

1. NOME DO MEDICAMENTO

XALKORI 200 mg cápsulas

XALKORI 250 mg cápsulas

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.

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.

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.

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 ensaios).

A caracterização do estado de CPNPC em ALK-positivo ou ROS1-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

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

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

Ajustes posológicos

Pode ser necessária uma interrupção do tratamento e/ou uma redução da dose com base na segurança e tolerabilidade individuais. Em 1722 doentes tratados com crizotinib com CPNPC ALK-positivo ou ROS1-positivo transversalmente aos estudos clínicos, as reações adversas mais frequentes ($\geq 3\%$) associadas a interrupções da dose foram neutropenia, elevação das transaminases, vômitos e náuseas. As reações adversas mais frequentes ($\geq 3\%$) 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 1 e 2. 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 1 e 2, correspondentes.

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

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

- Exceto linfopenia (a não ser que esteja associada a acontecimentos clínicos, como por exemplo, infeções oportunistas).
- Em doentes que desenvolveram neutropenia e leucopenia, ver também secções 4.4 e 4.8.
- Crítérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos do Instituto Nacional do Cancro.
- 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.
- 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 2. Modificação da dose de XALKORI – Toxicidades não-hematológicas

Grau CTCAE^a	Tratamento com XALKORI
Aumento de alanina aminotransferase (ALT) ou aspartato aminotransferase (AST) de Graus 3 ou 4 com bilirrubina total de Grau ≤ 1	Suspender até à recuperação para Grau ≤ 1, ou linha de base, depois retomar com 250 mg uma vez por dia e aumentar para 200 mg duas vezes por dia se clinicamente tolerado ^{b,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
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 Instituto Nacional do Cancro.

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, descontinuar 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.

Compromisso hepático

O crizotinib é extensamente metabolizado no fígado. O tratamento com crizotinib deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso hepático (ver Tabela 2 e secções 4.4, 4.8 e 5.2).

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 \leq LSN ou qualquer valor de AST e bilirrubina total > LSN mas $\leq 1,5 \times$ LSN). Recomenda-se que a dose inicial de crizotinib para os doentes com compromisso hepático moderado (qualquer valor de AST e bilirrubina total > $1,5 \times$ LSN e $\leq 3 \times$ 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 > $3 \times$ 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.

Compromisso renal

Não é recomendado nenhum ajuste posológico inicial para os doentes com compromisso renal ligeiro ($60 \leq$ depuração da creatinina [CL_{cr}] < 90 ml/min) ou moderado ($30 \leq CL_{cr} < 60$ 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).

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 não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

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

4.3 Contraindicações

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

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 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 Grau 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 pré-existente, com antecedentes ou predisposição para prolongamento do intervalo QTc, que estejam a tomar antiarrítmicos ou outros medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT e em doentes com doença cardíaca pré-existente e/ou perturbações eletrolíticas relevantes. 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% de doentes 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, 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 dosagem, conforme for adequado.

Neutropenia e leucopenia

Foi muito frequentemente notificada (12%) neutropenia de Graus 3 ou 4 em estudos clínicos com crizotinib em doentes com CPNPC quer ALK-positivo quer ROS1-positivo. Foi frequentemente notificada (3%) leucopenia de Graus 3 ou 4 (ver secção 4.8). Menos de 0,5% dos doentes desenvolveu neutropenia febril em estudos clínicos com crizotinib. Deverá ser realizado um hemograma completo incluindo contagem diferencial de leucócitos como clinicamente indicado, com uma monitorização mais frequente se forem observadas anomalias de Graus 3 ou 4, ou se 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 ensaios 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 hipercalemia de grau 4. 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 com CPNPC quer ALK-positivo quer 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.

Em 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 grave. Não existem informações suficientes para caracterizar o risco de reinstituição de crizotinib em doentes com uma perda visual grave. A decisão de reinstituir crizotinib deve considerar o potencial benefício 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).

