

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

XALKORI 200 mg σκληρά καψάκια

XALKORI 250 mg σκληρά καψάκια

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

XALKORI 200 mg σκληρά καψάκια

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 200 mg crizotinib.

XALKORI 250 mg σκληρά καψάκια

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 250 mg crizotinib.

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο.

XALKORI 200 mg σκληρά καψάκια

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

XALKORI 250 mg σκληρά καψάκια

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

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το XALKORI ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για:

- Τη θεραπεία πρώτης γραμμής ενηλίκων με θετικό στην κίνηση του αναπλαστικού λεμφώματος (ALK) προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC-Non-Small Cell Lung Cancer)
- Τη θεραπεία ενηλίκων με ήδη υποβληθέντα σε θεραπεία θετικό στην κίνηση του αναπλαστικού λεμφώματος (ALK) προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC-Non-Small Cell Lung Cancer)
- Τη θεραπεία ενηλίκων με θετικό στο ROS1 προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC, Non-Small Cell Lung Cancer)

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

#### Εξέταση ALK και ROS1

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

δοκιμές).

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

### Δοσολογία

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

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

### *Προσαρμογές της δόσης*

Μπορεί να απαιτηθεί διακοπή και/ή μείωση της δόσης ανάλογα με την ασφάλεια και την ανοχή του κάθε ασθενή. Σε 1.722 ασθενείς με είτε ALK-θετικό είτε ROS1-θετικό NSCLC που έλαβαν θεραπεία με crizotinib στις κλινικές μελέτες, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ( $\geq 3\%$ ) που σχετίστηκαν με διακοπές της δόσης ήταν ουδετεροπενία, αυξημένες τρανσαμινάσες, έμετος και ναυτία. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ( $\geq 3\%$ ) που σχετίστηκαν με μειώσεις της δόσης ήταν αυξημένες τρανσαμινάσες και ουδετεροπενία. Αν είναι απαραίτητη μείωση της δόσης, για ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με crizotinib 250 mg από του στόματος δύο φορές ημερησίως, η δόση του crizotinib θα πρέπει να μειώνεται ως εξής.

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

Στους Πίνακες 1 και 2 παρέχονται κατευθυντήριες γραμμές μείωσης της δόσης για αιματολογικές και μη αιματολογικές τοξικότητες. Για ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με δόση crizotinib χαμηλότερη από 250 mg δύο φορές ημερησίως, τότε ακολουθήστε τις κατευθυντήριες οδηγίες μείωσης της δόσης που παρέχονται στους Πίνακες 1 και 2, αντίστοιχα.

**Πίνακας 1. Τροποποίηση της δόσης του XALKORI - αιματολογικές τοξικότητες<sup>α, β</sup>**

<b>Βαθμός κατά CTCAE<sup>γ</sup></b>	<b>Θεραπεία XALKORI</b>
Βαθμού 3	Προσωρινή διακοπή μέχρι επαναφοράς σε Βαθμού $\leq 2$ , στη συνέχεια επαναχορήγηση στο ίδιο δοσολογικό σχήμα
Βαθμού 4	Προσωρινή διακοπή μέχρι επαναφοράς σε Βαθμού $\leq 2$ , στη συνέχεια επαναχορήγηση στην επόμενη χαμηλότερη δόση <sup>δ, ε</sup>

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

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

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

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

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

**Πίνακας 2. Τροποποίηση της δόσης του XALKORI – μη αιματολογικές τοξικότητες**

<b>Βαθμός κατά CTCAE<sup>α</sup></b>	<b>Θεραπεία XALKORI</b>
Αύξηση της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) ή της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) Βαθμού 3 ή 4 με ολική χολερυθρίνη Βαθμού $\leq 1$	Προσωρινή διακοπή μέχρι επαναφοράς σε Βαθμού $\leq 1$ ή στις αρχικές τιμές και στη συνέχεια επαναχορήγηση 250 mg μία φορά ημερησίως και βαθμιαία αύξηση στα 200 mg δύο φορές ημερησίως, εάν είναι κλινικά ανεκτό <sup>β,γ</sup>
Αύξηση της ALT ή της AST Βαθμού 2, 3 ή 4 με συνυπάρχουσα αύξηση της ολικής χολερυθρίνης Βαθμού 2, 3 ή 4 (απουσία χολόστασης ή αιμόλυσης)	Οριστική διακοπή της θεραπείας
Πνευμονίτιδα/Διάμεση πνευμονοπάθεια (Interstitial Lung Disease-ILD) οποιουδήποτε Βαθμού	Προσωρινή διακοπή εάν πιθανολογείται ILD/πνευμονίτιδα και οριστική διακοπή της θεραπείας εάν διαγνωσθεί σχετιζόμενη με τη θεραπεία ILD/πνευμονίτιδα <sup>δ,ε</sup>
Παράταση διαστήματος QTc Βαθμού 3	Προσωρινή διακοπή μέχρι επαναφοράς σε Βαθμού $\leq 1$ , έλεγχος και, εάν απαιτείται, διόρθωση των ηλεκτρολυτών και στη συνέχεια επαναχορήγηση στην επόμενη χαμηλότερη δόση <sup>β,γ</sup>
Παράταση διαστήματος QTc Βαθμού 4	Οριστική διακοπή της θεραπείας
Βραδυκαρδία Βαθμού 2, 3 <sup>δ,ε</sup>  Συμπτωματική, ενδέχεται να είναι σοβαρή και ιατρικώς σημαντική,· ενδείκνυται ιατρική παρέμβαση	Προσωρινή διακοπή μέχρι επαναφοράς σε Βαθμού $\leq 1$ ή μέχρι να επιτευχθεί καρδιακός ρυθμός ίσος με 60 παλμούς/λεπτό ή μεγαλύτερος  Αξιολόγηση τυχόν συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων που είναι γνωστό ότι προκαλούν βραδυκαρδία, καθώς και τυχόν αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων  Εάν αναγνωριστεί κάποιο συγχωρηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν που συνεισφέρει στην κατάσταση και διακοπεί η λήψη του ή γίνει προσαρμογή της δόσης του, επαναχορήγηση της προηγούμενης δόσης μετά την επαναφορά σε Βαθμού $\leq 1$ ή την επίτευξη καρδιακού ρυθμού ίσου με 60 παλμούς/λεπτό ή μεγαλύτερου  Εάν αναγνωριστεί κάποιο συγχωρηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν που δεν συνεισφέρει στην κατάσταση ή εάν δεν διακοπεί η λήψη ή τροποποιηθεί η δόση τυχόν συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων που συνεισφέρουν στην κατάσταση, επαναχορήγηση της μειωμένης δόσης <sup>γ</sup> μετά την επαναφορά σε Βαθμού $\leq 1$ ή την επίτευξη καρδιακού ρυθμού ίσου με 60 παλμούς/λεπτό ή μεγαλύτερου

<b>Βαθμός κατά CTCAE<sup>α</sup></b>	<b>Θεραπεία XALKORI</b>
Βραδυκαρδία Βαθμού 4 <sup>δ, ε, στ</sup>  Απειλητικές για τη ζωή επιπτώσεις, ενδείκνυται επείγουσα παρέμβαση	Οριστική διακοπή της θεραπείας εάν αναγνωριστεί κάποιο συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν που δεν συνεισφέρει στην κατάσταση  Εάν αναγνωριστεί κάποιο συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν που συνεισφέρει στην κατάσταση και διακοπεί η λήψη του ή γίνει προσαρμογή της δόσης του, επαναχορήγηση 250 mg μία φορά ημερησίως <sup>γ</sup> μετά την επαναφορά σε Βαθμού $\leq 1$ ή την επίτευξη καρδιακού ρυθμού ίσου με 60 παλμούς/λεπτό ή μεγαλύτερου, με συχνή παρακολούθηση
Οφθαλμική Διαταραχή Βαθμού 4 (Απώλεια Όρασης)	Διακοπή της θεραπείας κατά τη διάρκεια της αξιολόγησης της σοβαρής απώλειας όρασης

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

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

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

δ. Βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8.

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

στ. Οριστική διακοπή της θεραπείας λόγω υποτροπής.

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Το crizotinib μεταβολίζεται εκτενώς στο ήπαρ. Η θεραπεία με crizotinib θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. Πίνακα 2 και παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.2).

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

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

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

#### *Ηλικιωμένοι*

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

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του crizotinib σε παιδιατρικούς ασθενείς δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

## Τρόπος χορήγησης

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

### **4.3 Αντενδείξεις**

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

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Αξιολόγηση της κατάστασης του ALK και του ROS1

Κατά την αξιολόγηση της κατάστασης είτε του ALK είτε του ROS1 ενός ασθενούς, είναι σημαντικό να επιλέγεται μια καλά πιστοποιημένη και αξιόπιστη μεθοδολογία, προς αποφυγή ψευδώς αρνητικών ή ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων.

#### Ηπατοτοξικότητα

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

#### Διάμεση πνευμονοπάθεια/πνευμονίτιδα

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

#### Παράταση διαστήματος QT

Σε κλινικές μελέτες που διενεργήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με crizotinib (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.2), έχει παρατηρηθεί παράταση του διαστήματος QTc, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο για κοιλιακές ταχυαρρυθμίες (π.χ. κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου) ή αιφνίδιο θάνατο. Θα πρέπει να εξετάζονται τα οφέλη και οι πιθανοί κίνδυνοι του crizotinib πριν από την έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς με προϋπάρχουσα βραδυκαρδία και ιστορικό προδιάθεσης για παράταση του διαστήματος QTc, οι οποίοι λαμβάνουν αντιαρρυθμικά ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT, καθώς και σε ασθενείς με σχετική προϋπάρχουσα καρδιακή νόσο και/ή ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Το crizotinib θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς και απαιτείται περιοδική παρακολούθηση των

ηλεκτροκαρδιογραφημάτων (ΗΚΓ), των ηλεκτρολυτών και της νεφρικής λειτουργίας. Κατά τη χρήση του crizotinib, θα πρέπει να λαμβάνονται ΗΚΓ και μετρήσεις ηλεκτρολυτών (π.χ. ασβέστιο, μαγνήσιο, κάλιο) όσο το δυνατόν πιο κοντά στην πρώτη δόση και συνιστάται περιοδική παρακολούθηση μέσω ΗΚΓ και μέτρησης των ηλεκτρολυτών, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας, σε περίπτωση που παρουσιαστεί έμετος, διάρροια, αφυδάτωση ή διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας. Πρέπει να γίνει διόρθωση των ηλεκτρολυτών, ανάλογα με τις ανάγκες. Εάν το διάστημα QTc αυξηθεί κατά 60 msec ή περισσότερο από την αρχική τιμή, αλλά το QTc είναι < 500 msec, θα πρέπει να διακοπεί η λήψη του crizotinib και να ζητηθεί η συμβουλή καρδιολόγου. Εάν το διάστημα QTc αυξηθεί σε μεγαλύτερο από ή ίσο με 500 msec θα πρέπει να ζητηθεί αμέσως η συμβουλή καρδιολόγου. Για ασθενείς που αναπτύσσουν παράταση του διαστήματος QTc, βλ. παραγράφους 4.2, 4.8 και 5.2.

