**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco



Documento reso disponibile da AIFA il 06/02/2018

*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

XALKORI 200 mg capsule rigide
XALKORI 250 mg capsule rigide

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

XALKORI 200 mg capsule rigide
Ogni capsula rigida contiene 200 mg di crizotinib.

XALKORI 250 mg capsule rigide
Ogni capsula rigida contiene 250 mg di crizotinib.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.

XALKORI 200 mg capsule rigide
Capsula rigida di colore bianco opaco e rosa opaco contrassegnata con la dicitura "Pfizer" sul cappuccio e "CRZ 200" sul corpo.

XALKORI 250 mg capsule rigide
Capsula rigida di colore rosa opaco contrassegnata con la dicitura "Pfizer" sul cappuccio e "CRZ 250" sul corpo.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

XALKORI in monoterapia è indicato per:

- Il trattamento di prima linea di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (*Non-small Cell Lung Cancer,* NSCLC) positivo per ALK (chinasi del linfoma anaplastico) in stadio avanzato

- Il trattamento di pazienti adulti pretrattati per carcinoma polmonare non a piccole cellule (*Non-small Cell Lung Cancer,* NSCLC) positivo per ALK (chinasi del linfoma anaplastico) in stadio avanzato

- Il trattamento di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (*Non-small Cell Lung Cancer,* NSCLC) positivo per ROS1 in stadio avanzato

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia con XALKORI deve essere avviata sotto la supervisione di un medico esperto nell'uso di terapie antitumorali.



Documento reso disponibile da AIFA il 06/02/2018
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

Test per ALK e ROS1

È necessario un test per ALK o per ROS1 accurato e validato al fine di selezionare i pazienti per il trattamento con XALKORI (per informazioni sui tipi di test utilizzati negli studi clinici, vedere paragrafo 5.1).

Lo stato di NSCLC ALK positivo o ROS1 positivo deve essere accertato prima dell'inizio della terapia con crizotinib. La valutazione deve essere effettuata presso laboratori che abbiano dimostrato di avere un'adeguata esperienza nell'uso della specifica tecnologia utilizzata (vedere paragrafo 4.4).

Posologia

Lo schema di dose raccomandato per XALKORI è di 250 mg due volte al giorno (500 mg/die) in somministrazione continua.

Se il paziente dimentica una dose, questa deve essere assunta non appena il paziente se ne ricorda. Se ciò avviene a meno di 6 ore dalla dose successiva, il paziente non deve assumere la dose dimenticata. Il paziente non deve assumere due dosi contemporaneamente per recuperare la dose dimenticata.

*Aggiustamenti della dose*

In base alla sicurezza e alla tollerabilità individuali il trattamento può essere sospeso e/o la dose ridotta. In 1.722 pazienti con NSCLC positivo o per ALK o per ROS1 trattati con crizotinib nei vari studi clinici, le reazioni avverse più frequenti (≥3%) associate alla sospensione del trattamento sono state neutropenia, aumenti delle transaminasi, vomito e nausea. Le reazioni avverse più frequenti (≥3%) associate alla riduzione della dose sono state aumenti delle transaminasi e neutropenia. Se è necessaria una riduzione della dose, la dose di XALKORI deve essere ridotta a 200 mg due volte al giorno. Se è necessaria un'ulteriore riduzione della dose, questa deve essere modificata a 250 mg una volta al giorno in base alla sicurezza e tollerabilità individuali. Le Tabelle 1 e 2 riportano le indicazioni per la riduzione della dose per tossicità ematologiche e non ematologiche.

**Tabella 1. Modifica della dose di XALKORI – tossicità ematologiche[a,b]**

| **Grado CTCAE[c]** | **Trattamento con XALKORI** |
|---|---|
| Grado 3 | Sospendere fino a recupero a Grado ≤2, poi riprendere allo stesso schema di dose. |
| Grado 4 | Sospendere fino a recupero a Grado ≤2, poi riprendere alla dose di 200 mg due volte al giorno.[d] |

a. Eccetto linfopenia (tranne se associata ad eventi clinici, es., infezioni opportunistiche).
b. Per i pazienti che sviluppano neutropenia e leucopenia, vedere anche i paragrafi 4.4 e 4.8.
c. *National Cancer Institute* (NCI) *Common Terminology Criteria* per gli eventi avversi
d. In caso di ricomparsa della tossicità, il trattamento deve essere sospeso fino al suo recupero ad un Grado ≤2, poi deve essere ripreso alla dose di 250 mg una volta al giorno. XALKORI deve essere interrotto definitivamente in caso di ulteriore ricomparsa di tossicità di Grado 4.

**Tabella 2. Modifica della dose di XALKORI – tossicità non ematologiche**

| **Grado CTCAE[a]** | **Trattamento con XALKORI** |
|---|---|
| Aumento dei livelli di ALT (alanina aminotransferasi) o di AST (aspartato aminotransferasi) di Grado 3 o 4 con livelli di bilirubina totale di Grado ≤1 | Sospendere fino al recupero ad un Grado ≤1 o al valore basale, poi riprendere alla dose di 250 mg una volta al giorno e aumentare a 200 mg due volte al giorno, se tollerato clinicamente.[b] |
| Aumento dei livelli di ALT or AST di Grado 2, 3 o 4 con aumento concomitante dei livelli di bilirubina totale di Grado 2, 3 o 4 (in assenza di colestasi o emolisi) | Interrompere definitivamente il trattamento. |



Documento reso disponibile da AIFA il 06/02/2018
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

| Grado CTCAE[a] | Trattamento con XALKORI |
|---|---|
| Malattia polmonare interstiziale (*Interstitial Lung Disease* - ILD)/polmonite, di qualsiasi grado | Sospendere in caso di sospetta ILD/polmonite e interrompere definitivamente in caso di diagnosi di ILD/polmonite correlata al trattamento.[c] |
| Prolungamento dell'intervallo QTc di Grado 3 | Sospendere fino al recupero ad un Grado ≤1, controllare e se necessario correggere gli elettroliti, poi riprendere alla dose di 200 mg due volte al giorno.[b] |
| Prolungamento dell'intervallo QTc di Grado 4 | Interrompere definitivamente il trattamento. |
| Bradicardia di Grado 2, 3[c,d]<br><br>Sintomatica, può essere grave e significativa dal punto di vista medico, intervento medico indicato | Sospendere fino al recupero ad un Grado ≤1 o ad una frequenza cardiaca pari o superiore a 60.<br><br>Valutare i medicinali concomitanti che notoriamente causano bradicardia, nonché i medicinali anti-ipertensivi.<br><br>Se viene identificato e sospeso un medicinale concomitante che rappresenta un fattore contribuente, o se la sua dose viene aggiustata, riprendere alla dose precedente, una volta avvenuto il recupero al Grado ≤1 o ad una frequenza cardiaca pari o superiore a 60.Se non viene identificato alcun medicinale concomitante che rappresenta un fattore contribuente, o se i medicinali concomitanti contribuenti non vengono sospesi né modificati nella dose, riprendere alla dose ridotta, una volta avvenuto il recupero al Grado ≤1 o ad una frequenza cardiaca pari o superiore a 60. |
| Bradicardia di Grado 4[c,d,e]<br><br>Conseguenze potenzialmente pericolose per la vita, indicato intervento urgente | Interrompere definitivamente il trattamento se non viene identificato alcun medicinale concomitante che rappresenta un fattore contribuente.<br><br>Se viene identificato e sospeso un medicinale concomitante che rappresenta un fattore contribuente, o se la sua dose viene aggiustata, riprendere alla dose di 250 mg una volta al giorno, una volta avvenuto il recupero al Grado ≤1 o ad una frequenza cardiaca pari o superiore a 60, con monitoraggio frequente. |
| Patologie dell'occhio di Grado 4 (perdita della vista) | Interrompere durante la valutazione di una grave perdita della vista. |

a. *National Cancer Institute* (NCI) *Common Terminology Criteria* per gli eventi avversi
b. XALKORI deve essere interrotto definitivamente in caso di ulteriore ricomparsa di tossicità di Grado ≥3. Vedere paragrafi 4.4 e 4.8.
c. Vedere paragrafi 4.4 e 4.8.
d. Frequenza cardiaca inferiore a 60 battiti al minuto (bpm).
e. Interrompere definitivamente in caso di ricomparsa di tossicità.

*Compromissione epatica*
Crizotinib è ampiamente metabolizzato nel fegato. Il trattamento con crizotinib deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione epatica (vedere Tabella 2 e paragrafi 4.4, 4.8 e 5.2).

In base alla classificazione del *National Cancer Institute* (NCI), non è raccomandato alcun aggiustamento della dose iniziale di crizotinib per i pazienti con compromissione epatica lieve (AST >



Documento reso disponibile da AIFA il 06/02/2018
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

limite superiore dei valori normali (ULN) e bilirubina totale ≤ ULN oppure AST qualsiasi e bilirubina totale > ULN ma ≤ 1,5 volte l'ULN). Si raccomanda una dose iniziale di crizotinib per i pazienti con compromissione epatica moderata (AST qualsiasi e bilirubina totale > 1,5 volte l'ULN e ≤ 3 volte l'ULN) pari a 200 mg due volte al giorno. Si raccomanda una dose iniziale di crizotinib per i pazienti con compromissione epatica grave (AST qualsiasi e bilirubina totale > 3 volte l'ULN) pari a 250 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 5.2). Nei pazienti con compromissione epatica non è stato studiato nessun aggiustamento posologico di crizotinib in base alla classificazione Child-Pugh.

*Danno renale*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose iniziale in pazienti con danno renale lieve (60≤ clearance della creatinina [$CL_{cr}$] <90 ml/min) o moderata (30≤ $CL_{cr}$ <60 ml/min), poiché in questi pazienti l'analisi della farmacocinetica di popolazione non ha evidenziato alcuna modifica clinicamente significativa dell'esposizione al crizotinib allo steady-state.
E' possibile che le concentrazioni plasmatiche di crizotinib vengano aumentate nei pazienti con danno renale severo ($CL_{cr}$<30 ml/min). La dose iniziale di crizotinib deve essere aggiustata a 250 mg per via orale una volta al giorno nei pazienti con danno renale severo che non richiedono dialisi peritoneale o emodialisi. La dose può essere aumentata a 200 mg due volte al giorno, in base alla sicurezza e tollerabilità individuale, dopo almeno 4 settimane di trattamento (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

*Anziani*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose iniziale (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

*Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di crizotinib nei bambini non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Le capsule devono essere deglutite intere preferibilmente con acqua e non devono essere rotte, disciolte o aperte. Possono essere assunte con o senza cibo. L'assunzione di pompelmo o succo di pompelmo deve essere evitata in quanto può determinare un aumento della concentrazione plasmatica di crizotinib. Anche l'erba di San Giovanni deve essere evitata in quanto può determinare una riduzione della concentrazione plasmatica di crizotinib (vedere paragrafo 4.5).

## 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a crizotinib o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

## 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Valutazione dello stato ALK e ROS1

Quando si valuta lo stato ALK o ROS1 di un paziente, è importante scegliere una metodologia ben convalidata e solida, per evitare determinazioni falso-negative o falso-positive.

Epatotossicità

Si sono verificati alcuni casi di epatotossicità indotta dal farmaco (inclusi casi con esito fatale) in pazienti trattati con crizotinib nei vari studi clinici (vedere paragrafo 4.8). I parametri di funzionalità epatica, tra cui i livelli di ALT, AST e bilirubina totale, devono essere monitorati una volta a settimana durante i primi 2 mesi di trattamento, successivamente una volta al mese e come clinicamente indicato, con test più frequenti in caso di tossicità di Grado 2, 3 o 4. Per i pazienti che sviluppano aumenti delle transaminasi, vedere paragrafo 4.2.



Documento reso disponibile da AIFA il 06/02/2018
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

Malattia polmonare interstiziale/polmonite

Nei pazienti trattati con crizotinib può verificarsi malattia polmonare interstiziale (*Interstitial Lung Disease* - ILD)/polmonite grave, pericolosa per la vita del paziente o fatale. I pazienti con sintomi polmonari indicativi di ILD/polmonite devono essere monitorati. Il trattamento con crizotinib deve essere sospeso se si sospetta ILD/polmonite. La ILD/polmonite indotta da farmaco deve essere considerata nella diagnosi differenziale di pazienti con patologie ILD-simili quali: polmonite, polmonite da radiazioni, polmonite da ipersensibilità, polmonite interstiziale, fibrosi polmonare, sindrome da sofferenza respiratoria acuta (*acute respiratory distress syndrome* – ARDS), alveolite, infiltrazione polmonare, infezione polmonare, edema polmonare, malattia polmonare ostruttiva cronica, effusione pleurica, polmonite da aspirazione, bronchite, bronchiolite obliterativa e bronchiectasia. Si devono escludere altre cause potenziali di ILD/polmonite e si deve interrompere definitivamente crizotinib nei pazienti con diagnosi di ILD/polmonite correlata al trattamento (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Prolungamento dell'intervallo QT

È stato osservato un prolungamento dell'intervallo QTc negli studi clinici, in pazienti trattati con crizotinib (vedere paragrafi 4.8 e 5.2), che potrebbe comportare un rischio maggiore di tachiaritmie ventricolari (p. es. torsioni di punta) o morte improvvisa. Occorre considerare i benefici e rischi potenziali di crizotinib prima di iniziare la terapia in pazienti con bradicardia pre-esistente, con anamnesi o predisposizione al prolungamento dell'intervallo QTc, in terapia con antiaritmici o altri medicinali noti per prolungare l'intervallo QT e nei pazienti con rilevante cardiopatia pre-esistente e/o disturbi degli elettroliti. Crizotinib deve essere somministrato con cautela in questi pazienti ed è richiesto il monitoraggio periodico degli elettrocardiogrammi (ECG), degli elettroliti e della funzionalità renale. In caso di somministrazione di crizotinib, si devono effettuare l'ECG e la valutazione degli elettroliti (p.es., calcio, magnesio, potassio) quanto più possibile in prossimità della prima dose e si raccomanda il monitoraggio periodico con ECG ed elettroliti, specialmente all'inizio del trattamento, in caso di vomito, diarrea, disidratazione o funzionalità renale ridotta. Correggere gli elettroliti ove necessario. Se l'intervallo QTc aumenta di 60 msec o più dal basale ma l'intervallo QTc è < 500 msec, crizotinib deve essere sospeso e si deve richiedere il parere del cardiologo. Se l'intervallo QTc aumenta fino a 500 msec o più, si deve immediatamente richiedere il parere del cardiologo. Per i pazienti che sviluppano prolungamento dell'intervallo QTc, vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 5.2.