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

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).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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 verapamil. 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). A administração de uma dose única 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 clinicamente significativa. Deste modo, não é necessário um ajuste posológico inicial quando crizotinib é coadministrado com agentes que aumentam o pH gástrico (por exemplo, inibidores das bombas de prótons, bloqueadores H2 ou antiácidos).

Agentes cujas concentrações plasmáticas podem ser alteradas pelo crizotinib

Após 28 dias de crizotinib administrado na dosagem de 250 mg duas vezes por dia em doentes com cancro, a AUC_{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 fármacos coadministrados que são metabolizados pelo CYP2B6 (por exemplo, bupropiona, efavirenz).

Os estudos *in vitro* em hepatócitos humanos indicaram que o crizotinib pode induzir as enzimas reguladas pelo recetor X do pregnano (PXR) e pelo recetor constitutivo de androstanos (CAR) (por exemplo, CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, UGT1A1). No entanto, não foi observada indução *in vivo* durante a coadministração de crizotinib com midazolam como sonda de substrato do 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 contraceptivos 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, dabigatran, colchicina, pravastatina) pode aumentar o seu efeito terapêutico e reações adversas. Recomenda-se uma vigilância clínica rigorosa quando o crizotinib é administrado com estes medicamentos.

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

Interações farmacodinâmicas

Em estudos clínicos, observou-se prolongamento do intervalo QT com crizotinib. Portanto, 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

Contraceção em homens e mulheres

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

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

Gravidez

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

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

Amamentação

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

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Os dados descritos abaixo refletem a exposição a XALKORI de 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 ($\geq 25\%$) em doentes com CPNPC com ALK-positivo ou ROS1-positivo foram perturbações da visão, náuseas, diarreia, vômitos, edema, obstipação, transaminases elevadas, fadiga, diminuição do apetite, tonturas e neuropatia.

Lista das reações adversas em formato tabular

A tabela 3 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 mais frequentes ($\geq 3\%$, frequência por todas as causas) associadas a interrupções de dose foram neutropenia (11%), transaminases elevadas (7%), vômitos (5%) e náusea (4%). As reações adversas mais frequentes ($\geq 3\%$, frequência por todas as causas) associadas a reduções de dose foram transaminases elevadas (4%) e neutropenia (3%). Os acontecimentos adversos por todas as causas associados à descontinuação permanente do tratamento ocorreram em 302 (18%) doentes, sendo os mais frequentes ($\geq 1\%$) doença pulmonar intersticial (1%) e transaminases elevadas (1%).

As reações adversas listadas na Tabela 3 são apresentadas por classe de sistema de órgãos e categorias de frequência, definidas utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) ou raros ($\geq 1/10.000$ 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 3. Reações adversas notificadas nos estudos clínicos 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 eletrocardiograma (4%) Síncope (3%)	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Doença pulmonar intersticial ⁱ (3%)	
Doenças gastrointestinais	Vômitos (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%)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea (13%)		
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%)	

Os acontecimentos cuja terminologia representa o mesmo conceito médico ou doença foram agrupados e notificados como uma única reação adversa medicamentosa na Tabela 3. 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.

- Neutropenia (neutropenia febril, neutropenia, contagem de neutrófilos diminuída).
- Anemia (anemia, hemoglobina diminuída, anemia hipocrômica).
- Leucopenia (leucopenia, número de leucócitos diminuído).
- Neuropatia (sensação de queimadura, disestesia, sensação de formigueiro, dificuldades de marcha, hiperestesia, 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 peroneal, polineuropatia, perturbação sensorial, sensação de queimadura no corpo).
- Distúrbio da visão (diplopia, visão em halo, fotofobia, fotopsia, visão turva, acuidade visual reduzida, brilho visual, insuficiência visual, perseveração visual, moscas volantes).
- Tonturas (distúrbios de equilíbrio, tonturas, tontura postural, pré-síncope).
- 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-glutamyltransferase aumentada, enzima hepática aumentada, função hepática alterada, prova da função hepática anormal, transaminases aumentadas).
- n. Cistos renais (abscesso renal, cistos renais, hemorragia de cistos renais, infecção 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).