### Βραδυκαρδία

Βραδυκαρδία κάθε αιτιολογίας αναφέρθηκε στο 13% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με crizotinib στις κλινικές μελέτες. Συμπτωματική βραδυκαρδία (π.χ. συγκοπή, ζάλη, υπόταση) ενδέχεται να παρουσιαστεί σε ασθενείς που λαμβάνουν crizotinib. Η πλήρης επίδραση του crizotinib στη μείωση του καρδιακού ρυθμού μπορεί να εμφανιστεί αρκετές εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας. Αποφύγετε κατά το δυνατόν περισσότερο τη χρήση του crizotinib σε συνδυασμό με άλλους βραδυκαρδιακούς παράγοντες (π.χ. β-αναστολείς, αποκλειστές διαύλων ασβεστίου μη-διυδροπυριδίνης, όπως η βεραπαμίλη και η διλτιαζέμη, κλονιδίνη, διγοξίνη), λόγω του αυξημένου κινδύνου πρόκλησης συμπτωματικής βραδυκαρδίας. Παρακολουθείτε ανά τακτά διαστήματα τον καρδιακό ρυθμό και την αρτηριακή πίεση. Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης σε περιπτώσεις ασυμπτωματικής βραδυκαρδίας. Για τη διαχείριση ασθενών που αναπτύσσουν συμπτωματική βραδυκαρδία, ανατρέξτε στις παραγράφους «Τροποποίηση της δόσης» και «Ανεπιθύμητες ενέργειες» (βλ. παράγραφους 4.2 και 4.8).

### Καρδιακή ανεπάρκεια

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

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

### Ουδετεροπενία και λευκοπενία

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

### Διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα

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

Το crizotinib θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα (π.χ. με ιστορικό εκκολπωματίτιδας, μεταστάσεις στη

γαστρεντερική οδό, ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων με αναγνωρισμένο κίνδυνο πρόκλησης διάρτησης του γαστρεντερικού σωλήνα).

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

#### Επιδράσεις στους νεφρούς

Σε κλινικές μελέτες με crizotinib, παρατηρήθηκαν αύξηση της κρεατινίνης αίματος και μείωση της κάθαρσης της κρεατινίνης στους ασθενείς. Νεφρική ανεπάρκεια και οξεία νεφρική ανεπάρκεια αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με crizotinib σε κλινικές δοκιμές και κατά τη χρήση μετά την κυκλοφορία του στην αγορά. Παρατηρήθηκαν επίσης περιστατικά με θανατηφόρα έκβαση, περιστατικά για τα οποία απαιτήθηκε αιμοκάθαρση και περιστατικά υπερκαλιαιμίας βαθμού 4. Συνιστάται η παρακολούθηση των ασθενών ως προς τη νεφρική λειτουργία κατά την έναρξη όσο και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με crizotinib, με ιδιαίτερη προσοχή σε αυτούς που έχουν παράγοντες κινδύνου ή προηγούμενο ιστορικό νεφρικής δυσλειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.8).

#### Νεφρική δυσλειτουργία

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

#### Επιδράσεις στην όραση

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

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

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

#### Αλληλεπιδράσεις μεταξύ των φαρμάκων

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

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



### Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων-τροφίμων

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

### Ιστολογία μη-αδενοκαρκινώματος

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

### Δίαιτα νατρίου

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

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

### Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

*Παράγοντες που μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις του crizotinib στο πλάσμα*

Η συγχορήγηση του crizotinib με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του crizotinib στο πλάσμα. Η συγχορήγηση από του στόματος εφάπαξ δόσης crizotinib 150 mg παρουσία κετοконаζόλης (200 mg δύο φορές την ημέρα), ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A, είχε ως αποτέλεσμα αυξήσεις της συστηματικής έκθεσης στο crizotinib, με τις τιμές της περιοχής κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης στο πλάσμα-χρόνου από τον χρόνο μηδέν έως το άπειρο ( $AUC_{inf}$ ) και μέγιστης παρατηρηθείσας συγκέντρωσης στο πλάσμα ( $C_{max}$ ) του crizotinib οι οποίες ήταν περίπου 3,2 φορές και 1,4 φορές, αντίστοιχα, υψηλότερες από τις τιμές που παρατηρήθηκαν όταν χορηγήθηκε μόνο crizotinib.

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

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

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

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

*Παράγοντες που μπορεί να μειώσουν τις συγκεντρώσεις του crizotinib στο πλάσμα*

Η συγχορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων crizotinib (250 mg δύο φορές την ημέρα) με επαναλαμβανόμενες δόσεις ριφαμπικίνης (600 mg μία φορά την ημέρα), έναν ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4, είχε ως αποτέλεσμα μείωση των  $AUC_{inf}$  και  $C_{max}$  του crizotinib σε σταθεροποιημένη κατάσταση κατά 84% και 79% αντίστοιχα, συγκριτικά με τις τιμές που παρατηρήθηκαν όταν το

crizotinib χορηγήθηκε μόνο. Θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A, συμπεριλαμβανομένων αλλά όχι περιορισμένων σε καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη, ριφαμπικίνη και St. John's wort (βλ. παράγραφο 4.4).

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

#### *Συγχορήγηση με φαρμακευτικά προϊόντα που αυξάνουν το γαστρικό pH*

Η υδατοδιαλυτότητα του crizotinib εξαρτάται από το pH, καθώς αυξάνεται σε χαμηλές (όξιμες) τιμές pH. Η χορήγηση άπαξ δόσης crizotinib 250 mg μετά από θεραπεία με 40 mg εσομεπραζόλης μία φορά την ημέρα επί 5 ημέρες οδήγησε σε μείωση της συνολικής έκθεσης στο crizotinib ( $AUC_{inf}$ ) κατά περίπου 10%, χωρίς μεταβολή στη μέγιστη έκθεση ( $C_{max}$ ). Ο βαθμός μεταβολής στη συνολική έκθεση δεν ήταν κλινικώς σημαντικός. Ως εκ τούτου, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης έναρξης όταν το crizotinib συγχορηγείται με παράγοντες που αυξάνουν το γαστρικό pH (όπως αναστολείς της αντλίας πρωτονίων, αποκλειστές υποδοχέων H<sub>2</sub> ή αντιόξινα).

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

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

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

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

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

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

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

## Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

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

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

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

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

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

### Κύηση

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

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

### Θηλασμός

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

### Γονιμότητα

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

## **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

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

## 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

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

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

### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

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

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

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται στον Πίνακα 3 παρουσιάζονται κατά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα, και ορίζονται χρησιμοποιώντας την ακόλουθη συνθήκη: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ) ή σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

**Πίνακας 3. Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στις κλινικές μελέτες για το crizotinib (N=1.722)**

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία <sup>α</sup> (22%) Αναιμία <sup>β</sup> (15%) Λευκοπενία <sup>γ</sup> (15%)		
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Μειωμένη όρεξη (30%)	Υποφωσφοραμία (6%)	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Νευροπάθεια <sup>δ</sup> (25%) Δυσγευσία (21%)		
Οφθαλμικές διαταραχές	Οπτική διαταραχή <sup>ε</sup> (63%)		
Καρδιακές διαταραχές	Ζάλη <sup>στ</sup> (26%) Βραδυκαρδία <sup>ς</sup> (13%)	Καρδιακή ανεπάρκεια <sup>η</sup> (1%) Ηλεκτροκαρδιογράφημα, διάστημα QT παρατεταμένο (4%) Συγκοπή (3%)	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Διάμεση πνευμονοπάθεια <sup>θ</sup> (3%)	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Έμετος (51%) Διάρροια (54%) Ναυτία (57%) Δυσκοιλιότητα (43%) Κοιλιακό άλγος <sup>ι</sup> (21%)	Οισοφαγίτιδα <sup>ια</sup> (2%) Δυσπεψία (8%)	Διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα <sup>ιβ</sup> (<1%)
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Τρανσαμινάσες αυξημένες <sup>ιγ</sup> (32%)	Αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη (7%)	Ηπατική ανεπάρκεια (<1%)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα (13%)		
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Κύστη νεφρού <sup>ιδ</sup> (3%) Κρεατινίνη αίματος αυξημένη <sup>ιε</sup> (8%)	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια (<1%) Νεφρική ανεπάρκεια (<1%)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Οίδημα <sup>ιστ</sup> (47%) Κόπωση (30%)		
Παρακλινικές εξετάσεις		Τεστοστερόνη αίματος μειωμένη <sup>ις</sup> (2%)	

Οι όροι των συμβάντων που αντιπροσωπεύουν την ίδια ιατρική έννοια ή πάθηση ομαδοποιήθηκαν και αναφέρθηκαν ως μία ανεπιθύμητη ενέργεια στο φάρμακο στον Πίνακα 3. Οι όροι που πραγματικά αναφέρθηκαν στη μελέτη έως και την καταληκτική ημερομηνία δεδομένων και συνέβαλλαν στη σχετική ανεπιθύμητη ενέργεια στο φάρμακο υποδεικνύονται σε παρενθέσεις, όπως αναφέρονται παρακάτω.