Bradicardia

Negli studi clinici è stata segnalata bradicardia per tutte le cause nel 13% dei pazienti trattati con crizotinib. Nei pazienti che ricevono crizotinib può verificarsi bradicardia sintomatica (es., sincope, capogiri, ipotensione). E' possibile che l'effetto completo di crizotinib sulla riduzione della frequenza cardiaca si sviluppi soltanto diverse settimane dopo l'inizio del trattamento. Evitare per quanto possibile l'uso di crizotinib in combinazione con altri agenti bradicardizzanti (es., betabloccanti, calcioantagonisti non diidropiridinici come verapamil e diltiazem, clonidina, digossina), a causa dell'aumentato rischio di bradicardia sintomatica. Monitorare regolarmente la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa. La modifica della dose non è richiesta nei casi di bradicardia asintomatica. Per la gestione di pazienti che sviluppano bradicardia sintomatica, vedere i paragrafi Aggiustamenti della dose ed Effetti indesiderati (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Insufficienza cardiaca

Negli studi clinici con crizotinib e durante la sorveglianza dopo l'immissione in commercio sono state segnalate reazioni avverse di insufficienza cardiaca gravi, potenzialmente fatali o fatali (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti con o senza patologie cardiache preesistenti, in trattamento con crizotinib, devono essere monitorati alla ricerca di segni e sintomi di insufficienza cardiaca (dispnea, edema, rapido aumento



Documento reso disponibile da AIFA il 06/02/2018
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

ponderale per ritenzione di liquidi). Qualora si osservino tali sintomi, si deve considerare la sospensione o la riduzione della dose, o l'interruzione del trattamento, in base ai casi.

Neutropenia e leucopenia

Negli studi clinici con crizotinib in pazienti con NSCLC positivo per ALK o per ROS1, è stata segnalata molto comunemente (12%) neutropenia di Grado 3 o 4. La leucopenia di Grado 3 o 4 è stata segnalata comunemente (3%) (vedere paragrafo 4.8). Meno dello 0,5% dei pazienti ha manifestato neutropenia febbrile negli studi clinici con crizotinib. Si deve monitorare l'emocromo completo, compresa la formula leucocitaria, come clinicamente indicato, ripetendo più frequentemente le analisi se si osservano alterazioni di Grado 3 o 4, o se si verifica febbre o infezione (vedere paragrafo 4.2).

Perforazione gastrointestinale

Negli studi clinici con crizotinib, sono stati segnalati eventi di perforazione gastrointestinale. Sono stati segnalati casi fatali di perforazione gastrointestinale durante l'utilizzo di crizotinib dopo l'immissione in commercio (vedere paragrafo 4.8).

Crizotinib deve essere utilizzato con cautela nei pazienti a rischio di perforazione intestinale (ad es., anamnesi di diverticolite, metastasi al tratto gastrointestinale, uso concomitante di medicinali con rischio riconosciuto di perforazione gastrointestinale).

L'assunzione di crizotinib deve essere interrotta in pazienti che sviluppano perforazione gastrointestinale. E' necessario informare i pazienti di quali sono i primi segni di perforazione gastrointestinale e consigliare loro di contattare rapidamente il medico in caso si manifestino tali segni.

Effetti renali

Nei pazienti che hanno partecipato a studi clinici con crizotinib sono stati osservati aumenti della creatinina ematica e riduzione della clearance della creatinina. Insufficienza renale e insufficienza renale acuta sono state segnalate nei pazienti trattati con crizotinib sia negli studi clinici sia nella fase successiva all'immissione in commercio. Sono stati inoltre osservati casi con esito fatale, casi che hanno richiesto emodialisi e casi di iperkaliemia di grado 4. Si raccomanda il monitoraggio della funzionalità renale dei pazienti al basale e durante la terapia con crizotinib, con particolare attenzione ai soggetti che presentano fattori di rischio o storia precedente di danno renale (vedere paragrafo 4.8).

Danno renale

Se i pazienti presentano danno renale grave che non richiede dialisi peritoneale o emodialisi, è necessario un aggiustamento della dose di crizotinib (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Effetti sulla vista

Negli studi clinici con crizotinib in pazienti con NSCLC positivo per ALK o per ROS1 (N=1.722), difetti del campo visivo di Grado 4, con perdita della vista, sono stati segnalati in 4 (0,2%) pazienti. Atrofia ottica e disturbo del nervo ottico sono stati riportati come potenziali cause della perdita della vista.

Nei pazienti con grave perdita della visione (massima acuità visiva corretta inferiore a 6/60 in uno o entrambi gli occhi), di nuova insorgenza, il trattamento con crizotinib deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.2). Deve essere effettuata una visita oculistica che comprenda la misurazione della massima acuità visiva corretta, fotografie della retina, campi visivi, tomografia ottica a radiazione coerente (OCT) e le altre valutazioni opportune in caso di perdita della visione severa di nuova insorgenza. Non ci sono informazioni sufficienti per caratterizzare i rischi della ripresa di crizotinib nei pazienti con grave perdita della visione. La decisione di riprendere il trattamento con crizotinib deve prendere in considerazione il potenziale beneficio per il paziente.



Documento reso disponibile da AIFA il 06/02/2018
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

Se il disturbo visivo persiste o peggiora in gravità, si raccomanda una visita oculistica (vedere paragrafo 4.8).

Interazioni farmacologiche

L'uso concomitante di crizotinib con inibitori o con induttori potenti e moderati del CYP3A4 deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5).

L'uso concomitante di crizotinib con i substrati del CYP3A4 che hanno indici terapeutici ristretti deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5). Evitare l'uso di crizotinib in associazione ad altri agenti bradicardizzanti, a medicinali noti per prolungare l'intervallo QT e/o ad antiaritmici (vedere paragrafo 4.4 Prolungamento dell'intervallo QT, Bradicardia e paragrafo 4.5).

Istologia non-adenocarcinoma

Sono disponibili limitate informazioni nei pazienti con NSCLC ALK positivo e ROS1 positivo ad istologia non-adenocarcinoma, compreso il carcinoma a cellule squamose (*squamous cell carcinoma*, SCC) (vedere paragrafo 5.1).

## 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacocinetiche

*Agenti che potrebbero aumentare le concentrazioni plasmatiche di crizotinib*
La co-somministrazione di crizotinib con inibitori potenti del CYP3A può determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di crizotinib. La co-somministrazione di una singola dose da 150 mg per via orale di crizotinib e ketoconazolo (200 mg due volte al giorno), un potente inibitore del CYP3A, ha determinato aumenti dell'esposizione sistemica di crizotinib, con valori dell'area sotto la curva della concentrazione plasmatica, in funzione del tempo da zero a infinito ($AUC_{inf}$), e della concentrazione plasmatica massima osservata ($C_{max}$) di crizotinib, che sono stati rispettivamente di circa 3,2 e 1,4 volte superiori a quelli osservati quando crizotinib è stato somministrato da solo.

L'uso concomitante di inibitori potenti del CYP3A (alcuni inibitori della proteasi quali atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, e alcuni antimicotici azolici quali itraconazolo, ketoconazolo e voriconazolo, alcuni macrolidi quali claritromicina, telitromicina e troleandomicina) deve essere evitato. Anche il pompelmo o il succo di pompelmo possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di crizotinib e devono quindi essere evitati (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Inoltre, non è stato stabilito l'effetto degli inibitori del CYP3A sull'esposizione a crizotinib allo stato stazionario (steady state).

*Agenti che potrebbero ridurre le concentrazioni plasmatiche di crizotinib*
La co-somministrazione di dosi ripetute di crizotinib (250 mg due volte al giorno) e dosi ripetute di rifampicina (600 mg/*die*), un potente induttore del CYP3A4, ha determinato riduzioni dell'84% e del 79%, rispettivamente, nelle concentrazioni allo stato stazionario (steady state) di $AUC_{tau}$ e $C_{max}$ di crizotinib, rispetto a quando crizotinib è stato somministrato da solo. L'uso concomitante di induttori potenti del CYP3A, tra cui, ma non solo, carbamazepina, fenobarbitale, fenitoina, rifampicina ed erba di San Giovanni deve essere evitato (vedere paragrafo 4.4).

L'effetto di un induttore moderato tra cui, ma non solo, efavirenz o rifabutina non è chiaramente stabilito e quindi l'uso concomitante con crizotinib deve essere anche in questo caso evitato (vedere paragrafo 4.4).

*Co-somministrazione con medicinali che aumentano il pH gastrico*
La solubilità in acqua di crizotinib è pH dipendente, pertanto in presenza di pH basso (acido) si ottiene una maggiore solubilità. La somministrazione di una dose singola di 250 mg di crizotinib dopo trattamento con esomeprazolo 40 mg/die per 5 giorni ha portato ad una diminuzione di circa il 10%



Documento reso disponibile da AIFA il 06/02/2018
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

dell'esposizione totale al crizotinib ($AUC_{inf}$) e a nessuna variazione del picco di esposizione ($C_{max}$); l'entità della variazione dell'esposizione totale non è stata clinicamente significativa. L'aggiustamento della dose iniziale non è pertanto richiesto in caso di co-somministrazione di crizotinib con agenti che aumentano il pH gastrico (inibitori della pompa protonica, H2 antagonisti o antiacidi).

*Agenti le cui concentrazioni plasmatiche potrebbero essere alterate da crizotinib*
In seguito alla somministrazione per 28 giorni di crizotinib 250 mg due volte al giorno in pazienti oncologici, l'AUC di midazolam per via orale è stata 3,7 volte quella osservata quando midazolam è stato somministrato da solo, il che suggerisce che crizotinib è un inibitore moderato del CYP3A. Pertanto, deve essere evitata la co-somministrazione di crizotinib con i substrati del CYP3A con indici terapeutici ristretti, tra cui alfentanil, cisapride, ciclosporina, derivati dell'ergotamina, fentanil, pimozide, chinidina, sirolimus e tacrolimus (vedere paragrafo 4.4). Nel caso in cui la co-somministrazione di questi medicinali si renda necessaria, si dovrà effettuare un attento monitoraggio clinico.

Dagli studi *in vitro* crizotinib è risultato essere un inibitore del CYP2B6 e sarebbe quindi potenzialmente in grado di aumentare le concentrazioni plasmatiche dei farmaci metabolizzati dal CYP2B6 (es., bupropione, efavirenz) somministrati in concomitanza.

Da studi *in vitro* sugli epatociti umani è emerso che crizotinib potrebbe indurre gli enzimi regolati dal PXR (*pregnane X receptor*) e dal recettore costitutivo dell'androstano (CAR, *constitutive androstane receptor*) (tra i quali CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, UGT1A1). Tuttavia, somministrando crizotinib in concomitanza con il substrato del CYP3A4 midazolam, in funzione di sonda, non è stata osservata alcuna induzione *in vivo.* Crizotinib deve essere somministrato con cautela in associazione a medicinali che sono metabolizzati prevalentemente da questi enzimi. È importante inoltre notare che in caso di co-somministrazione, l'efficacia dei contraccettivi orali potrebbe essere ridotta.

Dagli studi *in vitro* risulta che crizotinib è un inibitore debole degli enzimi uridina difosfato glucuronosiltransferasi (UGT)1A1 e UGT2B7. Crizotinib può quindi avere il potenziale di aumentare le concentrazioni plasmatiche dei farmaci co-somministrati che sono metabolizzati prevalentemente dall'UGT1A1 (es., raltegravir, irinotecan) o dall'UGT2B7 (morfina, naloxone).

Sulla base di uno studio *in vitro*, si evince che crizotinib può inibire la P-gp intestinale. Pertanto, la somministrazione di crizotinib con i medicinali che sono substrati della P-gp (es., digossina, dabigatran, colchicina, pravastatina) può incrementare il loro effetto terapeutico e le relative reazioni avverse. In caso di somministrazione di crizotinib con questi medicinali, si raccomanda un'attenta sorveglianza clinica.

*In vitro* crizotinib è un inibitore delle proteine OCT1 e OCT2. Crizotinib può quindi avere il potenziale di aumentare le concentrazioni plasmatiche dei farmaci co-somministrati substrati dell'OCT1 o dell'OCT2 (es., metformina, procainamide).

<u>Interazioni farmacodinamiche</u>

Negli studi clinici è stato osservato un prolungamento dell'intervallo QT con crizotinib. Si deve pertanto valutare attentamente l'uso concomitante di crizotinib con i medicinali noti per prolungare l'intervallo QT oppure con i medicinali in grado di indurre torsione di punta (es., medicinali di classe IA [chinidina, disopiramide] o di classe III [es., amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide], metadone, cisapride, moxifloxacina, antipsicotici, ecc.). In caso di co-somministrazione di tali medicinali, è necessario il monitoraggio dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Nel corso degli studi clinici è stata segnalata bradicardia; pertanto, si deve usare crizotinib con cautela a causa del rischio di eccessiva bradicardia in caso di co-somministrazione con altri agenti che inducono bradicardia (es., bloccanti dei canali del calcio non diidropiridinici come verapamil e diltiazem, beta-bloccanti, clonidina, guanfacina, digossina, meflochina, anticolinesterasici, pilocarpina) (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).



