (degeneração dos espermatócitos na fase de paquítenos nos testículos, necrose unicelular dos folículos ováricos). Os Níveis de Efeitos Adversos Não Observados (NOAEL) para estas descobertas foram sub-terapêuticos ou até 1,3 vezes a exposição clínica humana com base na AUC. Outras descobertas incluíram um efeito no fígado (elevação das transaminases hepáticas) e da retina e potencial para fosfolipidose em múltiplos órgãos sem toxicidades correlacionadas.

O crizotinib não foi mutagénico *in vitro* no teste de mutação bacteriana reversa (Ames). O crizotinib foi aneugénico num ensaio *in vitro* de micronúcleo em células de Ovário de Hamster Chinês e num ensaio *in vitro* de aberrações cromossómicas nos linfócitos humanos. Foram observados pequenos aumentos nas aberrações cromossómicas estruturais em concentrações citotóxicas nos linfócitos humanos. Os níveis sem efeitos adversos observáveis (NOAEL) para os efeitos aneugénicos foram de aproximadamente 1,8 a 2,1 vezes a exposição clínica humana com base na AUC.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com crizotinib.

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

descobertas observadas no trato reprodutor feminino incluíram necrose unicelular dos folículos ováricos de um rato fêmea administrado com 500 mg/kg/dia durante 3 dias.

O crizotinib não demonstrou ser teratogénico em ratos fêmeas e coelhas grávidas. A perda pós-implantação aumentou nas doses ≥ 50 mg/kg/dia (aproximadamente 0,4 a 0,5 vezes a AUC na dose humana recomendada) nos ratos, e pesos corporais fetais reduzidos foram considerados efeitos adversos no rato e no coelho com 200 e 60 mg/kg/dia, respetivamente (aproximadamente 1,2 a 2,0 vezes a exposição clínica humana com base na AUC).

Foi observada uma diminuição da formação óssea no crescimento de ossos longos em ratos imaturos com 150 mg/kg/dia seguido de uma dose diária durante 28 dias (aproximadamente 3,3 a 3,9 vezes a exposição clínica humana com base na AUC). Outras toxicidades de possível preocupação para os doentes pediátricos não foram avaliadas nos animais juvenis.

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

XALKORI 200 mg e 250 mg cápsulas

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

Invólucro da cápsula
Gelatina
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro vermelho (E172)

Tinta de impressão
Shellac (E904)
Propilenoglicol (E1520)
Hidróxido de potássio (E525)
Óxido de ferro preto (E172)

XALKORI 20 mg, 50 mg e 150 mg granulado em cápsulas para abrir

Conteúdo do granulado
Álcool esteárico
Poloxaleno
Sacarose
Talco (E535b)
Hipromelose (E464)
Macrogol (E1521)
Monoestearato de glicerol (E471)
Triglicerídeos de cadeia média

Invólucro da cápsula
Gelatina
Dióxido de titânio (E171)

Azul brilhante (E133) ou óxido de ferro preto (E172)

Tinta de impressão
Goma-laca (E904)
Propilenoglicol (E1520)
Hidróxido de potássio (E525)
Óxido de ferro preto (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

XALKORI 200 mg e 250 mg cápsulas

4 anos.

XALKORI 20 mg, 50 mg e 150 mg granulado em cápsulas para abrir

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

XALKORI 200 mg e 250 mg cápsulas

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

XALKORI 20 mg, 50 mg e 150 mg granulado em cápsulas para abrir

Conservar a temperatura inferior a 25ºC

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

XALKORI 200 mg e 250 mg cápsulas

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

Cada embalagem contém 60 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

XALKORI 20 mg, 50 mg e 150 mg granulado em cápsulas para abrir

XALKORI granulado é fornecido num frasco de polietileno de alta densidade (HDPE) com um fecho resistente à abertura por crianças e um selo formado por indução térmica em película de alumínio/polietileno contendo 60 cápsulas para abrir.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos, p. ex., o invólucro da cápsula da formulação granulado em cápsulas para abrir, devem ser eliminados de acordo com as exigências locais. As cápsulas vazias de XALKORI granulado devem ser eliminadas no lixo doméstico.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

XALKORI 200 mg cápsulas
EU/1/12/793/001
EU/1/12/793/002

XALKORI 250 mg cápsulas
EU/1/12/793/003
EU/1/12/793/004

XALKORI 20 mg granulado em cápsulas para abrir
EU/1/12/793/005

XALKORI 50 mg granulado em cápsulas para abrir
EU/1/12/793/006

XALKORI 150 mg granulado em cápsulas para abrir
EU/1/12/793/007

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

Data da primeira autorização: 23 de outubro de 2012
Data da última renovação: 16 de julho de 2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

11/2024

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