α. Ουδετεροπενία (Εμπύρετη ουδετεροπενία, Ουδετεροπενία, Αριθμός ουδετερόφιλων μειωμένος).

β. Αναιμία (Αναιμία, Αιμοσφαιρίνη μειωμένη, Υπόχρωμη αναιμία).

γ. Λευκοπενία (Λευκοπενία, Αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος).

- δ. Νευροπάθεια (Αίσθημα καύσου, Δυσαισθησία, Μυρμηκίαση, Διαταραχή της βάδισης, Υπεραισθησία, Υπαισθησία, Υποτονία, Κινητική δυσλειτουργία, Μυϊκή ατροφία, Μυϊκή αδυναμία, Νευραλγία, Νευρίτιδα, Περιφερική νευροπάθεια, Νευροτοξικότητα, Παραίσθησία, Περιφερική κινητική νευροπάθεια, Περιφερική νευροκινητική νευροπάθεια, Περιφερική αισθητική νευροπάθεια, Παράλυση περνιαίου νεύρου, Πολυνευροπάθεια, Διαταραχή αισθητικότητας, Αίσθημα καύσου του δέρματος).
- ε. Οπτική διαταραχή (Διπλωπία, Όραση δίκηνη φωτοστεφάνου, Φωτοφοβία, Φωτοψία, Όραση θαμπή, Οπτική οξύτητα μειωμένη, Λάμπον βλέμμα, Οπτική δυσλειτουργία, Παλινοψία, Εξιδρώματα του υαλοειδούς σώματος).
- στ. Ζάλη (Διαταραχή ισορροπίας, Ζάλη, Ζάλη θέσης, Προσυγκοπή).
- ζ. Βραδυκαρδία (Βραδυκαρδία, Καρδιακή συχνότητα μειωμένη, Φλεβοκομβική βραδυκαρδία).
- η. Καρδιακή ανεπάρκεια (Καρδιακή ανεπάρκεια, Καρδιακή ανεπάρκεια συμφορητική, Κλάσμα εξώθησης μειωμένο, Ανεπάρκεια της αριστερής κοιλίας, Πνευμονικό οίδημα). Σε κλινικές μελέτες (n=1.722), 19 (1,1%) ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με crizotinib παρουσίασαν καρδιακή ανεπάρκεια οποιουδήποτε βαθμού, 8 (0,5%) ασθενείς παρουσίασαν βαθμού 3 ή 4 και 3 (0,2%) ασθενείς είχαν θανατηφόρο έκβαση.
- θ. Διάμεση πνευμονοπάθεια (Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, Κυψελίτιδα, Διάμεση πνευμονοπάθεια, Πνευμονίτιδα).
- ι. Κοιλιακό άλγος (Κοιλιακή δυσφορία, Κοιλιακό άλγος, Άλγος κάτω κοιλιακής χώρας, Άλγος άνω κοιλιακής χώρας, Κοιλιακή ευαισθησία).
- ια. Οισοφαγίτιδα (Οισοφαγίτιδα, Έλκος του οισοφάγου).
- ιβ. Διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα (Διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα, Διάτρηση του εντέρου, Διάτρηση του παχέος εντέρου).
- ιγ. Τρανσαμινάσες αυξημένες (Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, Γ-γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη, Ηπατικά ένζυμα αυξημένα, Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική, Δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογικές, Τρανσαμινάσες αυξημένες).
- ιδ. Κύστη νεφρού (Νεφρικό απόστημα, Κύστη νεφρού, Αιμορραγία κύστης νεφρού, Λοίμωξη κύστης νεφρού).
- ιε. Κρεατινίνη αίματος αυξημένη (κρεατινίνη αίματος αυξημένη, νεφρική κάθαρση της κρεατινίνης μειωμένη).
- ιστ. Οίδημα (Οίδημα προσώπου, Γενικευμένο οίδημα, Τοπική διόγκωση, Εντοπισμένο οίδημα, Οίδημα, Περιφερικό οίδημα, Περικογχικό οίδημα).
- ιζ. Τεστοστερόνη αίματος μειωμένη (Τεστοστερόνη αίματος μειωμένη, Υπογοναδισμός, Δευτεροπαθής υπογοναδισμός).

### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

#### *Ηπατοτοξικότητα*

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

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

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

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

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

#### *Επιδράσεις στο γαστρεντερικό σύστημα*

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

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

#### *Παράταση διαστήματος QT*

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

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

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

#### *Βραδυκαρδία*

Στις μελέτες με το crizotinib σε ασθενείς με είτε ALK-θετικό είτε ROS1-θετικό προχωρημένο NSCLC, βραδυκαρδία κάθε αιτιολογίας εμφανίστηκε σε 219 (13%) από τους 1.722 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με crizotinib. Τα περισσότερα συμβάντα ήταν ήπια σε βαρύτητα. Συνολικά 259 (16%) από τους 1.666 ασθενείς με τουλάχιστον 1 αξιολόγηση ζωτικών σημείων μετά την αρχική είχαν καρδιακή συχνότητα  $< 50$  bpm.

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

#### *Διάμεση πνευμονοπάθεια/πνευμονίτιδα*

Σοβαρή, απειλητική για τη ζωή ή θανατηφόρα διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD)/πνευμονίτιδα ενδέχεται να παρουσιαστεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με crizotinib. Στις μελέτες σε ασθενείς με είτε ALK-θετικό είτε ROS1-θετικό NSCLC (N=1.722), 50 (3%) ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με crizotinib εμφάνισαν ILD οποιουδήποτε βαθμού και οποιασδήποτε αιτιολογίας, συμπεριλαμβανομένων 18 (1%) ασθενών με Βαθμού 3 ή 4 και 8 (<1%) ασθενών με θανατηφόρα περιστατικά. Σύμφωνα με μια αξιολόγηση της ανεξάρτητης επιτροπής ανασκόπησης (Independent Review Committee - IRC) ασθενών με ALK-θετικό NSCLC (N=1.669), 20 (1,2%) ασθενείς εμφάνισαν ILD/πνευμονίτιδα, συμπεριλαμβανομένων 10 (<1%) ασθενών με θανατηφόρα περιστατικά. Τα περιστατικά αυτά γενικά παρουσιάστηκαν εντός 3 μηνών μετά την έναρξη της θεραπείας. Οι ασθενείς με πνευμονολογικά συμπτώματα ενδεικτικά ILD/πνευμονίτιδας θα πρέπει να παρακολουθούνται. Θα πρέπει να αποκλείονται άλλες πιθανές αιτίες ILD/πνευμονίτιδας (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

#### *Επιδράσεις στην όραση*

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

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

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

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

Σε ασθενείς με νέα εκδήλωση απώλειας όρασης Βαθμού 4, πρέπει να διακόπτεται η θεραπεία με το crizotinib και να διενεργείται οφθαλμολογική αξιολόγηση. Συνιστάται οφθαλμολογική αξιολόγηση, εάν η οπτική διαταραχή εμμένει ή επιδεινώνεται σε βαρύτητα (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).



### *Επιδράσεις στο νευρικό σύστημα*

Νευροπάθεια κάθε αιτιολογίας, όπως ορίζεται στον Πίνακα 3, εμφανίστηκε σε 435 (25%) από τους 1.722 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με crizotinib. Δυσγευσία αναφέρθηκε επίσης πολύ συχνά σε αυτές τις μελέτες, αλλά ήταν κυρίως Βαθμού 1 ή 2 σε βαρύτητα.

### *Κύστη νεφρού*

Περίπλοκες κύστεις νεφρού κάθε αιτιολογίας, αναφέρθηκαν από 52 (3%) από τους 1.722 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με crizotinib. Σε ορισμένους ασθενείς παρατηρήθηκε τοπική κυστική διήθηση και εκτός του νεφρού. Οι ασθενείς που αναπτύσσουν κύστεις των νεφρών θα πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά μέσω απεικόνισης και ουρανάλυσης.

### *Ουδετεροπενία και λευκοπενία*

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

Σε μελέτες σε ασθενείς με είτε ALK-θετικό είτε ROS1-θετικό προχωρημένο NSCLC (N=1.722), λευκοπενία Βαθμού 3 ή 4 παρατηρήθηκε σε 48 (3%) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με crizotinib. Ο διάμεσος χρόνος για την εμφάνιση οποιουδήποτε βαθμού λευκοπενίας ήταν 85 ημέρες.

Η λευκοπενία συσχετίστηκε με μείωση της δόσης για < 0,5% των ασθενών, και κανένας ασθενής δεν διέκοψε οριστικά τη θεραπεία με crizotinib λόγω λευκοπενίας.

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

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

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

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

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολέας της πρωτεϊνικής κινάσης, κωδικός ATC: L01XE16.