Documento reso disponibile da AIFA il 06/02/2018
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Contraccezione negli uomini e nelle donne

Le donne potenzialmente fertili devono essere avvertite di non iniziare una gravidanza durante il trattamento con XALKORI.

Si dovranno usare adeguati metodi contraccettivi per tutto il periodo della terapia e per almeno altri 90 giorni dopo aver completato il trattamento (vedere paragrafo 4.5).

Gravidanza

Se somministrato a donne in gravidanza, XALKORI potrebbe causare danni al feto. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Non ci sono dati relativi all'uso di crizotinib in donne in gravidanza. Il medicinale non deve quindi essere usato in gravidanza, a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento. Le donne in gravidanza, le pazienti che iniziano una gravidanza durante il trattamento con crizotinib e i pazienti di sesso maschile sottoposti al trattamento e partner di donne in gravidanza devono essere informati del potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Non è noto se crizotinib e i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Considerato il danno potenziale per il lattante, l'allattamento con latte materno durante il trattamento con XALKORI deve essere evitato (vedere paragrafo 5.3).

Fertilità

I dati non clinici di sicurezza indicano che il trattamento con XALKORI può potenzialmente compromettere la fertilità sia maschile che femminile (vedere paragrafo 5.3). Prima di iniziare il trattamento, i pazienti di entrambi i sessi devono rivolgersi ad un medico per discutere eventuali strategie terapeutiche per preservare la fertilità.

## 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

È necessaria cautela quando si guidano veicoli o si usano macchinari in quanto potrebbero manifestarsi bradicardia sintomatica ( es., sincope, capogiri, ipotensione), disturbidella visione, o affaticamento durante il trattamento con XALKORI (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8).

## 4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

I dati di seguito riportati si riferiscono all'esposizione a XALKORI di 1.669 pazienti con NSCLC positivo per ALK in stadio avanzato, che hanno partecipato a 2 studi di Fase III randomizzati (Studi 1007 e 1014) e a 2 studi a braccio singolo (Studi 1001 e 1005), e di 53 pazienti con NSCLC positivo per ROS1 in stadio avanzato che hanno partecipato allo Studio 1001 a braccio singolo, per un totale di 1.722 pazienti (vedere paragrafo 5.1). Questi pazienti hanno ricevuto una dose orale iniziale di 250 mg due volte al giorno con somministrazione continua. Nello Studio 1014, la durata mediana del trattamento è stata di 47 settimane per i pazienti nel braccio con crizotinib (N=171), e di 23 settimane per i pazienti che sono passati dal braccio con chemioterapia al trattamento con crizotinib (N=109). Nello Studio 1007, la durata mediana del trattamento è stata di 48 settimane per i pazienti nel braccio con crizotinib (N=172). Per i pazienti con NSCLC positivo per ALK negli Studi 1001 (N=154) e 1005 (N=1.063), la durata mediana del trattamento è stata rispettivamente di 57 e 45 settimane. Per i pazienti con NSCLC positivo per ROS1 nello Studio 1001 (N=53), la durata mediana del trattamento è stata di 101 settimane.



Documento reso disponibile da AIFA il 06/02/2018
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

Agenzia Italiana del Farmaco

Le reazioni avverse più gravi nei 1.722 pazienti con NSCLC positivo per ALK o per ROS1 in stadio avanzato sono state epatotossicità, ILD/polmonite, neutropenia e prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafo 4.4). Le reazioni avverse più comuni (≥25%), nei pazienti con NSCLC positivo per ALK o per ROS1, sono state disturbi della visione, nausea, diarrea, vomito, edema, stipsi, transaminasi elevate, stanchezza, diminuzione dell'appetito, capogiro e neuropatia.

Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 3 presenta le reazioni avverse segnalate in 1.722 pazienti con NSCLC positivo per ALK o per ROS1 in stadio avanzato che hanno ricevuto crizotinib in 2 studi di Fase III randomizzati (1007 e 1014) e in 2 studi clinici a braccio singolo (1001 e 1005) (vedere paragrafo 5.1).

Le reazioni avverse più frequenti (≥3%, frequenza per tutte le cause), associate a interruzioni del trattamento sono state: neutropenia (11%), transaminasi elevate (7%), vomito (5%) e nausea (4%). Le reazioni avverse più frequenti(≥3%, frequenza per tutte le cause), associate a riduzioni della dose sono state: transaminasi elevate (4%) e neutropenia (3%). Gli eventi avversi per tutte le cause associati all'interruzione permanente del trattamento si sono verificati in 302 (18%) dei pazienti e tra questi i più frequenti (≥1%) sono stati malattia polmonare interstiziale (1%) e transaminasi elevate (1%).

Le reazioni avverse elencate nella Tabella 3 sono presentate in base alla classificazione per sistemi e organi e per categorie di frequenza, definite come segue: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1.000, <1/100), raro (≥1/10.000, <1/1.000), molto raro (<1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

**Tabella 3. Reazioni avverse segnalate negli studi clinici di crizotinib (N=1.722)**

| Classificazione per sistemi e organi | Molto comune | Comune | Non comune |
|---|---|---|---|
| **Patologie del sistema emolinfopoietico** | Neutropenia[a] (22%)<br>Anemia[b] (15%)<br>Leucopenia[c] (15%) | | |
| **Disturbi del metabolismo e della nutrizione** | Diminuzione dell'appetito (30%) | Ipofosfatemia (6%) | |
| **Patologie del sistema nervoso** | Neuropatia[d] (25%)<br>Disgeusia (21%) | | |
| **Patologie dell'occhio** | Disturbi della visione[e] (63%) | | |
| **Patologie cardiache** | Capogiro[f] (26%)<br>Bradicardia[g] (13%) | Insufficienza cardiaca[h] (1%)<br>Prolungamento dell'intervallo QT all'elettrocardiogramma (4%)<br>Sincope (3%) | |
| **Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche** | | Malattia polmonare interstiziale[i] (3%) | |
| **Patologie gastrointestinali** | Vomito (51%)<br>Diarrea (54%)<br>Nausea (57%)<br>Stipsi (43%)<br>Dolore addominale[j] (21%) | Esofagite[k] (2%)<br>Dispepsia (8%) | Perforazione gastrointestinale[l] (<1%) |



Documento reso disponibile da AIFA il 06/02/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

| Classificazione per sistemi e organi | Molto comune | Comune | Non comune |
|---|---|---|---|
| **Patologie epatobiliari** | Transaminasi elevate[m] (32%) | Aumento della fosfatasi alcalina ematica (7%) | Insufficienza epatica (<1%) |
| **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo** | Rash (13%) | | |
| **Patologie renali e urinarie** | | Cisti renale[n] (3%)<br>Aumento della creatinina ematica[o] (8%) | Insufficienza renale acuta (<1%)<br>Insufficienza renale (<1%) |
| **Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione** | Edema[p](47%)<br>Stanchezza (30%) | | |
| **Esami diagnostici** | | Riduzione del testosterone ematico[q] (2%) | |

I termini degli eventi che rappresentano lo stesso concetto o la stessa condizione medica sono stati raggruppati e riportati come singola reazione avversa al farmaco nella Tabella 3. I termini effettivamente riportati nello studio fino alla data di cut-off dei dati e che contribuiscono alla rispettiva reazione avversa al farmaco sono indicati tra parentesi, come elencato di seguito.

a) Neutropenia (neutropenia febbrile, neutropenia, riduzione della conta dei neutrofili).
b) Anemia (anemia, riduzione dell'emoglobina, anemia ipocromica).
c) Leucopenia (leucopenia, conta leucocitaria ridotta).
d) Neuropatia (sensazione di bruciore, disestesia, formicolio, alterazione dell'andatura, iperestesia, ipoestesia, ipotonia, disfunzione motoria, atrofia muscolare, debolezza muscolare, nevralgia, neurite, neuropatia periferica, neurotossicità, parestesia, neuropatia motoria periferica, neuropatia sensitivo-motoria periferica, neuropatia sensoriale periferica, paralisi del nervo peroneale, polineuropatia, disturbo sensoriale, sensazione di bruciore della cute).
e) Disturbi della visione (diplopia, visione con alone, fotofobia, fotopsia, visione annebbiata, acuità visiva ridotta, luminosità visiva, compromissione visiva, perseverazione visiva, mosche volanti).
f) Capogiro (disturbo dell'equilibrio, capogiro, capogiro posturale, presincope).
g) Bradicardia (bradicardia, diminuzione della frequenza cardiaca, bradicardia sinusale).
h) Insufficienza cardiaca (insufficienza cardiaca, insufficienza cardiaca congestizia, riduzione della frazione di eiezione, insufficienza ventricolare sinistra, edema polmonare). Nei diversi studi clinici (n=1.722), 19 pazienti (1,1%) trattati con crizotinib hanno avuto insufficienza cardiaca di qualunque grado, 8 pazienti (0,5%) hanno avuto insufficienza cardiaca di Grado 3 o 4, e 3 pazienti (0,2%) hanno avuto esito fatale.
i) Malattia polmonare interstiziale (sindrome da sofferenza respiratoria acuta, alveolite, malattia polmonare interstiziale, polmonite).
j) Dolore addominale (fastidio addominale, dolore addominale, dolore all'addome inferiore, dolore all'addome superiore, dolorabilità addominale).
k) Esofagite (esofagite, ulcera esofagea).
l) Perforazione gastrointestinale (perforazione gastrointestinale, perforazione intestinale, perforazione dell'intestino crasso).
m) Transaminasi elevate (aumento dell'alanina amminotransferasi, aumento dell'aspartato amminotransferasi, aumento della gamma-glutamiltransferasi, aumento degli enzimi epatici, funzionalità epatica anormale, alterazione dei test di funzionalità epatica, aumento delle transaminasi).
n) Cisti renale (ascesso renale, cisti renale, emorragia da cisti renale, infezione di cisti renale).
o) Aumento della creatinina ematica (aumento della creatinina ematica, riduzione della clearance renale della creatinina).
p) Edema (edema della faccia, edema generalizzato, gonfiore locale, edema localizzato, edema, edema periferico, edema periorbitale).
q) Riduzione del testosterone ematico (abbassamento del livello di testosterone nel sangue, ipogonadismo, ipogonadismo secondario).



Documento reso disponibile da AIFA il 06/02/2018
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

Descrizione di reazioni avverse selezionate

*Epatotossicità*

Si sono verificati casi di epatotossicità indotta dal farmaco con esito fatale nello 0,1% dei 1.722 pazienti trattati con crizotinib, nell'ambito degli studi clinici. Sono stati osservati aumenti concomitanti di ALT e/o AST ≥3 volte l'ULN e di bilirubina totale ≥2 volte l'ULN, in assenza di aumenti significativi di fosfatasi alcalina (≤2 volte l'ULN), in meno dell'1% dei pazienti trattati con crizotinib.

Sono stati osservati aumenti dei livelli di ALT o di AST fino al Grado 3 o 4 rispettivamente in 187 (11%) e 95 (6%) pazienti. In 17 pazienti (1%) è stata necessaria un'interruzione permanente del trattamento associata a transaminasi elevate, il che suggerisce che tali eventi erano generalmente gestibili con modifiche della posologia come definite in Tabella 2 (vedere paragrafo 4.2). Nello Studio 1014 di Fase III randomizzato, sono stati osservati aumenti dei livelli di ALT o di AST al Grado 3 o 4 nel 15% e nell'8% dei pazienti che ricevevano crizotinib, rispetto al 2% e all'1% dei pazienti sottoposti a chemioterapia. Nello Studio 1007 di Fase III randomizzato, gli aumenti dei livelli di ALT o di AST al Grado 3 o 4 sono stati osservati nel 18% e nel 9% dei pazienti che ricevevano crizotinib, e nel 5% e <1% dei pazienti sottoposti a chemioterapia.

Gli aumenti delle transaminasi in genere si sono verificati entro i primi 2 mesi di trattamento. Nei vari studi con crizotinib in pazienti con NSCLC positivo per ALK o per ROS1, il tempo mediano all'insorgenza dell'aumento delle transaminasi di Grado 1 o 2 era pari a 23 giorni. Il tempo mediano all'insorgenza dell'aumento delle transaminasi di Grado 3 o 4 era pari a 43 giorni.
Gli aumenti delle transaminasi di Grado 3 e 4 sono stati generalmente reversibili in seguito alla sospensione del trattamento. Negli studi con crizotinib in pazienti con NSCLC positivo per ALK o per ROS1 (N=1.722), le riduzioni di dose associate all'aumento delle transaminasi si sono verificate in 76 pazienti (4%). E' stata necessaria l'interruzione definitiva del trattamento in 17 pazienti (1%)

I pazienti devono essere monitorati per individuare epatotossicità e gestiti in base alle raccomandazioni dei paragrafi 4.2 e 4.4.

*Effetti gastrointestinali*

Nausea (57%), diarrea (54%), vomito (51%) e stipsi (43%) sono stati gli eventi gastrointestinali per tutte le cause più frequentemente segnalati. Gran parte di questi eventi sono stati di gravità da lieve a moderata. Il tempo mediano all'insorgenza di nausea e vomito è stato 3 giorni e la frequenza di questi eventi è diminuita dopo 3 settimane di trattamento. La terapia di supporto deve includere l'uso di medicinali antiemetici. Il tempo mediano per l'insorgenza di diarrea e stipsi è stato di 13 e 17 giorni, rispettivamente. La terapia di supporto per diarrea e stipsi deve includere rispettivamente l'uso di medicinali antidiarroici e lassativi standard.