Descrição das reações adversas selecionadas

Hepatotoxicidade

Ocorreu hepatotoxicidade induzida pelo fármaco com resultado fatal em 0,1% dos 1722 doentes tratados com crizotinib transversalmente aos ensaios clínicos. Foram observadas elevações concomitantes da ALT e/ou AST $\geq 3 \times$ LSN e na bilirrubina total $\geq 2 \times$ LSN sem elevações significativas da fosfatase alcalina ($\leq 2 \times$ 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, 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 2 (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 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 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.

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

Efeitos gastrointestinais

Náuseas (57%), diarreia (54%), vômitos (51%) e obstipação (43%) foram os acontecimentos gastrointestinais mais frequentemente notificados, por todas as causas. A maioria dos acontecimentos foi de gravidade ligeira a moderada. Os tempos medianos para início de náuseas e vômitos foram de 3 dias e estes acontecimentos diminuíram em frequência após 3 semanas de tratamento. Os cuidados de suporte deverão incluir medicamentos antieméticos. 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 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).

Prolongamento do intervalo QT

Transversalmente aos estudos em doentes 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 (ver secção 5.2) utilizando medições de ECG manuais cegas, 11 doentes (21%) apresentaram um aumento no valor do QTcF em relação à linha de base entre ≥ 30 e < 60 ms e um doente (2%) 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.

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

Bradycardia

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

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).

Doença pulmonar intersticial/pneumonite

Pode ocorrer doença pulmonar intersticial (DPI)/pneumonite grave, com risco de vida ou fatal em doentes tratados com crizotinib. Transversalmente aos estudos em doentes com CPNPC ALK-positivo ou ROS1-positivo (N=1722), 50 (3%) doentes tratados com crizotinib desenvolveram DPI por todas as causas de qualquer Grau, incluindo 18 (1%) doentes com DPI de Graus 3 ou 4 e 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. Os doentes com sintomas pulmonares indicativos de DPI/pneumonite devem ser monitorizados. As outras potenciais causas de DPI/pneumonite devem ser excluídas (ver secções 4.2 e 4.4).

Efeitos visuais

Em estudos clínicos com crizotinib em doentes 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 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 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 fármaco. 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 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-existent 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 com um novo início de perda visual de Grau 4, o tratamento com crizotinib deve ser descontinuado e deve ser realizada uma avaliação oftalmológica. Recomenda-se uma avaliação oftalmológica se a perturbação visual persistir ou se se agravar (ver secções 4.2 e 4.4).

Efeitos no sistema nervoso

Neuropatia, por todas as causas, como está definida na Tabela 3, foi referida por 435 (25%) de 1722 doentes tratados com crizotinib. A disgeusia foi também muito frequentemente notificada nestes estudos, mas foi principalmente de gravidade de Grau 1.

Cistos renais

Cistos renais complexos, por todas as causas, foram observados em 52 (3%) dos 1722 doentes tratados com crizotinib. Foi observada invasão cística local para além do rim em alguns doentes. Deve ser ponderada a monitorização periódica com imagens e urinálise nos doentes que desenvolverem cistos renais.

Neutropenia e leucopenia

Transversalmente aos estudos em doentes 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 com CPNPC avançado com ALK-positivo ou ROS1-positivo (N=1722), foi observada leucopenia de Graus 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 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.

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

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 antídoto para XALKORI.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação

O crizotinib é uma pequena molécula seletiva inibidora do recetor da tirosina cinase (RTK) do ALK e das suas variantes oncogénicas (i.e., eventos de fusão do ALK e mutações do ALK selecionadas). O crizotinib é também um inibidor do Recetor do Fator de Crescimento do Hepatócito (HGFR, c-Met) RTK, 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 citorrredutora 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 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 4 e as curvas de Kaplan-Meier para a PFS e a OS encontram-se nas Figuras 1 e 2, respetivamente.