## Μηχανισμός δράσης

Το crizotinib είναι ένας εκλεκτικός μικρομοριακός αναστολέας του υποδοχέα της τυροσινικής κινάσης ALK (RTK) και των ογκογόνων παραλλαγών του (δηλ., προϊόντα σύντηξης του γονιδίου ALK και επιλεγμένες μεταλλάξεις αυτού). Το crizotinib είναι επίσης αναστολέας του υποδοχέα RTK του αυξητικού παράγοντα των ηπατοκυττάρων (HGFR, c-Met) του ROS1 (c-ros) και του υποδοχέα RTK Recepteur d'Origine Nantais (RON). Το crizotinib έδειξε εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση αναστολή της δράσης της κινάσης των γονιδίων ALK, ROS1 και c-Met σε βιοχημικές δοκιμασίες και ανέστειλε τη φωσφορυλίωση και τους τροποποιημένους και εξαρτώμενους από την κινάση φαινότυπους σε κυτταρικές αναλύσεις. Το crizotinib επέδειξε ισχυρή και εκλεκτική ανασταλτική δράση στην ανάπτυξη και προκάλεσε επαγωγή της απόπτωσης σε καρκινικές κυτταρικές σειρές που εξέφραζαν προϊόντα σύντηξης του γονιδίου ALK (συμπεριλαμβανομένων της σχετιζόμενης με τους μικροσωληνίσκους πρωτεΐνης 4 του εχινόδερμου [EML4]-ALK και της νουκλεοφωσμίνης [NPM]-ALK), προϊόντα σύντηξης του γονιδίου ROS1 ή ενίσχυση των γονιδίων *ALK* ή *MET*. Το crizotinib επέδειξε αντικαρκινική αποτελεσματικότητα, συμπεριλαμβανομένης της έντονης κυτταρομειωτικής αντικαρκινικής δράσης, σε ποντίκια που έφεραν ξενομοσχεύματα όγκων τα οποία εξέφραζαν πρωτεΐνες σύντηξης του γονιδίου ALK. Η αντικαρκινική αποτελεσματικότητα του crizotinib ήταν δόσοεξαρτώμενη και σχετιζόταν με τη φαρμακοδυναμική αναστολή της φωσφορυλίωσης των πρωτεϊνών σύντηξης του ALK (συμπεριλαμβανομένων των EML4-ALK και NPM-ALK) σε όγκους *in vivo*. Το crizotinib επέδειξε επίσης έντονη αντικαρκινική δράση σε μελέτες ξενομοσχευμάτων ποντικών, όπου δημιουργήθηκαν όγκοι, με χρήση μιας ομάδας κυτταρικών σειρών NIH-3T3 τροποποιημένων ώστε να εκφράζουν τις βασικές συντήξεις ROS1 που αναγνωρίστηκαν σε ανθρώπινους όγκους. Η αντικαρκινική αποτελεσματικότητα του crizotinib ήταν δόσοεξαρτώμενη και επέδειξε συσχέτιση με την αναστολή της φωσφορυλίωσης του ROS1 *in vivo*.

## Κλινικές μελέτες

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

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

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

Το crizotinib παρέτεινε σημαντικά την ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση (PFS), τον κύριο στόχο της

μελέτης, συγκριτικά με τη χημειοθεραπεία με βάση την εκτίμηση της IRR. Το όφελος του crizotinib στην PFS ήταν συνεπές μεταξύ των υποομάδων με βάση τα χαρακτηριστικά ασθενών κατά την ένταξη στη μελέτη, όπως είναι η ηλικία, το φύλο, η φυλή, η κατάσταση καπνίσματος, ο χρόνος από τη διάγνωση, η κατάσταση απόδοσης κατά ECOG, και η παρουσία εγκεφαλικών μεταστάσεων. Σημειώθηκε αριθμητική βελτίωση της συνολική επιβίωσης (OS) στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με crizotinib, αν και αυτή η βελτίωση δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας από την τυχαίοποιημένη Μελέτη 1014 Φάσης 3 συνοψίζονται στον Πίνακα 4, και οι καμπύλες Kaplan-Meier για την PFS και την OS εμφανίζονται στην Εικόνα 1 και 2, αντίστοιχα.

**Πίνακας 4. Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από την τυχαίοποιημένη Μελέτη 1014 Φάσης 3 (πλήρης πληθυσμός ανάλυσης) σε ασθενείς με πρωτοθεραπευόμενο ALK-θετικό προχωρημένο NSCLC\***

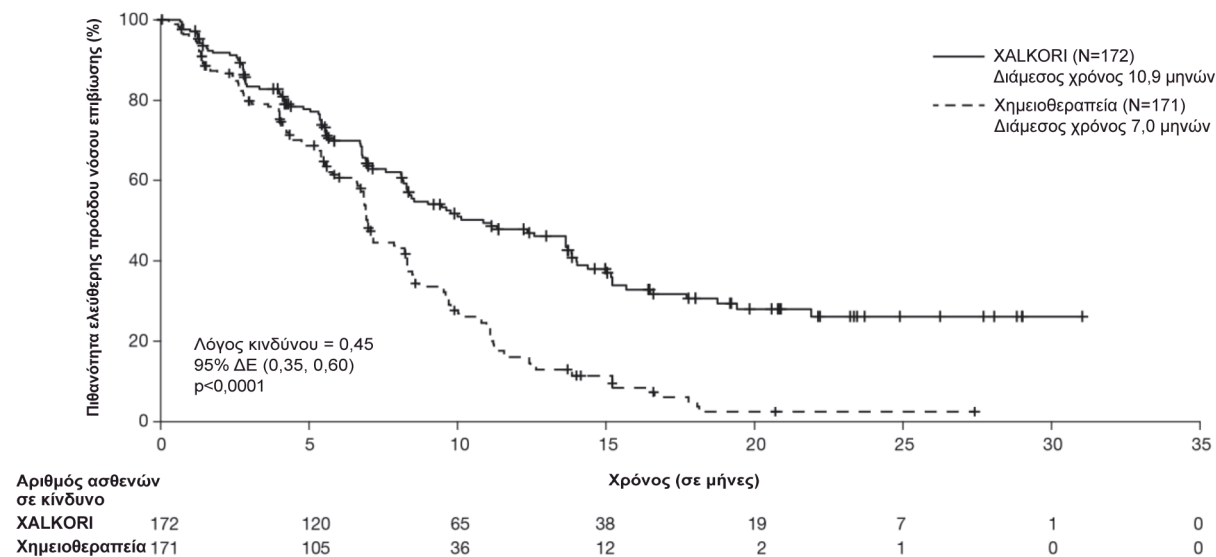
Παράμετρος ανταπόκρισης	Crizotinib N=172	Χημειοθεραπεία N=171
<b>Ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση (με βάση την IRR)</b>		
Αριθμός με συμβάν, n (%)	100 (58%)	137 (80%)
Διάμεση PFS σε μήνες (95% CI)	10,9 (8,3, 13,9)	7,0 <sup>α</sup> (6,8, 8,2)
HR (95% CI) <sup>β</sup>	0,45 (0,35, 0,60)	
Τιμή p <sup>γ</sup>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

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

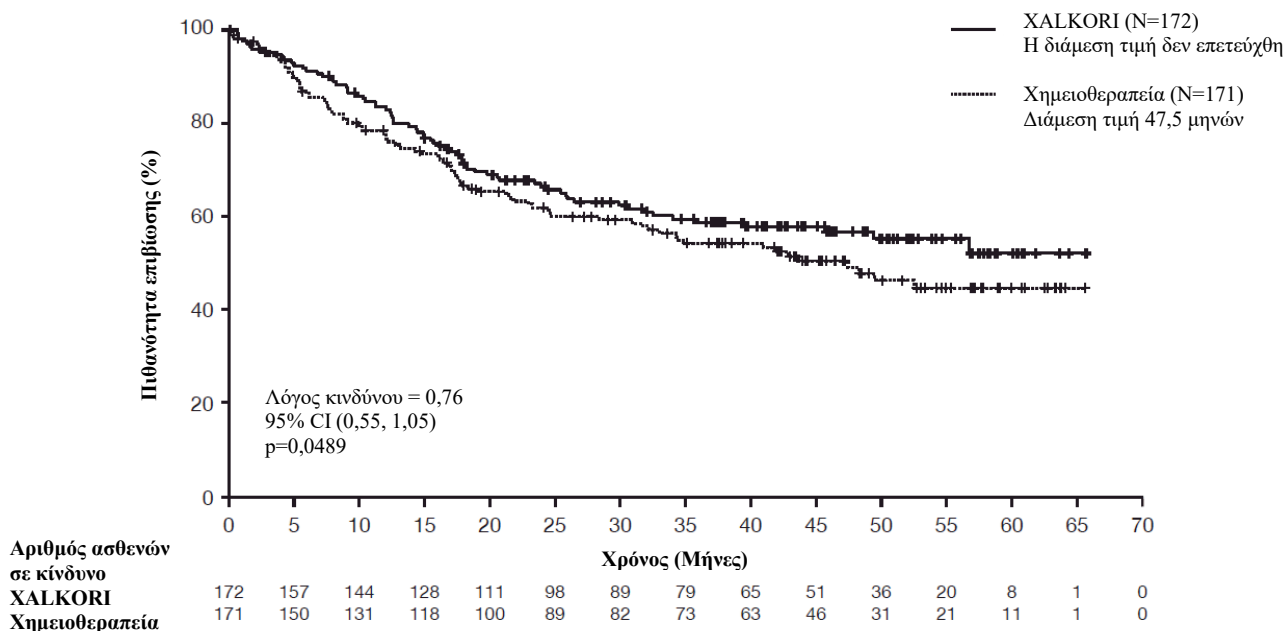
\* Η PFS, το Ποσοστό Αντικειμενικής Ανταπόκρισης και η Διάρκεια της Ανταπόκρισης βασίζονται στην καταληκτική ημερομηνία δεδομένων 30 Νοεμβρίου 2013. Η OS βασίζεται στην ημερομηνία τελευταίας επίσκεψης του τελευταίου ασθενούς στις 30 Νοεμβρίου 2016 και βασίζεται σε διάμεση παρακολούθηση 46 μηνών περίπου.

- Οι διάμεσοι χρόνοι για την PFS ήταν 6,9 μήνες (95% CI: 6,6, 8,3) για την πεμετρεξέδη/σισπλατίνη (HR=0,49, τιμή p<0,0001 για το crizotinib συγκριτικά με την πεμετρεξέδη/σισπλατίνη) και 7,0 μήνες (95% CI: 5,9, 8,3) για την πεμετρεξέδη/καρβοπλατίνη (HR=0,45, τιμή p<0,0001 για το crizotinib συγκριτικά με την πεμετρεξέδη/καρβοπλατίνη).
- Με βάση τη στρωματοποιημένη ανάλυση του μοντέλου αναλογικού κινδύνου Cox.
- Με βάση τη στρωματοποιημένη δοκιμασία log-rank (μονόπλευρη).
- Επικαιροποιήθηκε βάσει της τελικής ανάλυσης OS. Η ανάλυση της OS δεν προσαρμόστηκε για τις δυνητικά συγχυτικές επιδράσεις της διασταύρωσης (144 [84%] ασθενείς στο σκέλος χημειοθεραπείας έλαβαν επόμενη θεραπεία με crizotinib).
- Τα ORR ήταν 47% (95% CI: 37, 58) για την πεμετρεξέδη/σισπλατίνη (τιμή p<0,0001 συγκριτικά με το crizotinib) και 44% (95% CI: 32, 55) για την πεμετρεξέδη/καρβοπλατίνη (τιμή p<0,0001 συγκριτικά με το crizotinib).
- Με βάση τη στρωματοποιημένη δοκιμασία Cochran-Mantel-Haenszel (αμφίπλευρη).
- Εκτίμηση χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Kaplan-Meier.