Negli studi clinici con crizotinib, sono stati segnalati eventi di perforazione gastrointestinale. Sono stati segnalati casi fatali di perforazione gastrointestinale durante l'uso di crizotinib dopo l'immissione in commercio (vedere paragrafo 4.4).

*Prolungamento dell'intervallo QT*
Negli studi su pazienti con NSCLC positivo per ALK o per ROS1 in stadio avanzato, un QTcF (QT corretto con il metodo Fridericia) ≥500 msec è stato registrato in 34 pazienti (2,1%) su 1.619 con almeno una valutazione ECG post-basale, ed un incremento massimo nel QTcF ≥ a 60 msec dal basale è stato osservato in 79 pazienti (5,0%) su 1.585, con una valutazione ECG al basale e almeno una post-basale. Il prolungamento dell'intervallo QT all'elettrocardiogramma di Grado 3 o 4 per tutte le cause è stato segnalato in 27 pazienti (1,6%) su 1.722 (vedere paragrafi 4.2, 4.4, 4.5 e 5.2).

In un sottostudio ECG a braccio singolo (vedere paragrafo 5.2) nel quale sono state utilizzate misurazioni ECG manuali in cieco, 11 pazienti (21%) hanno registrato un aumento dal basale del



Documento reso disponibile da AIFA il 06/02/2018
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

valore QTcF compreso tra ≥30 e <60 msec e 1 paziente (2%) ha registrato un aumento dal basale del valore QTcF ≥60 msec. Nessun paziente ha presentato un QTcF massimo ≥480 msec. All'analisi di tendenza centrale, la più ampia differenza media rispetto al basale per il QTcF è stata di 12,3 msec (95% IC 5,1-19,5 msec, media dei minimi quadrati [*Least Square mean*, LS] dall'analisi della varianza [*Analysis of Variance*, ANOVA]) e si è verificata 6 ore dopo la dose al Giorno 1 del Ciclo 2. Tutti i limiti superiori degli IC al 90% della variazione della media LS rispetto al basale del valore QTcF sono stati <20 msec in tutte le misurazioni effettuate il Giorno 1 del Ciclo 2.

Il prolungamento dell'intervallo QT può causare aritmie e rappresenta un fattore di rischio di morte improvvisa. Il prolungamento dell'intervallo QT potrebbe manifestarsi clinicamente con bradicardia, capogiri e sincope. Alterazioni degli elettroliti, disidratazione e bradicardia potrebbero ulteriormente aumentare il rischio del prolungamento di QTc e, quindi, il monitoraggio periodico dell'ECG e dei livelli degli elettroliti è raccomandato in pazienti con tossicità gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

*Bradicardia*
Negli studi su pazienti con NSCLC positivo per ALK o per ROS1 in stadio avanzato la bradicardia per tutte le cause si è manifestata in 219 (13%) su 1.722 trattati con crizotinib. Gran parte di questi eventi sono stati di gravità lieve. Un totale di 259 pazienti (16%) dei 1.666 con almeno una valutazione dei segni vitali post-basale avevano una frequenza cardiaca <50 bpm.

L'uso di medicinali concomitanti associati alla bradicardia deve essere valutato attentamente. I pazienti che sviluppano bradicardia sintomatica devono essere gestiti come raccomandato nei paragrafi Aggiustamenti della dose e Avvertenze e precauzioni (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4,5).

*Malattia polmonare interstiziale/polmonite*
Nei pazienti trattati con crizotinib può verificarsi malattia polmonare interstiziale (ILD)/polmonite severa, potenzialmente letale o fatale. In tutti gli studi su pazienti con NSCLC positivo per ALK o per ROS1 (N=.1.722), 50 pazienti (3%) trattati con crizotinib avevano una ILD di qualunque grado per tutte le cause, compresi 18 pazienti (1%) con un Grado 3 o 4, e 8 pazienti (<1%) con esito fatale. In base alla valutazione del comitato di revisione indipendente (IRC) nei pazienti con NSCLC positivo per ALK (N=1.669), 20 (1,2%) hanno avuto ILD/polmonite, inclusi 10 pazienti (<1%) con casi ad esito fatale. Tali casi si sono verificati in genere nei 3 mesi dall'inizio del trattamento. I pazienti con sintomi polmonari indicativi di ILD/polmonite devono essere monitorati. Altre cause potenziali di ILD/polmonite devono essere escluse (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

*Effetti sulla vista*
Negli studi clinici con crizotinib su pazienti con NSCLC positivo per ALK o per ROS1 in stadio avanzato (N=1.722), sono stati segnalati difetti del campo visivo di Grado 4 con perdita della visione in 4 (0,2%) pazienti. Atrofia ottica e disturbo del nervo ottico sono stati riportati come potenziali cause della perdita della visione (vedere paragrafo 4.4).

In 1.084 pazienti (63%) dei 1.722 trattati con crizotinib si sono verificati disturbi della visione per tutte le cause, di qualsiasi grado, più comunemente compromissione della visione, fotopsia, visione offuscata e mosche volanti. Dei 1.084 pazienti nei quali si sono verificati tali disturbi, il 95% ha manifestato eventi di gravità lieve. In seguito a comparsa del disturbo visivo, a 7 pazienti (0,4%) è stato sospeso temporaneamente il trattamento e a 2 pazienti (0,1%) è stata ridotta la dose. Non ci sono state interruzioni permanenti associate a disturbi visivi per nessuno dei 1.722 pazienti trattati con crizotinib.

In base al Questionario di valutazione dei sintomi visivi (*Visual Symptom Assessment Questionnaire*, VSAQ-ALK), i pazienti trattati con crizotinib nello Studio 1007 e nello Studio 1014 riferivano un'incidenza maggiore di disturbi visivi rispetto ai pazienti trattati con la chemioterapia. L'insorgenza dei disturbi visivi in genere iniziava entro la prima settimana di somministrazione del farmaco. La maggior parte dei pazienti del braccio crizotinib negli Studi 1007 e 1014 di Fase III randomizzati (> 50%) riferiva disturbi visivi, che si verificavano con una frequenza di 4-7 giorni la settimana, duravano fino ad 1 minuto e avevano un impatto nullo o lieve (punteggi da 0 a 3 su un punteggio massimo di 10) sulle attività quotidiane, come risulta dal questionario VSAQ-ALK.



Documento reso disponibile da AIFA il 06/02/2018
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

Un sottostudio che utilizzava specifiche valutazioni oculistiche a tempi è stato condotto su 54 pazienti con NSCLC che avevano ricevuto crizotinib 250 mg due volte al giorno. Trentotto (70,4%) dei 54 pazienti hanno presentato in corso di trattamento un evento avverso per tutte le cause che rientra nelle patologie dell'occhio secondo la classificazione per sistemi e organi, e 30 di questi pazienti sono stati sottoposti ad esame oculistico. Un'anomalia oculare di qualsiasi tipo è stata segnalata in 14 dei 30 pazienti (36,8%) e nessun evento oculare è stato osservato in 16 (42,1%) pazienti. I reperti più comuni erano relativi alla biomicroscopia con lampada a fessura (21,1%), alla fondoscopia (15,8%) e all'acuità visiva (13,2%). Anomalie oculari preesistenti e patologie concomitanti che potrebbero contribuire agli eventi oculari sono state osservate in molti pazienti, e non è stato possibile determinare una relazione causale definitiva con crizotinib. Non vi sono state osservazioni relative alla conta cellulare dell'umor acqueo e alla valutazione del flare acqueo della camera anteriore. Nessun disturbo visivo associato a crizotinib è risultato correlato ad alterazioni della migliore acuità visiva corretta, del vitreo, della retina, o del nervo ottico.

Nei pazienti con perdita della visione di Grado 4 di nuova insorgenza, il trattamento con crizotinib deve essere interrotto e deve essere effettuata una visita oculistica. Se il disturbo visivo persiste o peggiora in gravità, si raccomanda una visita oculistica (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

*Effetti sul sistema nervoso*
È stata segnalata neuropatia per tutte le cause, come definita nella Tabella 3, in 435 (25%) dei 1.722 pazienti trattati con crizotinib. In questi studi, è stata segnalata molto spesso anche disgeusia, principalmente di Grado 1 di severità.

*Cisti renale*
Cisti renali complesse per tutte le cause sono state segnalate in 52 (3%) dei 1.722 pazienti trattati con crizotinib. In alcuni pazienti è stata osservata invasione cistica locale oltre il rene. Nei pazienti che sviluppano cisti renali devono essere considerati il monitoraggio periodico con la diagnostica per immagini e l'esame delle urine.

*Neutropenia e leucopenia*
Negli studi clinici in pazienti con NSCLC positivo per ALK o per ROS1 in stadio avanzato (N=1.722), una neutropenia di Grado 3 o 4 è stata osservata in 212 pazienti (12%) trattati con crizotinib. Il tempo mediano all'insorgenza di neutropenia di qualunque grado è stato di 89 giorni. La neutropenia era associata a una riduzione della dose o a una interruzione permanente del trattamento rispettivamente per il 3% e per <1% dei pazienti. Meno dello 0,5% dei pazienti ha riportato neutropenia febbrile negli studi clinici con crizotinib.

Negli studi in pazienti con NSCLC positivo per ALK o per ROS1 in stadio avanzato (N=1.722), una leucopenia di Grado 3 o Grado 4 è stata osservata in 48 pazienti (3%) trattati con crizotinib. Il tempo mediano all'insorgenza di leucopenia di qualunque grado è stato 85 giorni.

La leucopenia è stata associata ad una riduzione della dose in < 0,5% dei pazienti e nessun paziente ha interrotto definitivamente il trattamento con crizotinib in in presenza di leucopenia.

Negli studi clinici di crizotinib su pazienti con NSCLC positivo per ALK o per ROS1 in stadio avanzato, riduzioni di leucociti e dei neutrofili di Grado 3 o 4 sono state osservate, a frequenze rispettivamente del 4% e del 13%.

La conta ematica completa, con conta differenziale dei globuli bianchi, deve essere monitorata come clinicamente indicato, e i tests devono essere anche più frequenti se si osservano alterazioni di Grado 3 o 4 oppure se si manifestano febbre o infezioni. Per i pazienti che sviluppano alterazioni ematologiche degli esami di laboratorio, vedere paragrafo 4.2.



Documento reso disponibile da AIFA il 06/02/2018
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

### 4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio devono essere adottate le misure generali di supporto. Non c'è un antidoto specifico per il sovradosaggio con XALKORI.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici, inibitori delle protein-chinasi; codice ATC: L01XE16.

Meccanismo d'azione

Crizotinib è una piccola molecola che inibisce selettivamente il recettore tirosin-chinasi (RTK) di ALK e delle sue varianti oncogeniche (es., prodotti di fusione di ALK e mutazioni selezionate di ALK). Crizotinib è anche un inibitore del recettore tirosin-chinasi di *Hepatocyte Growth Factor Receptor* (HGFR, c-Met), del ROS1 (c-ros) e del *Recepteur d'Origine Nantais* (RON) RKT. Crizotinib ha mostrato un'inibizione concentrazione-dipendente dell'attività chinasica di ALK, ROS1 e c-Met nei saggi biochimici e ha inibito la fosforilazione e modulato i fenotipi chinasi-dipendenti nei saggi condotti su cellule. Crizotinib ha dimostrato un'attività inibitoria potente e selettiva sulla crescita e ha indotto apoptosi nelle linee cellulari tumorali che mostravano prodotti di fusione di ALK (tra i quali proteina 4 associata al microtubulo di echinodermi [EML4]-ALK e nucleofosmina [NPM]-ALK), varianti di fusione ROS1 o che mostravano amplificazione dei geni *ALK* o *MET*. Crizotinib ha mostrato un'efficacia antitumorale, inclusa una marcata attività antitumorale citoriduttiva, nei topi xeno-trapiantati con tumori che esprimevano proteine di fusione ALK. L'efficacia antitumorale di crizotinib è stata dose-dipendente e correlata all'inibizione farmacodinamica della fosforilazione delle proteine di fusione di ALK (tra le quali EML4-ALK e NPM-ALK) nei tumori *in vivo*. Crizotinib ha inoltre dimostrato una marcata attività antitumorale in studi su topi xeno-trapiantati, in cui i tumori sono stati generati utilizzando un pannello di linee cellulari NIH-3T3 ideate per esprimere le principali fusioni ROS1 identificate nei tumori umani. L'efficacia antitumorale di crizotinib era dose-dipendente e ha mostrato una correlazione con l'inibizione della fosforilazione di ROS1 *in vivo*.

Studi clinici

*NSCLC in stadio avanzato positivo per ALK non precedentemente trattato - Studio 1014 di Fase III randomizzato*
L'efficacia e la sicurezza di crizotinib per il trattamento di pazienti con NSCLC metastatico positivo per ALK, che non avevano ricevuto un trattamento sistemico precedente per la malattia in stadio avanzato, sono state dimostrate nello Studio 1014 condotto a livello mondiale, randomizzato, in aperto.

La popolazione totale inclusa nell'analisi includeva 343 pazienti con NSCLC positivo per ALK in stadio avanzato identificato mediante ibridazione in situ fluorescente (FISH, *Fluorescence In Situ Hybridization*) prima della randomizzazione: 172 pazienti sono stati randomizzati a crizotinib e 171 pazienti sono stati randomizzati alla chemioterapia (pemetrexed + carboplatino o cisplatino; fino a 6 cicli di trattamento). Le caratteristiche demografiche e della malattia relative alla popolazione complessiva in studio erano: 62% donne, età mediana 53 anni, performance status secondo l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) al basale di 0 o 1 (95%), 51% bianchi e 46% asiatici, 4%



Documento reso disponibile da AIFA il 06/02/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

fumatori, 32% ex fumatori e 64% non fumatori. Le caratteristiche della malattia della popolazione complessiva in studio erano: malattia metastatica nel 98% dei pazienti, il 92% dei tumori era classificato, all'esame istologico, come adenocarcinoma e il 27% dei pazienti aveva metastasi cerebrali.