Tabela 4. 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; 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 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).
- Baseado na análise de estratificação de risco proporcional de Cox.
- Baseado no teste log-rank estratificado (unilateral).
- 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).
- Os 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).
- Baseado no teste Cochran-Mantel-Haenszel estratificado (bilateral).
- 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

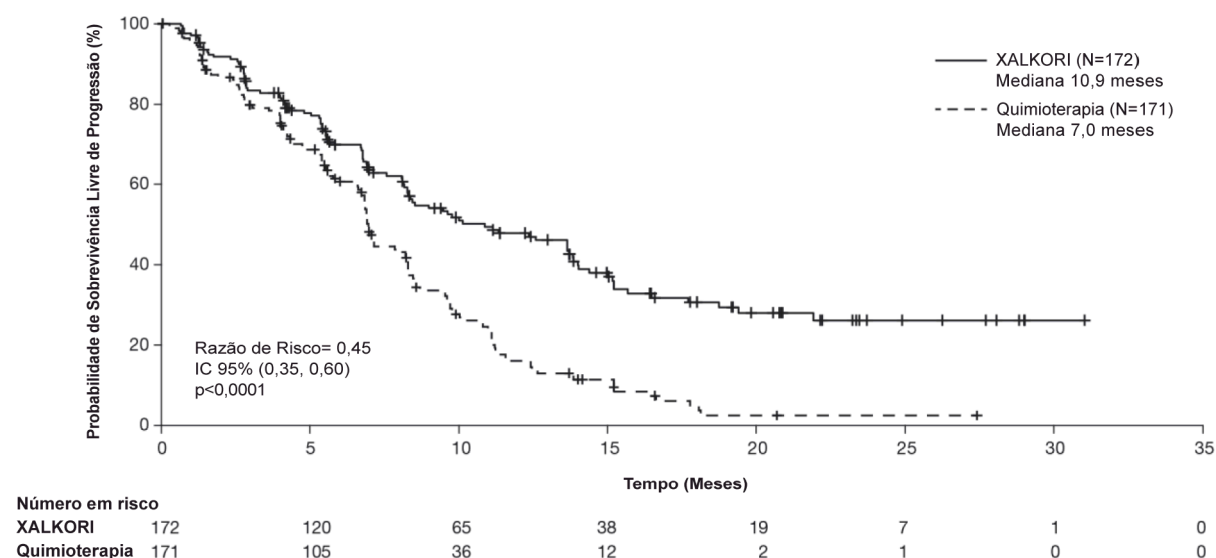
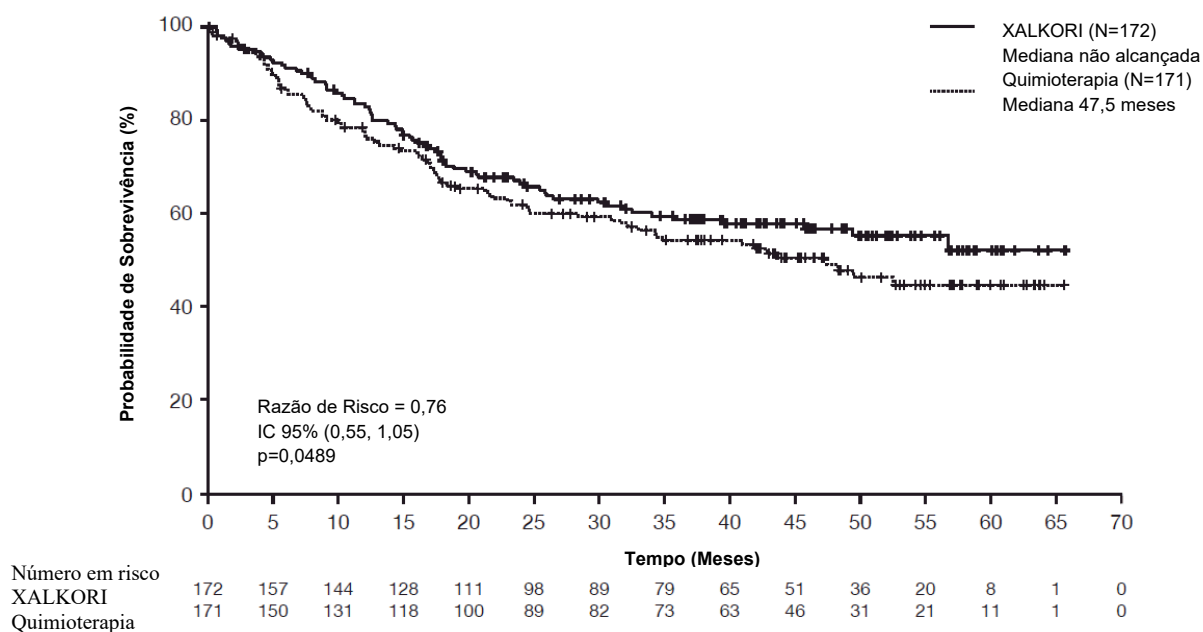


Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier para a sobrevivência global por braço de tratamento no Estudo 1014 de Fase 3 aleatorizado (análise populacional total) em doentes com CPNPC avançado com ALK-positivo não tratados previamente



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 unilaterial=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 unilaterial=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 5 e as curvas de Kaplan-Meier para a PFS e a OS encontram-se nas Figuras 3 e 4, respetivamente.

Tabela 5. Resultados de eficácia do Estudo 1007 de Fase 3 aleatorizado (análise populacional total) em doentes com CPNPC avançado com ALK-positivo previamente tratados*

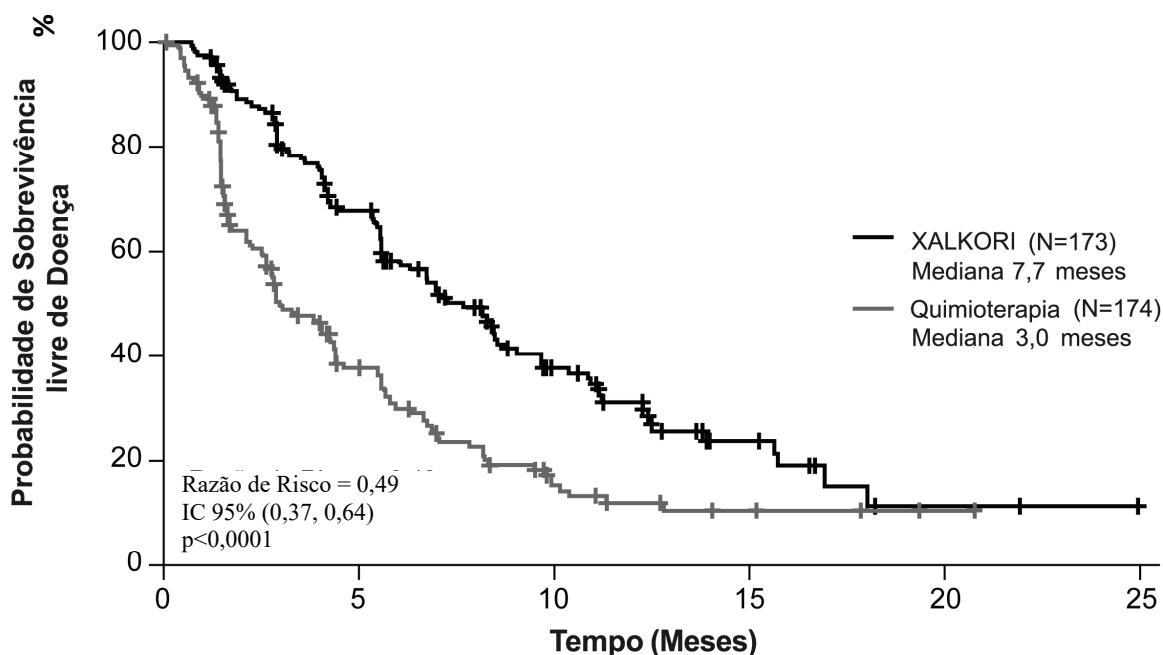
Parâmetro de Resposta	Crizotinib N=173	Quimioterapia N=174
Sobrevivência Livre de Progressão (Baseado no RRI)		
Número com acontecimentos, n (%)	100 (58%)	127 (73%)
Tipo de acontecimento, n (%)		
Doença Progressiva	84 (49%)	119 (68%)
Morte sem Progressão Objetiva	16 (9%)	8 (5%)
PFS mediana em meses (IC 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; 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.