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



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



Για τους ασθενείς με αρχικές εγκεφαλικές μεταστάσεις που είχαν λάβει παλαιότερα θεραπεία, ο διάμεσος ενδοκρανιακός χρόνος έως την πρόοδο νόσου (IC-TTP) ήταν 15,7 μήνες στο σκέλος του crizotinib (N=39) και 12,5 μήνες στο σκέλος της χημειοθεραπείας (N=40) (HR = 0,45 [95% CI: 0,19, 1,07], μονόπλευρη τιμή p=0,0315). Για τους ασθενείς χωρίς αρχικές εγκεφαλικές μεταστάσεις, ο διάμεσος IC-TTP δεν επετεύχθη ούτε στο σκέλος του crizotinib (N=132) ούτε στο σκέλος της χημειοθεραπείας (N=131) (HR=0,69 [95% CI: 0,33, 1,45], μονόπλευρη τιμή p=0,1617).

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

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

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

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

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

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

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

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας που προέκυψαν από τη Μελέτη 1007 συνοψίζονται στον Πίνακα 5 και οι καμπύλες Kaplan-Meier για την PFS και την OS εμφανίζονται στην Εικόνα 3 και 4, αντίστοιχα.

**Πίνακας 5. Στοιχεία αποτελεσματικότητας από την τυχαιοποιημένη Μελέτη 1007 Φάσης 3 (πλήρης πληθυσμός ανάλυσης) σε ασθενείς με ALK-θετικό προχωρημένο NSCLC με παλαιότερη θεραπεία\***

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

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

\* Η PFS, το Ποσοστό Αντικειμενικής Ανταπόκρισης και η Διάρκεια της Ανταπόκρισης βασίζονται στην καταληκτική ημερομηνία δεδομένων 30 Μαρτίου 2012. Η OS βασίζεται στην καταληκτική ημερομηνία δεδομένων 31 Αυγούστου 2015.

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

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

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

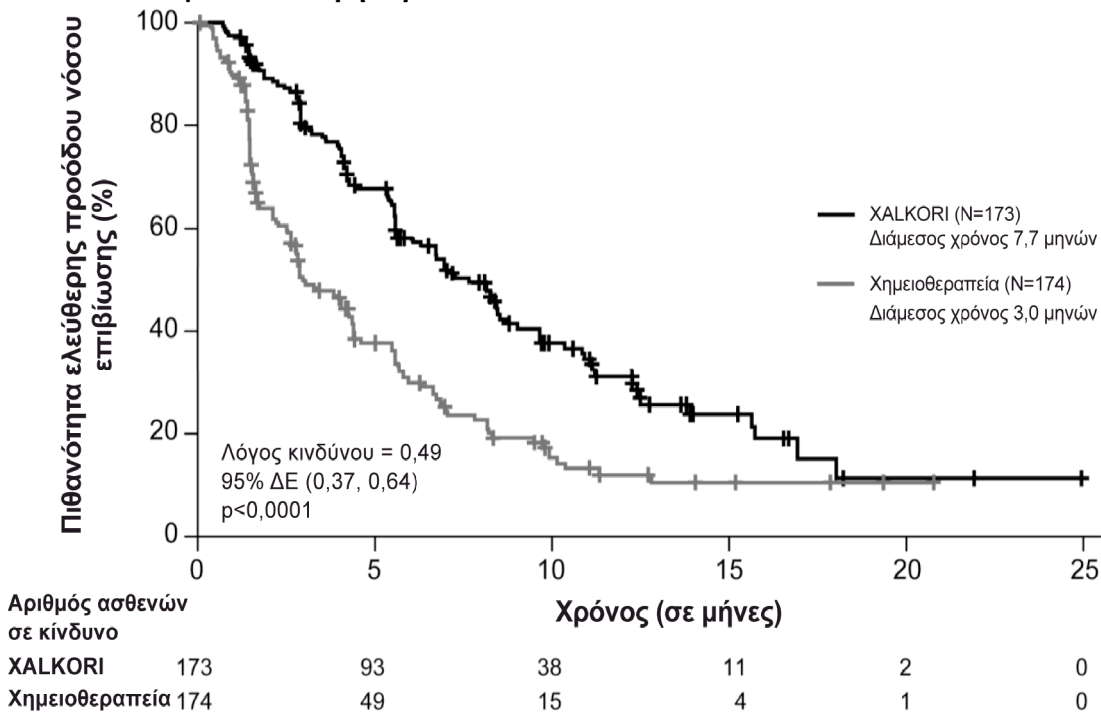
δ. Επικαιροποιήθηκε βάσει της τελικής ανάλυσης OS. Η τελική ανάλυση OS δεν προσαρμόστηκε για τις δυναμικά συγχυτικές επιδράσεις της διασταύρωσης (154 [89%] ασθενείς έλαβαν επόμενη θεραπεία με crizotinib).

ε. Εκτιμήθηκε με βάση τη μέθοδο Kaplan-Meier.

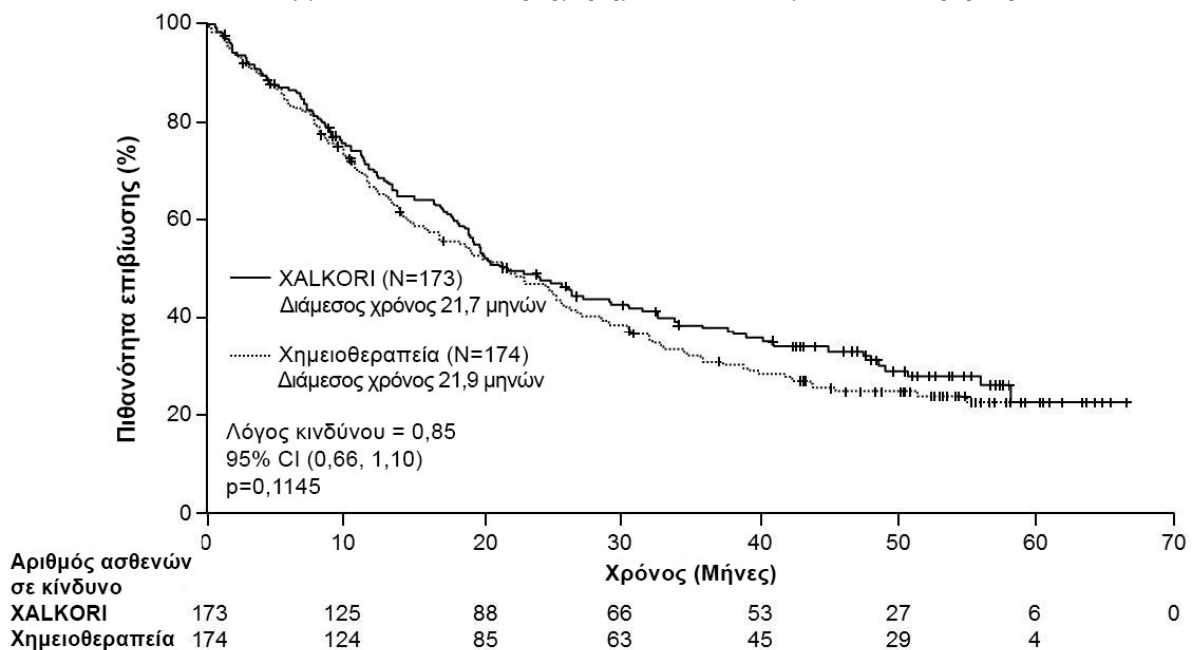
στ. Τα ORR ήταν 29% (95% CI: 21, 39) για την πεμετρεξέδη (τιμή p< 0,0001 σε σύγκριση με το crizotinib) και 7% (95% CI: 2, 16) για την δοσεταξέλη (τιμή p< 0,0001 σε σύγκριση με το crizotinib).

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

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



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



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

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

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

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

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

#### *Μελέτες ενός σκέλους θεραπείας για το ALK-θετικό προχωρημένο NSCLC*

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

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

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



Στον Πίνακα 6 παρουσιάζονται τα δεδομένα αποτελεσματικότητας των Μελετών 1001 και 1005.

**Πίνακας 6. Στοιχεία αποτελεσματικότητας σχετικά με τον ALK-θετικό προχωρημένο NSCLC από τις Μελέτες 1001 και 1005**

Παράμετρος Αποτελεσματικότητας	Μελέτη 1001 (N=125) <sup>α</sup>	Μελέτη 1005 (N=765) <sup>α</sup>
Ποσοστό Αντικειμενικής Ανταπόκρισης <sup>β</sup> [% (95% CI)]	60 (51, 69)	48 (44, 51)
Χρόνος μέχρι την Ανταπόκριση του Όγκου [διάμεσος χρόνος (εύρος)] σε εβδομάδες	7,9 (2,1, 39,6)	6,1 (3, 49)
Διάρκεια Ανταπόκρισης <sup>γ</sup> [διάμεσος χρόνος (95% CI)] σε εβδομάδες	48,1 (35,7, 64,1)	47,3 (36, 54)
Ελεύθερη Προόδου νόσου Επιβίωση <sup>γ</sup> [διάμεσος χρόνος (95% CI)] σε μήνες	9,2 (7,3, 12,7)	7,8 (6,9, 9,5) <sup>δ</sup>
	<b>N=154<sup>ε</sup></b>	<b>N=905<sup>ε</sup></b>
Αριθμός θανάτων, n (%)	83 (54%)	504 (56%)
Συνολική Επιβίωση <sup>γ</sup> [διάμεση τιμή (95% CI)] μήνες	28,9 (21,1, 40,1)	21,5 (19,3, 23,6)

Συντομογραφίες: CI= Διάστημα εμπιστοσύνης, N/n=αριθμός ασθενών.