I pazienti potevano continuare il trattamento con crizotinib oltre il tempo di progressione della malattia definita secondo i criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST) a discrezione dello sperimentatore, se il paziente presentava ancora beneficio clinico. Sessantacinque pazienti (73%) degli 89 trattati con crizotinib e 11 pazienti (8,3%) dei 132 trattati con chemioterapia hanno continuato il trattamento per almeno 3 settimane dopo la progressione obiettiva della malattia. I pazienti randomizzati alla chemioterapia potevano passare al trattamento con crizotinib in seguito alla progressione della malattia definita dai criteri RECIST, confermata da una revisione radiologica indipendente (*independent radiology review*, IRR). Centoventi (70%) pazienti nel braccio con chemioterapia hanno ricevuto il trattamento successivo con crizotinib.

Crizotinib ha prolungato in maniera significativa la sopravvivenza libera da progressione (*Progression-Free Survival*, PFS), obiettivo primario dello studio, rispetto alla chemioterapia, in base alla valutazione IRR. Il beneficio di crizotinib in PFS è stato consistente nei vari sottogruppi definiti in base alle caratteristiche dei pazienti al basale, quali età, sesso, razza, categoria di fumatore, tempo dalla diagnosi, performance status secondo l'ECOG e presenza di metastasi cerebrali. I dati di efficacia dallo Studio 1014 di Fase III randomizzato sono riassunti nella Tabella 4 e le curve di Kaplan-Meier per la PFS e per la sopravvivenza globale (*overall survival*, OS) sono riportate rispettivamente nelle Figure 1 e 2. I dati di sopravvivenza globale (OS) non erano maturi al momento dell'analisi della PFS.

**Tabella 4. Risultati di efficacia dello Studio 1014 di Fase III randomizzato (popolazione totale in studio), in pazienti con NSCLC positivo per ALK in stadio avanzato non pre-trattati**

| **Parametro di risposta** | **Crizotinib N=172** | **Chemioterapia N=171** |
|---|---|---|
| **Sopravvivenza libera da progressione (in base all'IRR)** | | |
| Numero con evento, n (%) | 100 (58%) | 137 (80%) |
| PFS mediana in mesi (95% IC) | 10,9 (8,3; 13,9) | 7,0[a] (6,8; 8,2) |
| HR (95% IC)[b] | 0,45 (0,35; 0,60) | |
| p-value[c] | <0,0001 | |
| **Sopravvivenza globale[d]** | | |
| Numero di decessi, n (%) | 44 (26%) | 46 (27%) |
| OS mediana in mesi (95% IC) | NR | NR |
| HR (95% IC)[b] | 0,82 (0,54; 1,26) | |
| p-value[c] | 0,1804 | |
| Probabilità di sopravvivenza a 12 mesi,[d] % (95% IC) | 83,5 (76,7; 88,5) | 78,6 (71,3; 84,2) |
| Probabilità di sopravvivenza a 18 mesi,[d] % (95% CI) | 68,6 (59,5; 76,1) | 67,3 (58,1; 74,9) |
| **Tasso di risposta obiettiva (in base all'IRR)** | | |
| Tasso di risposta obiettiva % (95% IC) | 74% (67; 81) | 45%[e] (37; 53) |
| p-value[f] | <0,0001 | |
| **Durata della risposta** | | |
| Mesi[g] (95% IC) | 11,3 (8,1; 13,8) | 5,3 (4,1; 5,8) |

Abbreviazioni: IC=intervallo di confidenza; HR=hazard ratio; IRR=independent radiology review (revisione radiologica indipendente); N/n=numero di pazienti; NR=non raggiunta; PFS=progression-free survival (sopravvivenza libera da progressione); OS=overall survival (sopravvivenza globale).

a. I tempi mediani della PFS sono stati 6,9 mesi (95% IC: 6,6; 8,3) per pemetrexed/cisplatino (HR=0,49; p-value <0,0001 per crizotinib rispetto a pemetrexed/cisplatino) e 7,0 mesi (95% IC: 5,9; 8,3) per pemetrexed/carboplatino (HR=0,45; p-value <0,0001 per crizotinib rispetto a

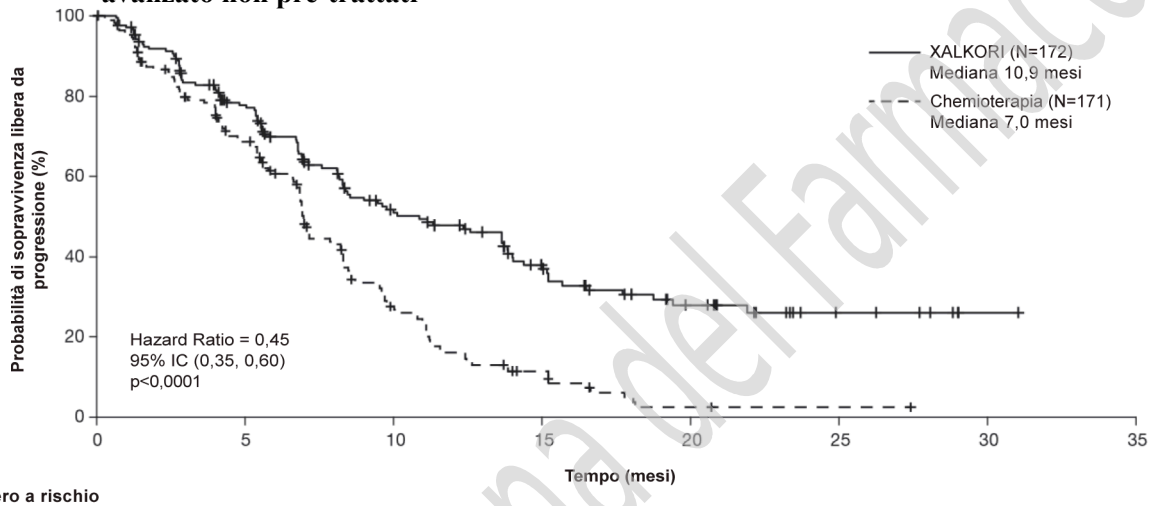


Documento reso disponibile da AIFA il 06/02/2018
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

pemetrexed/carboplatino).

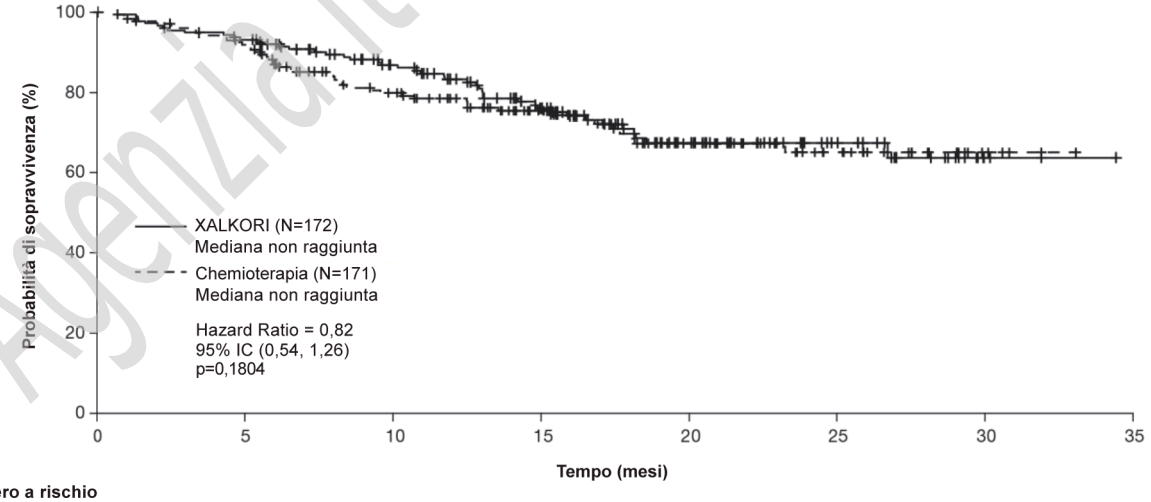
b. In base all'analisi stratificata dei rischi proporzionali di Cox.
c. In base al *log-rank* test stratificato (a una coda).
d. L'analisi della OS non è stata aggiustata per gli effetti potenzialmente confondenti del crossover.
e. L' ORR è stato 47% (95% IC: 37; 58) per pemetrexed/cisplatino (p-value <0,0001 rispetto a crizotinib) e 44% (95% IC: 32; 55) per pemetrexed/carboplatino (p-value <0,0001 rispetto a crizotinib).
f. In base al test di Cochran-Mantel-Haenszel stratificato (a 2 code).
g. Stimato utilizzando il metodo Kaplan-Meier.

**Figura 1. Curve di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione (in base all'IRR) per braccio di trattamento nello Studio 1014 di Fase III randomizzato (popolazione totale in studio), in pazienti con NSCLC positivo per ALK in stadio avanzato non pre-trattati**




| Numero a rischio | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| XALKORI | 172 | 120 | 65 | 38 | 19 | 7 | 1 | 0 |
| Chemioterapia | 171 | 105 | 36 | 12 | 2 | 1 | 0 | 0 |

**Figura 2. Curve di Kaplan-Meier dell'OS per braccio di trattamento nello Studio 1014 di Fase III randomizzato (popolazione totale in studio), in pazienti con NSCLC positivo per ALK in stadio avanzato non pre-trattati**




| Numero a rischio | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| XALKORI | 172 | 152 | 123 | 80 | 44 | 24 | 3 | 0 |
| Chemioterapia | 171 | 146 | 112 | 74 | 47 | 21 | 4 | 0 |

Per i pazienti con metastasi cerebrali precedentemente trattate al basale, il tempo mediano a progressione intracranica (IC-TTP) è stato 15,7 mesi nel braccio crizotinib (N=39) e 12,5 mesi nel braccio con chemioterapia (N=40) (HR=0,45 [95% IC: 0,19; 1,07]; p-value a una coda=0,0315). Per i pazienti senza metastasi cerebrali al basale, l'IC-TTP mediano non è stato raggiunto né nel braccio



Documento reso disponibile da AIFA il 06/02/2018
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

crizotinib (N=132) né in quello con chemioterapia (N=131) (HR=0,69 [95% IC: 0,33; 1,45]; p-value a una coda=0,1617).

Informazioni relative ai sintomi riferiti dal paziente e alla QOL globale sono state raccolte usando l'EORTC QLQ-C30 e il suo modulo per il carcinoma polmonare (EORTC QLQ-LC13). In totale 166 pazienti nel braccio con crizotinib e 163 pazienti nel braccio con chemioterapia avevano completato i questionari EORTC QLQ-C30 e LC13 al basale e ad almeno 1 visita successiva. Un miglioramento significativamente maggiore nella QOL globale è stato osservato nel braccio con crizotinib rispetto al braccio con chemioterapia (differenza complessiva nella variazione dai punteggi al basale di 13,8; p-value <0,0001).

Il tempo al peggioramento (*Time to Deterioration*, TTD) era stato predefinito come il verificarsi per la prima volta di un aumento ≥10 punti rispetto al basale nei punteggi dei sintomi di dolore al torace, tosse o dispnea, valutati con l'EORTC QLQ-LC13.

Crizotinib ha determinato benefici nei sintomi prolungando il tempo al peggioramento (TDD) in maniera significativa rispetto alla chemioterapia (mediana 2,1 mesi rispetto a 0,5 mesi; HR=0,59; 95% IC: 0,45, 0,77; p-value a due code log-rank di Hochberg aggiustato =0,0005).

*NSCLC in stadio avanzato positivo per ALK precedentemente trattato- Studio 1007 di Fase III randomizzato*
L'efficacia e la sicurezza di crizotinib per il trattamento di pazienti con NSCLC metastatico positivo per ALK, che avevano ricevuto un trattamento sistemico precedente per la malattia avanzata, sono state dimostrate nello Studio 1007 condotto a livello mondiale, randomizzato, in aperto.

La popolazione totale inclusa nell'analisi includeva 347 pazienti con NSCLC in stadio avanzato positivo per ALK identificato mediante FISH prima della randomizzazione. Centosettantatre (173) pazienti sono stati randomizzati a crizotinib e 174 pazienti sono stati randomizzati alla chemioterapia (pemetrexed o docetaxel). Le caratteristiche demografiche e della malattia della popolazione complessiva in studio erano: 56% donne, età mediana 50 anni, performance status secondo i criteri ECOG al basale di 0 (39%) o 1 (52%), 52% bianchi e 45% asiatici; 4% fumatori, 33% ex fumatori e 63% non fumatori, 93% malattia metastatica, e il 93% dei tumori è stato classificato come adenocarcinoma all'esame istologico.

I pazienti potevano continuare il trattamento assegnato oltre il tempo della progressione di malattia secondo i criteri RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*), a discrezione dello sperimentatore, se si riteneva che il paziente mostrasse beneficio clinico. Cinquantotto (58) degli 84 pazienti (69%) trattati con crizotinib e 17 dei 119 pazienti (14%) trattati con chemioterapia hanno continuato il trattamento per almeno 3 settimane dopo la progressione obiettiva della malattia. I pazienti randomizzati alla chemioterapia potevano passare al trattamento con crizotinib, in seguito a progressione della malattia definita secondo i criteri RECIST, confermata dall'IRR.

Crizotinib ha prolungato significativamente la PFS, obiettivo primario dello studio, rispetto alla chemioterapia in base all'IRR. Il beneficio di crizotinib per la PFS è stato coerente in tutti i sottogruppi, in base alle caratteristiche dei pazienti al basale, quali età, sesso, etnia, classe di fumatore, tempo dalla diagnosi, performance status secondo l'ECOG, presenza di metastasi cerebrali e precedente terapia con EGFR TKI.