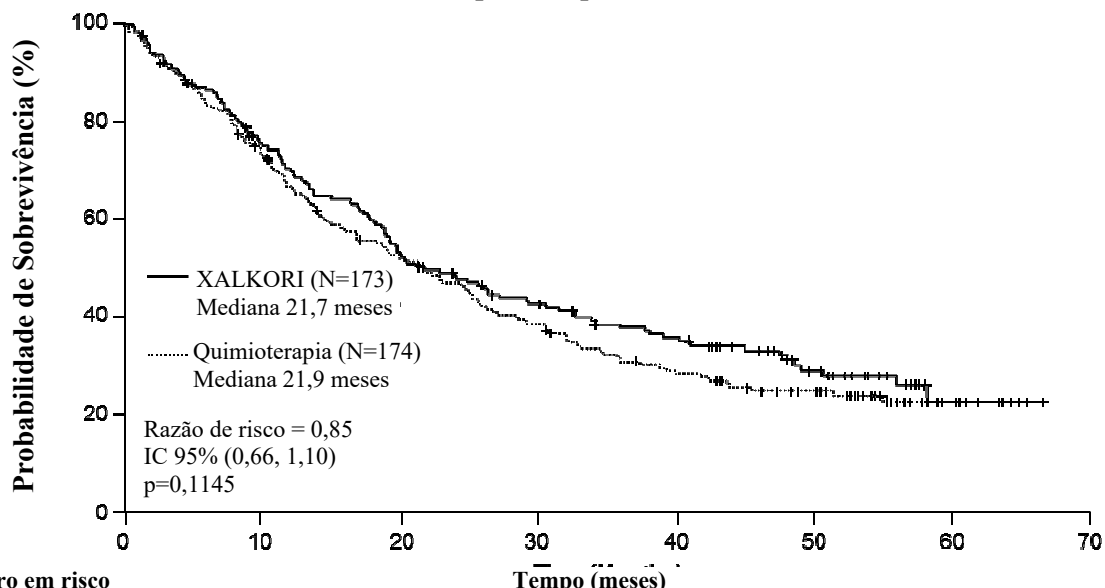
- Os tempos de PFS mediana foram de 4,2 meses (IC 95%: 2,8, 5,7) para pemetrexedo (HR=0,59; valor p=0,0004 para crizotinib comparado com pemetrexedo) e 2,6 meses (IC 95%: 1,6, 4,0) para docetaxel (HR=0,30; valor p < 0,0001 para crizotinib comparado com docetaxel).
- Baseado na análise de estratificação de risco proporcional de Cox.
- Baseado no teste log-rank estratificado (unilateral).
- 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).
- Estimado usando o método Kaplan-Meier.
- Os 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).
- 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

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
Quimioterapia	174	124	85	63	45	29	4

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 características 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 doentes (73%) 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 6.

Tabela 6. 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 (95% IC)] 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.

- Na data de *cutoff* dos dados 1 de junho de 2011 (Estudo 1001) e 15 de fevereiro de 2012 (Estudo 1005).
- 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.
- Estimados utilizando o método Kaplan-Meier.
- Dados PFS do Estudo 1005 incluíram 807 doentes na população de análise de segurança que foram identificados pelo teste FISH (data de *cutoff* dos dados 15 de fevereiro de 2012).
- 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 sistêmico 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 (DR), PFS e OS. Os doentes receberam 250 mg de crizotinib por via oral, duas vezes por dia.