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

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

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

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

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

#### ROS1-θετικός προχωρημένος NSCLC

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

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

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

Στον Πίνακα 7 παρουσιάζονται τα δεδομένα αποτελεσματικότητας από ασθενείς με ROS1-θετικό προχωρημένο NSCLC της Μελέτης 1001.

**Πίνακας 7. Στοιχεία αποτελεσματικότητας σχετικά με τον ROS1-θετικό προχωρημένο NSCLC από τη Μελέτη 1001**

Παράμετρος Αποτελεσματικότητας	Μελέτη 1001 N=53 <sup>α</sup>
Ποσοστό Αντικειμενικής Ανταπόκρισης [% (95% CI)]	72 (58, 83)
Χρόνος μέχρι την Ανταπόκριση του Όγκου [διάμεσος χρόνος (εύρος)] σε εβδομάδες	8 (4, 104)
Διάρκεια Ανταπόκρισης <sup>β</sup> [διάμεσος χρόνος (95% CI)] σε μήνες	24,7 (15,2, 45,3)
Ελεύθερη Προόδου νόσου Επιβίωση <sup>β</sup> [διάμεσος χρόνος (95% CI)] σε μήνες	19,3 (15,2, 39,1)
OS <sup>β</sup> [διάμεσος χρόνος (95% CI)] σε μήνες	51,4 (29,3, NR)

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

Η OS βασίζεται σε διάμεση παρακολούθηση 63 μηνών περίπου.

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

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

### Ιστολογία μη-αδενοκαρκινώματος

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

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

### Επανάθεραπεία με crizotinib

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

### Ηλικιωμένοι

Από τους 171 ασθενείς με ALK-θετικό NSCLC που έλαβαν θεραπεία με crizotinib στην τυχαιοποιημένη Μελέτη 1014 Φάσης 3, οι 22 (13%) ήταν 65 ετών ή μεγαλύτεροι και από τους 109 ασθενείς με ALK-θετικό που έλαβαν θεραπεία με crizotinib και διασταυρώθηκαν από το σκέλος της χημειοθεραπείας, οι 26 (24%) ήταν 65 ετών και άνω. Από τους 172 ασθενείς με ALK-θετικό που έλαβαν θεραπεία με crizotinib στην τυχαιοποιημένη Μελέτη 1007 Φάσης 3, οι 27 (16%) ήταν ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι. Από τους 154 και τους 1.063 ασθενείς με ALK-θετικό NSCLC στις μελέτες ενός σκέλους 1001 και 1005, οι 22 (14%) και οι 173 (16%) ήταν ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι, αντίστοιχα. Σε ασθενείς με ALK-θετικό NSCLC, η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν γενικά παρόμοια για τους ασθενείς ηλικίας <65 ετών και τους ασθενείς ηλικίας ≥65 ετών με εξαίρεση το οίδημα και τη δυσκοιλιότητα, τα οποία αναφέρθηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα (≥15% διαφορά) στη Μελέτη 1014 μεταξύ των ασθενών ηλικίας ≥65 ετών που έλαβαν θεραπεία με crizotinib. Κανένας ασθενής στο σκέλος του crizotinib στις τυχαιοποιημένες Μελέτες 1007 και 1014 Φάσης 3, και στη Μελέτη 1005 ενός σκέλους δεν ήταν ηλικίας >85 ετών. Υπήρξε ένας ALK-θετικός ασθενής ηλικίας >85 ετών από τους 154 ασθενείς στη Μελέτη 1001 μονού σκέλους (βλ. επίσης παράγραφο 4.2 και 5.2). Από τους 53 ασθενείς με ROS1-θετικό NSCLC στη Μελέτη 1001 μονού σκέλους, 15 (28%) ήταν

65 ετών και άνω. Δεν υπήρξε κανένας ROS1-θετικός ασθενής ηλικίας >85 ετών στη Μελέτη 1001.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

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

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Απορρόφηση

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

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

### Κατανομή

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

### Βιομετασχηματισμός

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

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

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

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

### Αποβολή

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

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

#### Συγχορήγηση με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα των μεταφορέων

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

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

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

#### Επίδραση σε άλλες μεταφορικές πρωτεΐνες

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

#### Φαρμακοκινητική σε ειδικές ομάδες ασθενών

##### *Ηπατική δυσλειτουργία*

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

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

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

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

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

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

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

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

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

#### *Ηλικία*

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

#### *Σωματικό Βάρος και Φύλο*

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

#### *Εθνικότητα*

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

Σε μελέτες σε ασθενείς με ALK-θετικό προχωρημένο NSCLC (N=1.669), οι ακόλουθες ανεπιθύμητες αντιδράσεις αναφέρθηκαν με απόλυτη διαφορά  $\geq 10\%$  σε Ασιάτες ασθενείς (N=753) από ότι σε μη-Ασιάτες ασθενείς (N=916): αυξημένες τρανσαμινάσες, μειωμένη όρεξη, ουδετεροπενία και λευκοπενία. Δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου με απόλυτη διαφορά  $\geq 15\%$ .

#### *Γηριατρική*

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

## Ηλεκτροφυσιολογία της καρδιάς

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

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

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

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

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

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες καρκινογένεσης με το crizotinib.

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

που παρατηρήθηκαν στο γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα περιελάμβαναν μονοκυτταρική νέκρωση των ωοθυλακίων των αρουραίων στους οποίους χορηγήθηκαν 500 mg/kg ημερησίως για 3 ημέρες.

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

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

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

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Περιεχόμενο καψακίου

Κολλοειδές άνυδρο οξείδιο του πυριτίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Άνυδρο όξινο φωσφορικό ασβέστιο

Άμυλο καρβοξυμεθυλωμένο νατρίουχο (Τύπου Α)

Μαγνήσιο στεατικό

#### Περίβλημα καψακίου

Ζελατίνη

Διοξείδιο τιτανίου (E171)

Οξείδιο σιδήρου ερυθρό (E172)

#### Μελάνι εκτύπωσης

Κόμμεα λάκκας

Προπυλενογλυκόλη

Υδροξείδιο καλίου

Μαύρο οξείδιο σιδήρου (E172)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

4 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

#### ΧALKORI 200 mg σκληρά καψάκια

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

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

Κάθε κουτί περιέχει 60 σκληρά καψάκια.

#### ΧALKORI 250 mg σκληρά καψάκια

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

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

Κάθε κουτί περιέχει 60 σκληρά καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

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

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

#### ΧALKORI 200 mg σκληρά καψάκια

EU/1/12/793/001

EU/1/12/793/002

#### ΧALKORI 250 mg σκληρά καψάκια

EU/1/12/793/003

EU/1/12/793/004

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 23 Οκτωβρίου 2012

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 29 Ιουλίου 2016

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

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



## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Γερμανία

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
  - Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).
- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Ο ΚΑΚ θα συμφωνήσει με τις εθνικές αρμόδιες αρχές το περιεχόμενο και δομή του εκπαιδευτικού υλικού. Η τελική διατύπωση που θα χρησιμοποιηθεί στο εκπαιδευτικό υλικό θα πρέπει να είναι σύμφωνη με τις εγκεκριμένες πληροφορίες του προϊόντος.

Ο ΚΑΚ θα πρέπει να διασφαλίσει ότι, από την έναρξη της κυκλοφορίας και μετά, θα παρέχεται σε όλους τους Επαγγελματίες Υγείας που ενδέχεται να χρησιμοποιήσουν και/ή να συνταγογραφήσουν το ΧΑΛΚΟΡΙ, ένα εκπαιδευτικό πακέτο.

Το εκπαιδευτικό πακέτο θα πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα:

1. Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και Φύλλο Οδηγιών Χρήσης
2. Φυλλάδιο ασθενούς που θα περιλαμβάνει μία Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς (κείμενο όπως θα έχει συμφωνηθεί από την CHMP).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α.ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

ΧΑΛΚΟΡΙ 200 mg σκληρά καψάκια  
crizotinib

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 200 mg crizotinib.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

60 σκληρά καψάκια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ  
ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ  
ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/12/793/002

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

ΧΑΛΚΟΡΙ 200 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

ΧΑΛΚΟΡΙ 200 mg σκληρά καψάκια  
crizotinib

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 200 mg crizotinib.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

60 σκληρά καψάκια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ  
ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ  
ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**



**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/12/793/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

ΧΑΛΚΟΡΙ 200 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

ΧΑΛΚΟΡΙ 200 mg σκληρά καψάκια  
crizotinib

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Pfizer Europe MA EEIG (ως λογότυπο του ΚΑΚ)

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

ΧΑΛΚΟΡΙ 250 mg σκληρά καψάκια  
crizotinib

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 250 mg crizotinib.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

60 σκληρά καψάκια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ  
ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ  
ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/12/793/004

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

ΧΑΛΚΟΡΙ 250 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

ΧΑΛΚΟΡΙ 250 mg σκληρά καψάκια  
crizotinib

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 250 mg crizotinib.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

60 σκληρά καψάκια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ  
ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ  
ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/12/793/003

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

ΧΑΛΚΟΡΙ 250 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

ΧΑΛΚΟΡΙ 250 mg σκληρά καψάκια  
crizotinib

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Pfizer Europe MA EEIG (ως λογότυπο του ΚΑΚ)

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**



## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

**XALKORI 200 mg σκληρά καψάκια**

**XALKORI 250 mg σκληρά καψάκια**  
crizotinib

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

### **Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το XALKORI και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το XALKORI
3. Πώς να πάρετε το XALKORI
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το XALKORI
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### **1. Τι είναι το XALKORI και ποια είναι η χρήση του**

Το XALKORI είναι ένα αντικαρκινικό φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία crizotinib το οποίο χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με έναν τύπο καρκίνου του πνεύμονα με την ονομασία μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα που παρουσιάζεται με μία συγκεκριμένη αναδιάταξη ή ανωμαλία είτε ενός γονιδίου που ονομάζεται κινάση του αναπλαστικού λεμφώματος (ALK-Anaplastic Lymphoma Kinase) είτε ενός γονιδίου που ονομάζεται ROS1.

Το XALKORI μπορεί να σας χορηγηθεί για αρχική θεραπεία, εάν η ασθένειά σας βρίσκεται σε προχωρημένο στάδιο καρκίνου του πνεύμονα.