I dati di efficacia dello Studio 1007 sono sintetizzati nella Tabella 5, e le curve di Kaplan-Meier per la PFS e per l'OS sono riportate, rispettivamente, nelle Figure 3 e 4.



Documento reso disponibile da AIFA il 06/02/2018
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

**Tabella 5. Risultati di efficacia dello Studio 1007 di Fase III randomizzato (popolazione totale in studio) in pazienti con NSCLC positivo per ALK in stadio avanzato precedentemente trattati***

| **Parametro di risposta** | **Crizotinib N=173** | **Chemioterapia N=174** |
|---|---|---|
| **Sopravvivenza libera da progressione (in base all'IRR)** | | |
| Numero con evento, n (%) | 100 (58%) | 127 (73%) |
| Tipo di evento, n (%) | | |
| Malattia progressiva | 84 (49%) | 119 (68%) |
| Morte senza progressione obiettiva | 16 (9%) | 8 (5%) |
| PFS mediana in mesi (95% IC) | 7,7 (6,0; 8,8) | 3,0[a] (2,6; 4,3) |
| HR (95% IC)[b] | 0,49 (0,37; 0,64) | |
| p-value[c] | <0,0001 | |
| **Sopravvivenza globale[d]** | | |
| Numero di decessi, n (%) | 116 (67%) | 126 (72%) |
| OS mediana in mesi (95% IC) | 21,7 (18,9; 30,5) | 21,9 (16,8; 26,0) |
| HR (95% IC)[b] | 0,85 (0,66; 1,10) | |
| p-value[c] | 0,1145 | |
| Probabilità di sopravvivenza a 6 mesi,[e] % (95% IC) | 86,6 (80,5; 90,9) | 83,8 (77,4; 88,5) |
| Probabilità di sopravvivenza a 1 anno,[e] % (95% IC) | 70,4 (62,9; 76,7) | 66,7 (59,1; 73,2) |
| **Tasso di risposta obiettiva (in base all'IRR)** | | |
| Tasso di risposta obiettiva % (95% IC) | 65% (58; 72) | 20%[f] (14; 26) |
| p-value[g] | <0,0001 | |
| **Durata della risposta** | | |
| Mediana[e], mesi (95% IC) | 7,4 (6,1; 9,7) | 5,6 (3,4; 8,3) |

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; HR = Hazard Ratio; IRR= independent radiology review (revisione radiologica indipendente); N/n=numero di pazienti; PFS=progression-free survival (sopravvivenza libera da progressione); OS=overall survival (sopravvivenza globale)

* PFS, Tasso di risposta obiettiva e Durata della risposta si basano sui dati alla data di cutoff del 30 marzo 2012; l'OS si basa sui dati alla data di cutoff del 31 agosto 2015.

a. I tempi della PFS mediana sono stati di 4,2 mesi (95% IC: 2,8; 5,7) per pemetrexed (HR=0,59; p-value=0,0004 per crizotinib rispetto a pemetrexed) e di 2,6 mesi (95% IC: 1,6; 4,0) per docetaxel (HR=0,30; p-value <0,0001 per crizotinib rispetto a docetaxel).
b. In base all'analisi stratificata dei rischi proporzionali di Cox.
c. In base al *log-rank* test stratificato (a una coda).
d. Dato aggiornato in base all'analisi finale di OS. L'analisi finale di OS non è stata aggiustata per gli effetti potenzialmente confondenti del crossover (154 [89%] pazienti hanno ricevuto trattamento successivo con crizotinib).
e. Stimata utilizzando il metodo Kaplan-Meier.
f. L'ORR era 29% (95% IC: 21, 39) per pemetrexed (p-value<0,0001 rispetto a crizotinib) e 7% (95% IC: 2, 16) per docetaxel (p-value<0,0001 rispetto a crizotinib).
g. In base al test *Cochran-Mantel-Haenszel* stratificato (a due code).

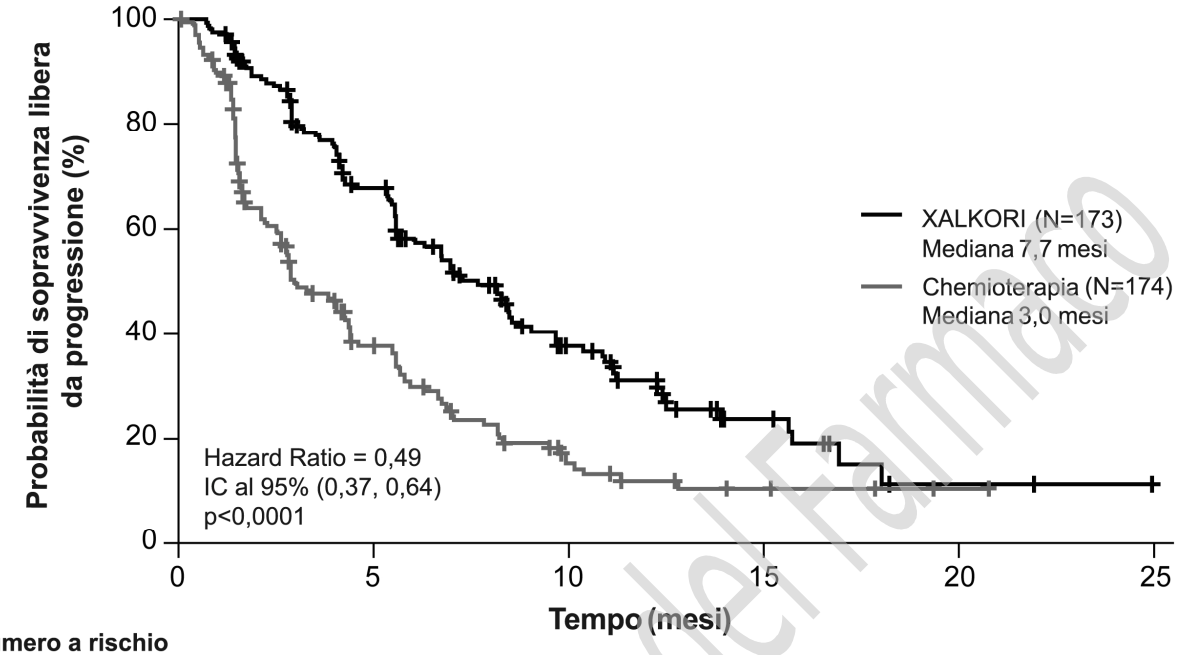


Documento reso disponibile da AIFA il 06/02/2018

*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

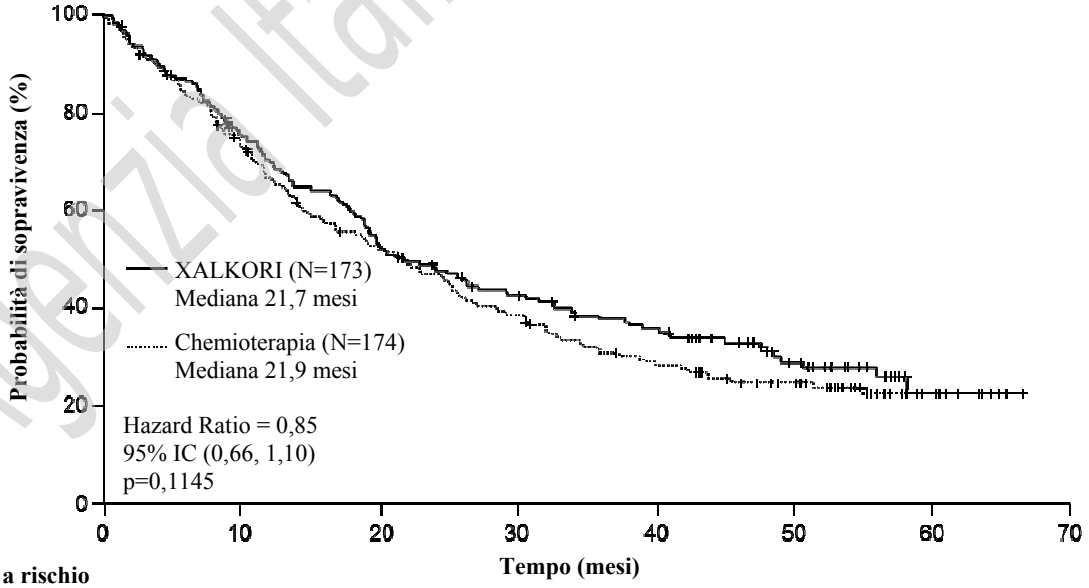
Agenzia Italiana del Farmaco

**Figura 3. Curve di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione (in base all'IRR), per braccio di trattamento, nello Studio 1007 di Fase III randomizzato (popolazione totale in studio), in pazienti con NSCLC positivo per ALK in stadio avanzato precedentemente trattati**




| Numero a rischio | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| XALKORI | 173 | 93 | 38 | 11 | 2 | 0 |
| Chemioterapia | 174 | 49 | 15 | 4 | 1 | 0 |

**Figura 4. Curve di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale per braccio di trattamento, nello Studio 1007 di Fase III randomizzato (popolazione totale in studio), in pazienti con NSCLC positivo per ALK in stadio avanzato precedentemente trattati**




| Numero a rischio | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| XALKORI | 173 | 125 | 88 | 66 | 53 | 27 | 6 | 0 |
| Chemioterapia | 174 | 124 | 85 | 63 | 45 | 29 | 4 | |

Pazienti con metastasi cerebrali asintomatiche precedentemente trattate o non trattate sono stati arruolati nello Studio 1007 di Fase III randomizzato, 52 trattati con crizotinib e 57 trattati con chemioterapia. Il tasso di controllo della malattia intracranica (Intracranial Disease Control Rate, IC-



Documento reso disponibile da AIFA il 06/02/2018
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

DCR) a 12 settimane era 65% e 46% per i pazienti trattati rispettivamente con crizotinib e con la chemioterapia.

Le informazioni relative ai sintomi riferiti dai pazienti e la QOL globale sono state raccolte utilizzando l'EORTC QLQ-C30 e il suo modulo per il carcinoma polmonare (EORTC QLQ-LC13) al basale (Giorno 1 Ciclo 1) e al Giorno 1 di ciascun ciclo di trattamento successivo. Centossessantadue (162) pazienti in totale nel braccio con crizotinib e 151 pazienti in totale nel braccio con chemioterapia avevano completato i questionari EORTC QLQ-C30 e LC-13 al basale ed ad almeno 1 visita post-basale.

Crizotinib ha determinato un miglioramento dei sintomi, prolungando in maniera significativa il tempo al peggioramento (mediana 4,5 mesi rispetto a 1,4 mesi) nei pazienti che hanno riferito sintomi di dolore al torace, dispnea o tosse, rispetto alla chemioterapia (HR 0,50; 95% IC: 0,37; 0,66; p-value a due code log-rank di Hochberg aggiustato <0,0001).

Crizotinib ha mostrato un miglioramento dal basale significativamente maggiore rispetto alla chemioterapia per quanto riguarda alopecia (Cicli da 2 a 15; p-value <0,05), tosse (Cicli da 2 a 20; p-value <0,0001), dispnea (Cicli da 2 a 20; p-value <0,0001), emottisi (Cicli da 2 a 20; p-value <0,05), dolore al braccio o alla spalla (Cicli da 2 a 20; p-value <0,0001), dolore al torace (Cicli da 2 a 20; p-value <0,0001) e dolore in altre parti (Cicli da 2 a 20; p-value <0,05). Crizotinib ha portato a un peggioramento dal basale significativamente inferiore rispetto alla chemioterapia, per quanto riguarda neuropatia periferica (Cicli da 6 a 20; p-value <0,05), disfagia (Cicli da 5 a 11; p-value <0,05) e bocca dolorante (Cicli da 2 a 20; p-value <0,05).

Crizotinib ha dimostrato complessivamente benefici nella qualità di vita globale, con un miglioramento significativamente maggiore dal basale osservato nel braccio con crizotinib rispetto al braccio con chemioterapia (Cicli da 2 a 20; p-value <0,05).

*Studi a braccio singolo nel NSCLC positivo per ALK in stadio avanzato*
L'uso di crizotinib in monoterapia per il trattamento del NSCLC positivo per ALK in stadio avanzato è stato analizzato in 2 studi multinazionali, a braccio singolo (Studi 1001 e 1005). Dei pazienti arruolati in questi studi, quelli di seguito descritti avevano precedentemente assunto terapia sistemica per malattia localmente avanzata o metastatica. L'*endpoint* primario di efficacia in entrambi gli studi era il tasso di risposta obiettiva (ORR) secondo i criteri RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*).

Alla data di *cutoff*, nello Studio 1001 erano stati arruolati per le analisi di PFS e ORR 149 pazienti in totale con NSCLC positivo per ALK in stadio avanzato, compresi 125 pazienti pretrattati con NSCLC positivo per ALK in stadio avanzato. Le caratteristiche demografiche e della malattia erano: 50% donne, età mediana 51 anni, performance status secondo l'ECOG al basale di 0 (32%) o 1 (55%), 61% bianchi e 30% asiatici; meno dell'1% erano fumatori, 27 % ex fumatori e 72% non fumatori, 94% malattia metastatica e il 98% dei tumori è stato classificato come adenocarcinoma all'esame istologico. La durata mediana del trattamento è stata di 42 settimane.