As características demográficas foram: 57% 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 sistêmica anterior para doença metastática.

No Estudo 1001, era necessário que os doentes tivessem CPNPC avançado com ROS1-positivo antes de entrarem para o ensaio 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 (95% IC: 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 7.

Tabela 7. 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 Estudos 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

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

Absorção

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

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

Distribuição

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

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

Biotransformação

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

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

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

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

Eliminação

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

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

Coadministração com medicamentos que são substratos de transportadores

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

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

In vitro, o crizotinib não inibiu o *uptake* hepático humano das proteínas transportadoras, 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 de 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 \leq LSN ou qualquer valor de AST e bilirrubina total > LSN mas $\leq 1,5 \times$ LSN), moderado (qualquer valor de AST e bilirrubina total > $1,5 \times$ LSN e $\leq 3 \times$ LSN) ou grave (qualquer valor de AST e bilirrubina total > $3 \times$ LSN) ou função hepática normal (AST e bilirrubina total \leq 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 ($60 \leq \text{CLcr} < 90 \text{ ml/min}$) e moderado ($30 \leq \text{CLcr} < 60 \text{ ml/min}$) 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 ($C_{\text{trough, ss}}$). No Estudo 1001, a média geométrica ajustada da $C_{\text{trough, ss}}$ plasmática em doentes com compromisso renal ligeiro (N=35) e moderado (N=8) foi 5,1% e 11% superior, respetivamente, ao observado nos doentes com função renal normal. No Estudo 1005, a média geométrica ajustada da $C_{\text{trough, ss}}$ do crizotinib nos grupos com compromisso renal ligeiro (N=191) e moderado (N=65) foi 9,1% e 15% superior, respetivamente, ao observado nos doentes com função renal normal. Adicionalmente, a análise 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 ($\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$) 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).

Idade

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 (ver secções 4.2 e 5.1).

Peso Corporal e Género

Com base na análise da farmacocinética da população dos dados dos Estudos 1001, 1005 e 1007, o peso corporal ou o sexo 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 $\geq 10\%$ 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 $\geq 15\%$.

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 doentes (2,1%)

com, pelo menos, um ECG realizado após a linha de base tinham QTcF ≥ 500 ms, e 79 dos 1585 doentes (5,0%) 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 doentes (21%) apresentaram um aumento no valor do QTcF em relação à linha de base entre ≥ 30 a < 60 ms e um doente (2%) 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 espermátócitos na fase de paquítenos nos testículos, necrose unicelular dos folículos ovários). Os Níveis de Efeitos Adversos Não Observados (NOAEL) para estas descobertas foram sub-terapêuticos ou até 2,6 vezes a exposição clínica humana com base na AUC. Outras descobertas incluíram um efeito no fígado (elevação das transaminases hepáticas) e da retina e potencial para fosfolipidose em múltiplos órgãos sem toxicidades correlacionadas.

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

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com crizotinib.

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

O crizotinib não demonstrou ser teratogénico em ratos fêmeas e coelhas grávidas. A perda pós-implantação aumentou nas doses ≥ 50 mg/kg/dia (aproximadamente 0,4 vezes a AUC na dose humana recomendada) nos ratos, e pesos corporais fetais reduzidos foram considerados efeitos adversos no rato e no coelho com 200 e 60 mg/kg/dia, respetivamente (aproximadamente 1,2 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 dosagem diária durante 28 dias (aproximadamente 3,3 vezes a

exposição clínica humana com base na AUC). Outras toxicidades de possível preocupação para os doentes pediátricos não foram avaliadas nos animais juvenis.

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula

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

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

XALKORI 200 mg cápsulas

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

Cada embalagem contém 60 cápsulas.

XALKORI 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.

6.6 Precauções especiais de eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfizer 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

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: 29 de julho de 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

10/2019

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