Το XALKORI μπορεί να σας χορηγηθεί εάν η ασθένειά σας βρίσκεται σε προχωρημένο στάδιο και η προηγούμενη θεραπεία δεν έχει βοηθήσει να σταματήσει η εξέλιξη της ασθένειάς σας.

Το XALKORI μπορεί να επιβραδύνει ή να διακόψει την ανάπτυξη του καρκίνου του πνεύμονα. Μπορεί να βοηθήσει να συρρικνωθούν οι όγκοι.

Αν έχετε απορίες σχετικά με τον τρόπο δράσης του XALKORI ή το λόγο για τον οποίο σας χορηγήθηκε αυτό το φάρμακο, ρωτήστε τον γιατρό σας.

### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το XALKORI**

#### **Μην πάρετε το XALKORI**

- Σε περίπτωση αλλεργίας στο crizotinib ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6, «Τι περιέχει το XALKORI»).

#### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το XALKORI:

- Αν είχατε μέτρια ή σοβαρή ηπατική νόσο.

- Σε περίπτωση που είχατε ποτέ άλλα πνευμονολογικά προβλήματα. Ορισμένα πνευμονολογικά προβλήματα μπορεί να επιδεινωθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με XALKORI, καθώς το XALKORI μπορεί να προκαλέσει φλεγμονή των πνευμόνων κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Τα συμπτώματα μπορεί να είναι παρόμοια με αυτά του καρκίνου του πνεύμονα. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας αν παρουσιάσετε νέα συμπτώματα ή επιδείνωση των συμπτωμάτων, συμπεριλαμβανομένης της δυσκολίας στην αναπνοή, δύσπνοιας ή βήχα με ή χωρίς βλέννη, ή πυρετό.
- Αν σας έχουν πει ποτέ, μετά από ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ), ότι παρουσιάζετε μία διαταραχή του καρδιακού ρυθμού που είναι γνωστή ως «παρατεταμένο διάστημα QT».
- Αν έχετε μειωμένο καρδιακό ρυθμό.
- Αν είχατε ποτέ στομαχικά ή εντερικά προβλήματα, όπως διάτρηση, ή αν έχετε παθήσεις που προκαλούν φλεγμονές εσωτερικά της κοιλιάς (εκκολπωματίτιδα), ή αν έχετε εξάπλωση καρκίνου μέσα στην κοιλιά (μετάσταση).
- Αν έχετε οπτικές διαταραχές (να βλέπετε λάμπσεις φωτός, θαμπή όραση και διπλωπία (διπλά))
- Αν έχετε σοβαρή νεφρική νόσο.
- Αν έχετε λάβει πρόσφατα θεραπεία με οποιοδήποτε από τα φάρμακα που παρατίθενται στην παράγραφο **Άλλα φάρμακα και XALKORI**.

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας αφού πάρετε το XALKORI:

- Αν έχετε έντονο στομαχικό ή κοιλιακό πόνο, πυρετό, ρίγη, δύσπνοια, ταχυκαρδία, μερική ή ολική απώλεια όρασης (στο ένα ή και στα δύο μάτια) ή αλλαγές στις συνήθειες του εντέρου.

Οι περισσότερες από τις διαθέσιμες πληροφορίες διατίθενται σε ασθενείς με μερικούς συγκεκριμένους ιστολογικούς τύπους ALK- θετικού NSCLC (αδενοκαρκίνωμα) και περιορισμένα στοιχεία διατίθενται για τους άλλους ιστολογικούς τύπους.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Η θεραπεία παιδιών και εφήβων με αυτό το φάρμακο δε συστήνεται. Η ένδειξη δεν αφορά παιδιά και εφήβους.

### **Άλλα φάρμακα και XALKORI**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, ακόμα και φυτικά φάρμακα και φάρμακα που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

Συγκεκριμένα, τα ακόλουθα φάρμακα μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το XALKORI:

- Κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη, αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων.
- Κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοναζόλη, χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων.
- Αταζαναβίρη, ριτοναβίρη, κομπισιστάτη, χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης/AIDS.

Τα ακόλουθα φάρμακα μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα του XALKORI:

- Φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη ή φαινοβαρβιτάλη, αντιεπιληπτικά που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία επιληπτικών κρίσεων ή σπασμών.
- Ριφαμπουτίνη, ριφαμπικίνη, χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της φυματίωσης.
- St. John's wort (*Hypericum perforatum*), ένα φυτικό προϊόν που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης.

Το XALKORI μπορεί να αυξήσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τα ακόλουθα φάρμακα:

- Αλφαιντανίλη και άλλα βραχυπρόθεσμης δράσης οπιούχα όπως φαιντανύλη (παυσίπονα που χρησιμοποιούνται για χειρουργικές επεμβάσεις).

- Κινιδίνη, διγοξίνη, δισοπυραμίδη, αμιοδαρόνη, σοταλόλη, δοφετιλίδη, ιβουτιλίδη, βεραπαμίλη, διλτιαζέμη, χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία καρδιακών προβλημάτων.
- Φάρμακα για υψηλή αρτηριακή πίεση που ονομάζονται βήτα-αποκλειστές, όπως ατενολόλη, προπρανολόλη, λαβεταλόλη.
- Πιμοζίδη, χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ψυχικών ασθενειών.
- Μετοφορμίνη, χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του διαβήτη.
- Προκαϊναμίδη, χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της καρδιακής αρρυθμίας.
- Σιζαπρίδη, χρησιμοποιείται για τη θεραπεία στομαχικών προβλημάτων.
- Κυκλοσπορίνη, σιρόλιμους και τακρόλιμους, χρησιμοποιούνται σε μεταμοσχευμένους ασθενείς.
- Αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας (π.χ. εργοταμίνη, διυδροεργοταμίνη), χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ημικρανίας.
- Δαβιγατράνη, αντιπηκτικό που χρησιμοποιείται για την επιβράδυνση της πήξης του αίματος.
- Κολχικίνη, χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της αρθρίτιδας.
- Πραβαστατίνη, χρησιμοποιείται για τη μείωση των επιπέδων χοληστερόλης.
- Κλονιδίνη, γκουανφασίνη, χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υπέρτασης.
- Μεφλοκίνη, χρησιμοποιείται για την πρόληψη της ελονοσίας.
- Πιλοκαρπίνη, χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του γλαυκώματος (μία σοβαρή διαταραχή των οφθαλμών).
- Αντιχολινεστεράσες, χρησιμοποιούνται για την αποκατάσταση της λειτουργίας των μυών.
- Αντιψυχωσικά, χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ψυχικών ασθενειών.
- Μοξιφλοξασίνη, χρησιμοποιείται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων.
- Μεθαδόνη, χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του πόνου και για τη θεραπεία της εξάρτησης από οπιοειδή.
- Βουπροπιόνη, χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης και για τη διακοπή του καπνίσματος.
- Εφαβιρένζη, ραλτεγκραβίρη, χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της λοίμωξης από HIV.
- Ιρινοτεκάνη, ένα χημειοθεραπευτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου του παχέος εντέρου και του ορθού.
- Μορφίνη, χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του οξέος και καρκινικού πόνου.
- Ναλοξόνη, χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του εθισμού στα οπιούχα φάρμακα και της απεξάρτησης από τα φάρμακα αυτά.

Αυτά τα φάρμακα θα πρέπει να αποφεύγονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με XALKORI.

#### **Από του στόματος αντισυλληπτικά**

Αν λαμβάνετε XALKORI ενώ παράλληλα χρησιμοποιείτε από του στόματος αντισυλληπτικά, τα από του στόματος αντισυλληπτικά μπορεί να είναι αναποτελεσματικά.

#### **Το XALKORI με τροφή και ποτό**

Μπορείτε να πάρετε το XALKORI με ή χωρίς φαγητό. Ωστόσο, θα πρέπει να αποφεύγετε να πίνετε χυμό γκρέιπφρουτ ή να τρώτε γκρέιπφρουτ κατά τη διάρκεια της θεραπείας με XALKORI, καθώς μπορεί να μεταβάλουν την ποσότητα του XALKORI στον οργανισμό σας.

#### **Κύηση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος, ενδέχεται να μείνετε έγκυος ή θηλάζετε, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

Συνιστάται στις γυναίκες να αποφύγουν να μείνουν έγκυες και στους άνδρες να μην κάνουν παιδιά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με XALKORI επειδή αυτό το φάρμακο θα μπορούσε να βλάψει το έμβρυο. Αν υπάρχει η παραμικρή πιθανότητα μία γυναίκα που θα λάβει αυτό το φάρμακο να μείνει έγκυος ή ένας άνδρας που θα λάβει αυτό το φάρμακο να κάνει παιδί, τότε πρέπει να χρησιμοποιείται επαρκής αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 90 ημέρες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας καθώς τα από του στόματος αντισυλληπτικά μπορεί να είναι αναποτελεσματικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με XALKORI.

Μη θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με XALKORI. Το XALKORI θα μπορούσε να βλάψει ένα θηλάζον βρέφος.

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Θα πρέπει να προσέξετε ιδιαίτερα κατά την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων, καθώς οι ασθενείς που λαμβάνουν XALKORI μπορεί να παρουσιάσουν οπτικές διαταραχές, ζάλη και κούραση.

### **Το Xalkori περιέχει νάτριο**

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά καψάκιο 200 mg ή 250 mg, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

## **3. Πώς να πάρετε το XALKORI**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

- Η συνιστώμενη δόση είναι ένα καψάκιο των 250 mg χορηγούμενο από το στόμα δύο φορές ημερησίως (συνολική ποσότητα 500 mg).
- Να παίρνετε ένα καψάκιο μία φορά το πρωί και μία φορά το βράδυ.
- Να παίρνετε τα καψάκια περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα.
- Μπορείτε να παίρνετε τα καψάκια με ή χωρίς φαγητό αποφεύγοντας πάντα το γκρέιπφρουτ.
- Καταπίνετε τα καψάκια ολόκληρα και χωρίς να τα θρυμματίζετε, να τα διαλύετε ή να τα ανοίγετε.