Novecentotrentaquattro (934) pazienti in totale con NSCLC positivo per ALK in stadio avanzato erano stati trattati con crizotinib nello Studio 1005 al momento del *cutoff* dei dati per le analisi di PFS e ORR. Le caratteristiche demografiche e della malattia erano: 57% donne, età mediana 53 anni, performance status secondo l'ECOG al basale di 0/1 (82%) o 2/3 (18%), 52% bianchi e 44% asiatici, 4% fumatori, 30% ex fumatori e 66% non fumatori, 92% malattia metastatica e il 94% dei tumori è stato classificato come adenocarcinoma all'esame istologico. La durata mediana del trattamento per questi pazienti è stata di 23 settimane. I pazienti hanno potuto continuare il trattamento assegnato oltre il tempo della progressione definita in base ai criteri RECIST, a discrezione dello sperimentatore. Settantasette (77) pazienti su 106 (73%) hanno continuato il trattamento con crizotinib per almeno 3 settimane dopo la progressione obiettiva della malattia.

Nella Tabella 6 sono riportati i principali dati di efficacia degli Studi 1001 e 1005.



Documento reso disponibile da AIFA il 06/02/2018
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

**Tabella 6. Risultati di efficacia degli Studi 1001 e 1005 in pazienti con NSCL ALK-positivo in stadio avanzato**

| **Parametro di efficacia** | **Studio 1001 (N=125)[a]** | **Studio 1005 (N=765[a])** |
|---|---|---|
| Tasso di risposta obiettiva[b] [% (IC 95%)] | 60 (51; 69) | 48 (44; 51) |
| Tempo di risposta del tumore [mediana (*range*)], settimane | 7,9 (2,1; 39,6) | 6,1 (3; 49) |
| Durata della risposta[c] [mediana (IC 95%)], settimane | 48,1 (35,7; 64,1) | 47,3 (36; 54) |
| Sopravvivenza libera da progressione[c] [mediana (IC 95%)], mesi | 9,2 (7,3; 12,7) | 7,8 (6,9; 9,5)[d] |
| | **N=154[e]** | **N=905[e]** |
| Numero di decessi, n (%) | 83 (54%) | 504 (56%) |
| Sopravvivenza globale[c] [mediana (95% IC)] mesi | 28,9 (21,1; 40,1) | 21,5 (19,3: 23,6) |

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; N/n = numero di pazienti.

a) Alle date di cut-off dei dati: 01 giugno 2011 (Studio 1001) e 15 febbraio 2012 (Studio 1005).
b) Non è stato possibile valutare per la risposta 3 pazienti nello Studio 1001 e 42 pazienti nello Studio 1005.
c) Stimata mediante metodo Kaplan-Meier
d) I dati per la PFS dello Studio 1005 comprendevano 807 pazienti nella popolazione dell'analisi di sicurezza che erano stati identificati con l'analisi FISH (data di cutoff dei dati 15 febbraio 2012).
e) Alla data di cutoff dei dati 30 novembre 2013

*NSCLC ROS1-positivo in stadio avanzato*

L'uso di crizotinib in monoterapia per il trattamento del NSCLC positivo per ROS1 in stadio avanzato è stato analizzato nello Studio 1001 multicentrico, multinazionale, a braccio singolo. Al momento del cut-off dei dati, nello studio erano arruolati in totale 53 pazienti con NSCLC positivo per ROS1 in stadio avanzato, tra cui 46 pazienti con NSCLC positivo per ROS1 in stadio avanzato precedentemente trattato e un numero limitato di pazienti (N=7) non sottoposti ad alcun trattamento sistemico precedente. L'*endpoint* primario di efficacia era l'ORR secondo i criteri RECIST. Gli *endpoint* secondari comprendevano il tempo alla risposta (*Time to Response*, TTR), la durata della risposta (*Duration of Response*, DR), PFS e OS. I pazienti hanno assunto crizotinib 250 mg per via orale due volte al giorno.

Le caratteristiche demografiche erano: 57% donne, età mediana 55 anni, performance status secondo l'ECOG al basale di 0 o 1 (98%) o 2 (2%), 57% bianchi e 40% asiatici; 25% ex fumatori e 75% non fumatori. Le caratteristiche della malattia erano: 91% malattia metastatica, 96% adenocarcinoma all'esame istologico e 13% non precedente terapia sistemica per la malattia metastatica.

Nello Studio 1001, i pazienti dovevano essere affetti da NSCLC positivo per ROS1 in stadio avanzato prima di entrare nello studio clinico. Nella maggior parte dei pazienti, il NSCLC positivo per ROS1 è stato identificato mediante FISH. La durata mediana del trattamento è stata di 101 settimane. Sono state rilevate 5 risposte complete e 32 risposte parziali con un ORR del 70% (IC 95%: 56%, 82%). La DR mediana non è stata raggiunta (IC 95%: 15,2 mesi, NR). Il 51% delle risposte tumorali obiettive è stato raggiunto durante le prime 8 settimane di trattamento. La PFS mediana al momento del cutoff dei dati era di 19,3 mesi (IC 95%: 14,8, NR). I dati di sopravvivenza globale non erano maturi al momento del cutoff dei dati.

Nella Tabella 7 sono riportati i dati di efficacia dei pazienti con NSCLC positivo per ROS1 in stadio avanzato dello Studio 1001.



Documento reso disponibile da AIFA il 06/02/2018

*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

Agenzia Italiana del Farmaco

**Tabella 7. Risultati di efficacia dello Studio 1001 in pazienti con NSCLC ROS1-positivo in stadio avanzato**

| **Parametro di efficacia** | **Studio 1001 N=53[a]** |
|---|---|
| Tasso di risposta obiettiva [% (IC 95%)] | 70 (56; 82) |
| Tempo alla risposta del tumore [mediana (*range*)], settimane | 8 (4; 32) |
| Durata della risposta[b] [mediana (IC 95%)], settimane | NR (15,2; NR) |
| Sopravvivenza libera da progressione[b] [mediana (IC 95%)], mesi | 19,3 (14,8; NR) |

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; N = numero di pazienti; NR = non raggiunto.
a. Alla data di cutoff dei dati: 30 novembre 2014.
b. Stimata mediante metodo Kaplan-Meier.

Istologia non-adenocarcinoma

Ventuno pazienti non trattati precedentemente e 12 pazienti pretrattati con NSCLC ALK-positivo in stadio avanzato ad istologia non adenocarcinoma sono stati arruolati rispettivamente negli Studi 1014 e 1007 di fase III randomizzati. I sottogruppi in questi studi erano troppo piccoli per poter trarre conclusioni affidabili. Da notare che nessun paziente con istologia SCC è stato randomizzato nel braccio con crizotinib nello Studio 1007 e nessun paziente con SCC è stato arruolato nello studio 1014 a causa dell'uso del regime contenente pemetrexed utilizzato come confronto.

Dallo Studio 1005 sono emerse informazioni relative a 45 pazienti valutabili per la risposta affetti da NSCLC ad istologia non-adenocarcinoma precedentemente trattati (inclusi 22 pazienti con SCC). Una risposta parziale è stata osservata in 20 dei 45 pazienti con NSCLC ad istologia non-adenocarcinoma con ORR del 44%, e in 9 dei 22 pazienti con NSCLC SCC con ORR del 41%, entrambi i tassi inferiori all'ORR osservato nello Studio 1005 (54%) per tutti i pazienti.

Ri-trattamento con crizotinib
Non sono disponibili dati di sicurezza e di efficacia sul ritrattamento con crizotinib di pazienti che hanno ricevuto crizotinib in linee precedenti di terapia.

Anziani

Nello Studio 1014 di Fase III randomizzato, 22 (13%) dei 171 pazienti con NSCLC positivo per ALK trattati con crizotinib e 26 (24%) dei 109 pazienti positivi per ALK, che avevano ricevuto crizotinib dopo crossover dal braccio con chemioterapia, avevano un'età ≥ 65 anni. Di 172 pazienti positivi per ALK trattati con crizotinib nello Studio 1007 di Fase III randomizzato, 27 (16%) avevano un'età ≥ 65 anni. Di 154 e 1.063 pazienti con NSCLC positivo per ALK negli studi a braccio singolo 1001 e 1005, 22 (14%) e 173 (16%) rispettivamente avevano un'età ≥65 anni. Nei pazienti con NSCLC positivo per ALK, la frequenza delle reazioni avverse era in generale simile per i pazienti di età <65 anni e per i pazienti ≥65 anni, con l'eccezione di edema e stipsi, che sono stati segnalati con maggiore frequenza (differenza ≥15%) nello Studio 1014 tra i pazienti trattati con crizotinib ≥65 anni di età. Nessun paziente nel braccio con crizotinib degli Studi di Fase III randomizzati 1007 e 1014 e dello studio 1005 a braccio singolo aveva un'età > 85 anni. Nello Studio 1001 a braccio singolo, 1 dei 154 pazienti positivi per ALK era di età >85 anni (vedere anche paragrafo 4.2 e 5.2). Dei 53 pazienti con NSCLC positivo per ROS1 nello Studio 1001 a braccio singolo, 15 (28%) avevano un'età ≥65 anni. Nello Studio 1001 non erano presenti pazienti positivi per ROS1 di età >85 anni.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con XALKORI in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nell'indicazione di NSCLC (per informazioni sull'uso nella popolazione pediatrica, vedere paragrafo 4.2).



Documento reso disponibile da AIFA il 06/02/2018
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale di una dose singola a digiuno, crizotinib viene assorbito e raggiunge le concentrazioni di picco plasmatico in un tempo mediano di 4-6 ore. Con la somministrazione due volte al giorno, lo stato stazionario (steady state) è stato raggiunto entro 15 giorni. È stato stabilito che la biodisponibilità assoluta di crizotinib è del 43%, in seguito a somministrazione di una dose singola orale da 250 mg.

Un pasto ad elevato contenuto di grasso ha ridotto l'$AUC_{inf}$ e la $C_{max}$ di crizotinib di circa il 14% quando una dose singola da 250 mg è stata somministrata in volontari sani. Crizotinib può essere somministrato con o senza cibo (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

In seguito a somministrazione endovenosa di una dose da 50 mg, il volume geometrico medio di distribuzione (Vss) di crizotinib è stato di 1772 litri, il che indica un'estesa distribuzione dal plasma nei tessuti.

Nei test *in vitro*, il legame di crizotinib alle proteine plasmatiche umane è del 91% ed è indipendente dalla concentrazione di medicinale. Studi *in vitro* indicano che crizotinib è un substrato della glicoproteina-P (P-gp).

Biotrasformazione

Studi *in vitro* hanno dimostrato che i CYP3A4/5 sono gli enzimi maggiormente coinvolti nella clearance metabolica di crizotinib. Le principali vie metaboliche nell'uomo sono l'ossidazione dell'anello piperidinico a crizotinib-lattame e la *O*-dealchilazione, con conseguente coniugazione di Fase 2 dei metaboliti *O*-dealchilati.

Studi *in vitro* su microsomi epatici dell'uomo hanno dimostrato che crizotinib è un inibitore tempo-dipendente del CYP2B6 e del CYP3A (vedere paragrafo 4.5). Studi *in vitro* indicano che sono improbabili interazioni cliniche farmaco-farmaco determinate dall'inibizione crizotinib-mediata del metabolismo dei medicinali che sono substrati degli isoenzimi CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6.

Studi *in vitro* mostrano che crizotinib è un inibitore debole dell'UGT1A1 e dell'UGT2B7 (vedere paragrafo 4.5). Tuttavia, studi *in vitro* indicano che sono improbabili interazioni cliniche farmaco-farmaco determinate dall'inibizione crizotinib-mediata del metabolismo di farmaci che sono substrati dell'UGT1A4, UGT1A6, o UGT1A9.

Studi *in vitro* su epatociti umani indicano che sono improbabili interazioni cliniche farmaco-farmaco determinate dall'induzione crizotinib-mediata del metabolismo dei medicinali che sono substrati del CYP1A2.

Eliminazione

Dopo somministrazione di dosi singole di crizotinib, l'apparente emivita plasmatica terminale di crizotinib è stata di 42 ore nei pazienti trattati.

Dopo somministrazione di una dose singola radiomarcata da 250 mg di crizotinib in volontari sani, sono stati rilevati il 63% e il 22% della dose somministrata, rispettivamente nelle feci e nelle urine. Crizotinib immodificato rappresentava circa il 53% e il 2,3% della dose somministrata, rispettivamente nelle feci e nelle urine.



Documento reso disponibile da AIFA il 06/02/2018
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

Co-somministrazione con medicinali substrati dei trasportatori

*In vitro* crizotinib è un inibitore della glicoproteina-P (P-gp). In caso di co-somministrazione, crizotinib potrebbe quindi aumentare le concentrazioni plasmatiche dei medicinali che sono substrati della P-gp (vedere paragrafo 4.5).

*In vitro,* crizotinib è un inibitore delle proteine OCT1 e OCT2. Crizotinib può quindi avere il potenziale di aumentare le concentrazioni plasmatiche dei farmaci co-somministrati che sono substrati dell'OCT1 o dell'OCT2 (vedere paragrafo 4.5).

*In vitro*, crizotinib a concentrazioni clinicamente rilevanti non ha inibito le proteine trasportatrici della captazione epatica polipeptide trasportatore di anioni organici (OATP)1B1 o OATP1B3 o le proteine trasportatrici di anioni organici (OAT)1 o OAT3 della captazione renale. Sono pertanto improbabili interazioni cliniche farmaco-farmaco determinate dall'inibizione crizotinib-mediata della captazione epatica o renale di medicinali che sono substrati di questi trasportatori.

Effetto su altre proteine trasportatrici

*In vitro*, crizotinib a concentrazioni clinicamente rilevanti non è un inibitore della BSEP.

Farmacocinetica in popolazioni particolari di pazienti

*Compromissione epatica*
Crizotinib è ampiamente metabolizzato nel fegato.
Pazienti con compromissione epatica lieve (AST > ULN e bilirubina totale ≤ ULN oppure AST qualsiasi e bilirubina totale > ULN ma ≤ 1,5 volte l'ULN), moderata (AST qualsiasi e bilirubina totale > 1,5 volte l'ULN e ≤ 3 volte l'ULN) o severa (AST qualsiasi e bilirubina totale > 3 volte l'ULN) oppure funzionalità epatica normale (AST e bilirubina totale ≤ ULN), che erano controlli abbinati per compromissione epatica lieve o moderata, sono stati arruolati in uno studio clinico in aperto non randomizzato (Studio 1012), in base alla classificazione del NCI.