Αν χρειαστεί, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να μειώσει τη δόση στα 200 mg χορηγούμενα από το στόμα δύο φορές ημερησίως (συνολική ποσότητα 400 mg) και αν χρειαστεί περαιτέρω μείωση της δόσης, ενδέχεται να τη μειώσει στα 250 mg χορηγούμενα από το στόμα μία φορά ημερησίως. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να διακόψει οριστικά τη θεραπεία σας, εάν δεν μπορείτε να ανεχτείτε το XALKORI 250 mg χορηγούμενο από το στόμα μία φορά ημερησίως.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση XALKORI από την κανονική**

Αν λάβετε κατά λάθος περισσότερα καψάκια, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Μπορεί να χρειαστείτε ιατρική παρακολούθηση.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το XALKORI**

Το τι θα πρέπει να κάνετε εάν ξεχάσετε να πάρετε ένα καψάκιο εξαρτάται από το πόση ώρα μεσολαβεί μέχρι την επόμενη δόση σας.

- Αν μεσολαβούν **6 ή περισσότερες ώρες** μέχρι την επόμενη δόση σας, πάρτε το καψάκιο που ξεχάσατε αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Στη συνέχεια, πάρτε το επόμενο καψάκιο τη συνηθισμένη ώρα.
- Αν μεσολαβούν **λιγότερες από 6 ώρες** μέχρι την επόμενη δόση σας, παραλείψτε το καψάκιο που ξεχάσατε. Στη συνέχεια, πάρτε το επόμενο καψάκιο τη συνηθισμένη ώρα.

Ενημερώστε τον γιατρό σας σχετικά με τη δόση που ξεχάσατε στην επόμενη επίσκεψή σας.

Μην πάρετε διπλή δόση (δύο καψάκια ταυτόχρονα) για να αναπληρώσετε το καψάκιο που ξεχάσατε.

Αν κάνετε εμετό μετά τη λήψη μίας δόσης του XALKORI, μη λάβετε επιπλέον δόση, απλώς λάβετε την επόμενη δόση σας τη συνήθη ώρα.

### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το XALKORI**

Είναι σημαντικό να παίρνετε το XALKORI κάθε μέρα, για όσο χρονικό διάστημα σας το συνταγογραφεί ο γιατρός σας. Αν δεν μπορείτε να πάρετε το φάρμακο σύμφωνα με τις οδηγίες του

γιατρού σας ή αισθάνεστε ότι δεν το χρειάζεστε πλέον, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

#### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Μερικές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές. Θα πρέπει να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας αμέσως εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. επίσης παράγραφο 2 «Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το XALKORI»):

- **Ηπατική ανεπάρκεια**

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας αν αισθάνεστε πιο κουρασμένοι από ότι συνήθως, αν κιτρινίσει το δέρμα και το άσπρο των ματιών σας, αν σκουραίνουν τα ούρα σας ή γίνονται καφέ (απόχρωση τσαγιού), αν έχετε ναυτία, εμετό ή μειωμένη όρεξη, αν έχετε πόνο στη δεξιά πλευρά του στομάχου σας, εάν έχετε φαγούρα ή αν εμφανίζετε μώλωπες πιο εύκολα απ' ότι συνήθως. Ο γιατρός σας μπορεί να σας υποβάλει σε αιματολογικές εξετάσεις για τον έλεγχο της ηπατικής σας λειτουργίας και αν τα αποτελέσματα δεν είναι φυσιολογικά, μπορεί να αποφασίσει να μειώσει τη δόση του XALKORI ή να διακόψει τη θεραπεία σας.

- **Φλεγμονή του πνεύμονα**

Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν εμφανίσετε δυσκολία στην αναπνοή, ειδικά αν σχετίζεται με βήχα ή πυρετό.

- **Μείωση του αριθμού των λευκοκυττάρων (συμπεριλαμβανομένων των ουδετερόφιλων)**

Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν εμφανίσετε πυρετό ή λοίμωξη. Ο γιατρός σας μπορεί να σας κάνει αιματολογικές εξετάσεις και αν τα αποτελέσματα δεν είναι φυσιολογικά, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να μειώσει τη δόση του XALKORI.

- **Ελαφρά ζάλη, λιποθυμία ή δυσφορία στο στήθος**

Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν παρατηρήσετε τα συμπτώματα αυτά, τα οποία μπορεί να είναι σημεία αλλαγών στην ηλεκτρική δραστηριότητα (εμφανίζεται σε ηλεκτροκαρδιογράφημα) ή ανωμαλίες του καρδιακού ρυθμού. Ο γιατρός σας μπορεί να κάνει ηλεκτροκαρδιογραφήματα για να ελέγξει ότι δεν υπάρχουν προβλήματα με την καρδιά σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με XALKORI.

- **Μερική ή ολική απώλεια όρασης στο ένα ή και στα δύο μάτια**

Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε απώλεια όρασης ή οποιαδήποτε μεταβολή στην όραση όπως δυσκολία να βλέπετε από το ένα ή και τα δύο μάτια. Ο γιατρός σας μπορεί να διακόψει τη θεραπεία με το XALKORI και να σας παραπέμψει σε οφθαλμίατρο.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες του XALKORI μπορεί να περιλαμβάνουν:

*Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες* (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Οπτικές διαταραχές (να βλέπετε λάμπεις φωτός, θαμπή όραση ή διπλωπία (διπλά), που συχνά ξεκινούν λίγο μετά την έναρξη της θεραπείας με XALKORI).
- Στομαχικές διαταραχές συμπεριλαμβανομένου του εμετού, της διάρροιας, της ναυτίας.

- Οίδημα (υπερβολικό υγρό στους ιστούς του σώματος, το οποίο προκαλεί πρήξιμο των χεριών και των ποδιών).
- Δυσκοιλιότητα.
- Ανωμαλίες στις αιματολογικές εξετάσεις ήπατος.
- Μειωμένη όρεξη.
- Κούραση.
- Ζάλη.
- Νευροπάθεια (αίσθημα μουδιάσματος ή μυρμηκίασης στις αρθρώσεις ή στα άκρα).
- Αλλοίωση της αίσθησης της γεύσης.
- Πόνος στην κοιλιά.
- Μείωση του αριθμού των ερυθροκυττάρων (αναιμία).
- Δερματικό εξάνθημα.
- Μειωμένη καρδιακή συχνότητα.

*Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες* (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- Δυσπεψία.
- Αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης στο αίμα (μπορεί να υποδεικνύει ότι οι νεφροί δεν λειτουργούν σωστά).
- Αυξημένα επίπεδα του ενζύμου αλκαλική φωσφατάση στο αίμα (δείκτης οργανικής δυσλειτουργίας ή βλάβης, κυρίως στο ήπαρ, το πάγκρεας, τα οστά, τον θυροειδή αδένα ή τη χοληδόχο κύστη).
- Υποφωσφαταιμία (χαμηλά επίπεδα φωσφορικών στο αίμα, που μπορούν να προκαλέσουν σύγχυση ή μυϊκή αδυναμία).
- Κλειστοί θύλακες υγρού εντός των νεφρών (νεφρικές κύστεις).
- Λιποθυμία.
- Φλεγμονή του οισοφάγου (σωλήνας μέσω του οποίου καταπίνετε).
- Μειωμένα επίπεδα τεστοστερόνης, μιας γεννητικής ορμόνης του άρρενος.
- Καρδιακή ανεπάρκεια.

*Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες* (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- Τρύπα (διάτρηση) στο στομάχι ή το έντερο.

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το XALKORI**

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη φιάλη ή στην κυψέλη και το κουτί μετά τη «ΛΗΞΗ», «EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.
- Να μη χρησιμοποιούνται οι συσκευασίες που παρουσιάζουν οποιαδήποτε φθορά ή οι οποίες φαίνεται να έχουν ανοιχθεί.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το XALKORI

- Η δραστική ουσία στο XALKORI είναι το crizotinib.  
XALKORI 200 mg: κάθε καψάκιο περιέχει 200 mg crizotinib  
XALKORI 250 mg: κάθε καψάκιο περιέχει 250 mg crizotinib
- Τα άλλα συστατικά είναι:  
*Περιεχόμενο καψακίου:* κολλοειδές άνυδρο οξείδιο του πυριτίου, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, άνυδρο όξινο φωσφορικό ασβέστιο, άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίου (Τύπου Α), μαγνήσιο στεατικό.  
*Περίβλημα καψακίου:* ζελατίνη, διοξείδιο τιτανίου (E171) και οξείδιο σιδήρου ερυθρό (E172).  
*Μελάνι εκτύπωσης:* κόμμεα λάκκας, προπυλενογλυκόλη, υδροξείδιο καλίου και μαύρο οξείδιο σιδήρου (E172).

### Εμφάνιση του XALKORI και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το XALKORI 200 mg κυκλοφορεί σε μορφή σκληρών καψακίων ζελατίνης με ροζ κάλυμμα και λευκό κύριο μέρος και τυπωμένη με μαύρο μελάνι την ένδειξη «Pfizer» στο κάλυμμα και «CRZ 200» στο κύριο μέρος του καψακίου.

Το XALKORI 250 mg κυκλοφορεί σε μορφή σκληρών καψακίων ζελατίνης με ροζ κάλυμμα και κύριο μέρος και τυπωμένη με μαύρο μελάνι την ένδειξη «Pfizer» στο κάλυμμα και «CRZ 250» στο κύριο μέρος του καψακίου.

Διατίθεται σε συσκευασίες κυψέλης των 60 σκληρών καψακίων και σε πλαστικές φιάλες των 60 σκληρών καψακίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

### Παρασκευαστής

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

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

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

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: + 45 44 20 11 00

**Deutschland**

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

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel.: + 372 666 7500

**Ελλάδα**

Pfizer Ελλάς A.E.  
Τηλ.: + 30 210 6785 800

**España**

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

**France**

Pfizer  
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)  
Τηλ: + 357 22 817690

**Latvija**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: + 356 21344610

**Nederland**

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

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: + 47 67 52 61 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: + 46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: + 44 (0) 1304 616161

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον ΜΜ/ΕΕΕΕ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού



Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.