Dopo la somministrazione di crizotinib 250 mg due volte al giorno, i pazienti con compromissione epatica lieve (N=10) hanno mostrato un'esposizione sistemica a crizotinib allo steady state simile a quella dei pazienti con funzionalità epatica normale (N=8), con rapporti delle medie geometriche per l'area sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo come esposizione giornaliera allo steady state ($AUC_{die}$) e $C_{max}$ pari rispettivamente al 91,1% e al 91,2%. Per i pazienti con compromissione epatica lieve, non è raccomandato alcun aggiustamento della dose iniziale.

Dopo la somministrazione di crizotinib 200 mg due volte al giorno, i pazienti con compromissione epatica moderata (N=8) hanno mostrato un'esposizione sistemica a crizotinib superiore rispetto a quella dei pazienti con funzionalità epatica normale (N=9) allo stesso livello di dose, con rapporti delle medie geometriche per $AUC_{die}$ e $C_{max}$ pari rispettivamente al 150% e al 144%. Tuttavia, l'esposizione sistemica a crizotinib in pazienti con compromissione epatica moderata alla dose di 200 mg due volte al giorno era paragonabile a quella osservata in pazienti con funzionalità epatica normale a una dose di 250 mg due volte al giorno, con rapporti delle medie geometriche per $AUC_{die}$ e $C_{max}$ pari rispettivamente al 114% e al 109%.

I parametri di esposizione sistemica a crizotinib $AUC_{die}$ e $C_{max}$ nei pazienti con compromissione epatica severa (N=6) che assumevano una dose di crizotinib pari a 250 mg una volta al giorno erano all'incirca pari rispettivamente al 64,7% e al 72,6% di quelli dei pazienti con funzionalità epatica normale che ricevevano una dose di 250 mg due volte al giorno.

Quando si somministra crizotinib a pazienti con compromissione epatica moderata o severa, si raccomanda un aggiustamento della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).



Documento reso disponibile da AIFA il 06/02/2018
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

*Compromissione renale*
Negli studi 1001 e 1005 a braccio unico sono stati arruolati pazienti con danno renale lieve (60 ≤ CLcr < 90 ml/min) e moderata (30 ≤ CLcr < 60 ml/min). È stato valutato l'effetto della funzionalità renale secondo la CLcr al basale sulle concentrazioni di valle ($C_{trough, ss}$) osservate allo stato stazionario (steady state) di crizotinib. Nello studio 1001, la media geometrica aggiustata della $C_{trough, ss}$ plasmatica nei pazienti con danno renale lieve (N=35) e moderata (N=8) era maggiore rispettivamente del 5,1% e dell'11% rispetto a quanto rilevato nei pazienti con funzionalità renale normale. Nello studio 1005, la $C_{trough, ss}$ media geometrica aggiustata di crizotinib nei gruppi affetti da compromissione renale lieve (N=191) e moderata (N=65) era maggiore rispettivamente del 9,1% e del 15% rispetto a quanto rilevato nei pazienti con funzione renale normale. Inoltre, l'analisi della farmacocinetica di popolazione basata sui dati provenienti dagli studi 1001, 1005 e 1007 indicava che la CLcr non aveva avuto un effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di crizotinib. A causa della lieve entità degli aumenti dell'esposizione al crizotinib (5%-15%), non è raccomandato alcun aggiustamento della dose iniziale per i pazienti affetti da danno renale lieve o moderato.

Dopo una dose singola di 250 mg in pazienti con danno renale grave (CLcr <30 ml/min), che non richiedono dialisi peritoneale o emodialisi, l'AUC e la $C_{max}$ di crizotinib sono aumentate, rispettivamente, del 79% e del 34%, rispetto ai pazienti con funzionalità renale normale. Si raccomanda un aggiustamento della dose di crizotinib quando crizotinib è somministrato a pazienti con danno renale grave, che non richiedono dialisi peritoneale o emodialisi (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

*Età*
Secondo l'analisi della farmacocinetica di popolazione condotta sui dati provenienti dagli studi 1001, 1005 e 1007, l'età non esercita alcun effetto sulla farmacocinetica di crizotinib (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

*Peso corporeo e sesso*
Secondo l'analisi della farmacocinetica di popolazione condotta sui dati provenienti dagli studi 1001, 1005 e 1007, il peso corporeo o il sesso non provocano effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica di crizotinib.

*Appartenenza etnica*
In base all'analisi dei dati di farmacocinetica sulla popolazione degli Studi 1001, 1005 e 1007, l'AUC allo stato stazionario (*steady state)* prevista (95% IC) è stata del 23%-37% superiore nei pazienti asiatici (N=523) rispetto a quelli non asiatici (N=691).

Negli studi in pazienti con NSCLC positivo per ALK in stadio avanzato (N=1.669), le seguenti reazioni avverse sono state generalmente segnalate con una differenza assoluta del ≥10% nei pazienti asiatici (N=753) rispetto a quelli non asiatici (N=916): transaminasi elevate, appetito ridotto, neutropenia e leucopenia. Non sono state segnalate reazioni avverse ai farmaci con una differenza assoluta ≥15%.

*Pazienti geriatrici*
I dati disponibili per questo sottogruppo di pazienti sono limitati (vedere paragrafi 4.2 e 5.1). Secondo l'analisi della farmacocinetica di popolazione condotta sui dati provenienti dagli studi 1001, 1005 e 1007, l'età non ha alcun effetto sulla farmacocinetica di crizotinib.

<u>Elettrofisiologia cardiaca</u>

È stato valutato il potenziale effetto di prolungamento dell'intervallo QT di crizotinib nei pazienti con NSCLC positivo per ALK o per ROS1 che hanno ricevuto crizotinib 250 mg due volte al giorno. Sono stati effettuati ECG seriali ripetuti tre volte in seguito a somministrazione di una singola dose e allo stato stazionario (steady state), per valutare l'effetto di crizotinib sull'intervallo QT. È stato osservato un QTcF ≥500 msec in 34 pazienti su 1.619 (2,1%) con almeno 1 valutazione ECG post-basale e un aumento rispetto al QTcF basale ≥ 60 msec in 79 pazienti su 1.585 (5,0%) con una valutazione ECG al



Documento reso disponibile da AIFA il 06/02/2018
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

basale e almeno una post-basale, mediante misurazione effettuata con una macchina dotata di lettura automatica dell'ECG (vedere paragrafo 4.4).

Un sottostudio ECG, nel quale sono state utilizzate misurazioni ECG manuali in cieco, è stato condotto in 52 pazienti con NSCLC ALK-positivo che hanno ricevuto crizotinib 250 mg due volte al giorno. Undici pazienti (21%) hanno registrato un aumento dal basale del valore QTcF compreso tra ≥ 30 e < 60 msec e 1 paziente (2%) ha registrato un aumento dal basale del valore QTcF ≥ 60 msec. Nessun paziente ha presentato un QTcF massimo ≥ 480 msec. All'analisi di tendenza centrale tutti i limiti superiori degli IC al 90% della variazione della media LS rispetto al basale del valore QTcF sono stati <20 msec, in tutte le misurazioni effettuate il Giorno 1 del Ciclo 2. Un'analisi farmacodinamica/farmacocinetica ha suggerito una correlazione tra la concentrazione plasmatica di crizotinib e l'intervallo QTc. Inoltre, è stata riscontrata una diminuzione della frequenza cardiaca associata all'aumento della concentrazione plasmatica di crizotinib (vedere paragrafo 4.4), con una riduzione media massima di 17,8 battiti al minuto (bpm) dopo 8 ore al Giorno 1 del Ciclo 2.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi di tossicità a dosi ripetute nel ratto e nel cane fino a 3 mesi, i principali effetti sugli organi bersaglio sono stati correlati al sistema gastrointestinale (emesi, alterazioni delle feci, congestione), ematopoietico (ipocellularità midollare), cardiovascolare (blocco misto dei canali ionici, frequenza cardiaca e pressione arteriosa ridotte, aumento di LVEDP, QRS e intervalli PR e ridotta contrattilità miocardica) o riproduttivo (degenerazione dello spermatocita testicolare nella fase di pachitene, necrosi di singole cellule dei follicoli ovarici). I livelli senza osservazione di effetto avverso (*No Observed Adverse Effect Levels,* NOAEL) per questi risultati sono stati o sub-terapeutici oppure fino a 2, 6 volte l'esposizione clinica nell'uomo, in base all'AUC. Sono stati rilevati inoltre un effetto epatico (aumento delle transaminasi epatiche) e sulla funzionalità retinica, nonché una potenziale fosfolipidosi in molteplici organi in assenza di tossicità correlate.

Crizotinib non ha mostrato attività mutagenica *in vitro* nei test di reversione batterica (Ames). Crizotinib ha mostrato effetti aneugenici in un test *in vitro* del micronucleo su cellule ovariche di criceto cinese (CHO) e in un test *in vitro* sull'aberrazione cromosomica dei linfociti umani. Nei linfociti umani sono stati osservati lievi aumenti delle aberrazioni cromosomiche strutturali a concentrazioni citotossiche. Il NOAEL per effetti aneugenici è stato di circa 1,8 volte l'esposizione clinica nell'uomo, in base all'AUC.

Non sono stati effettuati studi di carcinogenicità con crizotinib.

Non sono stati condotti studi specifici con crizotinib negli animali per valutare l'effetto sulla fertilità; tuttavia, si ritiene che crizotinib possa potenzialmente compromettere la funzione riproduttiva e la fertilità nell'uomo in base ai risultati degli studi di tossicità a dosi ripetute nel ratto. Nel tratto riproduttivo maschile è stata osservata tra l'altro una degenerazione dello spermatocita testicolare nella fase di pachitene nei ratti che avevano ricevuto dosi ≥50 mg/kg/die per 28 giorni (circa 1,1 volte l'esposizione clinica nell'uomo in base all'AUC). Nel tratto riproduttivo femminile è stata osservata tra l'altro una necrosi di singole cellule dei follicoli ovarici di un ratto che aveva ricevuto una dose di 500 mg/kg/die per 3 giorni.

Crizotinib non ha mostrato un effetto teratogeno in femmine di ratto e coniglio gravide. Nel ratto è stato osservato un aumento delle perdite post-impianto a dosi ≥50 mg/kg/die (circa 0,4 volte l'AUC per la dose raccomandata nell'uomo), e la riduzione di peso corporeo del feto è stata considerata come evento avverso nel ratto e nel coniglio, rispettivamente con 200 e 60 mg/kg/die (circa 1,2 volte l'esposizione clinica nell'uomo in base all'AUC).

È stata osservata una ridotta formazione ossea nella fase di crescita delle ossa lunghe nei ratti immaturi, in seguito a somministrazione di 150 mg/kg/die una volta al giorno per 28 giorni (circa 3,3 volte l'esposizione clinica nell'uomo in base all'AUC). Non sono state considerate altre tossicità di potenziale interesse per i pazienti pediatrici in animali giovani.



Documento reso disponibile da AIFA il 06/02/2018
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

I risultati di uno studio *in vitro* di fototossicità hanno dimostrato che crizotinib potrebbe essere fototossico.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula
Silice colloidale anidra
Cellulosa microcristallina
Calcio fosfato dibasico anidro
Sodio amido glicolato (Tipo A)
Magnesio stearato

Involucro della capsula
Gelatina
Titanio diossido (E171)
Ferro ossido rosso (E172)

Inchiostro
Gomma lacca
Glicole propilenico
Potassio idrossido
Ferro ossido nero (E172)

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

XALKORI 200 mg capsule rigide

Flaconi in polietilene ad alta densità (HDPE) con chiusura in polipropilene, contenenti 60 capsule rigide.

Blister in PVC/alluminio contenente 10 capsule rigide.

Ogni scatola contiene 60 capsule rigide.

XALKORI 250 mg capsule rigide

Flaconi in polietilene ad alta densità (HDPE) con chiusura in polipropilene, contenenti 60 capsule rigide.
Blister in PVC/alluminio contenente 10 capsule rigide.

Ogni scatola contiene 60 capsule rigide.



Documento reso disponibile da AIFA il 06/02/2018
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
United Kingdom

## 8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

XALKORI 200 mg capsule rigide
EU/1/12/793/001
EU/1/12/793/002

XALKORI 250 mg capsule rigide
EU/1/12/793/003
EU/1/12/793/004

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 ottobre 2012
Data dell'ultimo rinnovo: 29 luglio 2016

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu

Agenzia Italiana del Farmaco



Documento reso disponibile da AIFA il 06/02/2018
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

**ALLEGATO II**

**A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Agenzia Italiana del Farmaco



Documento reso disponibile da AIFA il 06/02/2018

*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

## A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Germania

## B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

## C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti definiti per la presentazione dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

## D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio concorda con l'autorità nazionale competente il contenuto e la forma del materiale educazionale. La terminologia usata nel materiale educazionale deve essere in linea con le informazioni approvate relative al medicinale.

Dal momento della commercializzazione in poi, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che tutti gli operatori sanitari che useranno o prescriveranno XALKORI abbiano ricevuto il kit con il materiale educazionale.



Documento reso disponibile da AIFA il 06/02/2018
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

Il kit con il materiale educazionale deve contenere i seguenti elementi:

1. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e Foglio illustrativo.
2. Brochure per il paziente comprensiva di una Scheda d'allerta per il paziente (il cui testo è approvato dal CHMP).

Agenzia Italiana del Farmaco



Documento reso disponibile da AIFA il 06/02/2018

*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*