Xalkori®
crizotinibe

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Xalkori®
Nome genérico: crizotinibe

APRESENTAÇÕES

Xalkori® 200 mg ou 250 mg em embalagens contendo 60 cápsulas.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de Xalkori® 200 mg ou 250 mg contém o equivalente a 200 mg ou 250 mg de crizotinibe, respectivamente.
Excipientes: dióxido de silício coloidal, celulose microcristalina, fosfato de cálcio dibásico anidro, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, cápsula de gelatina dura (gelatina, dióxido de titânio e óxido de ferro vermelho) e tinta de impressão preta (goma laca, propilenoglicol, solução concentrada de amônia, hidróxido de potássio e óxido de ferro preto).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Xalkori® (crizotinibe) é indicado para o tratamento de câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) avançado que seja positivo para quinase de linfoma anaplásico (ALK).

Xalkori® é indicado para o tratamento de câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) avançado que seja positivo para ROS1.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

População pediátrica

A segurança e a eficácia do crizotinibe em pacientes pediátricos não foram estabelecidas. Diminuição da formação óssea no crescimento de ossos grandes foi observada em ratos imaturos com 150 mg/kg/dia, seguindo uma dosagem diária por 28 dias (aproximadamente 3 vezes a exposição clínica humana baseada em AUC). Outras toxicidades em potencial com relação à pacientes pediátricos não foram avaliadas em animais jovens.

Estudos clínicos

CPNPC avançado positivo para ALK não tratado previamente - Estudo 1014 randomizado de Fase 3

O uso de crizotinibe como agente único para o tratamento de primeira linha de CPNPC avançado positivo para ALK, em pacientes com ou sem metástases cerebrais, foi investigado em um estudo multicêntrico, multinacional, aberto e randomizado de Fase 3, o Estudo 1014. O objetivo primário deste estudo foi demonstrar que crizotinibe é superior ao tratamento quimioterápico padrão de primeira linha baseado em platina (pemetrexede-cisplatina ou pemetrexede-carboplatina) no prolongamento da Sobrevida Livre de Progressão (SLP), avaliada por revisão radiológica independente (RRI) em pacientes com CPNPC avançado positivo para ALK que não receberam tratamento sistêmico prévio para a doença avançada. Os objetivos secundários foram comparar as medidas da eficácia clínica, incluindo a Taxa de Resposta Objetiva (TRO) avaliada por RRI, Duração da Resposta (DR), Sobrevida Global (SG), Tempo para a Progressão Intracraniana (TPP-IC) avaliada por RRI e Resultados Relatados pelo Paciente (RRP).

A análise populacional completa do Estudo 1014 incluiu 343 pacientes com CPNPC avançado positivo para ALK identificado pela Hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) antes da randomização. Cento e setenta e dois (172) pacientes foram randomizados para o braço crizotinibe (171 pacientes receberam 250 mg de crizotinibe por via oral duas vezes ao dia) e 171 pacientes foram randomizados para o braço quimioterapia (169 pacientes receberam quimioterapia; 91 pacientes foram tratados com pemetrexede/cisplatina e 78 pacientes foram tratados com pemetrexede/carboplatina). A quimioterapia consistiu em pemetrexede 500 mg/m^2 em combinação com cisplatina 75 mg/m^2 ou carboplatina na dose calculada, para produzir uma AUC de 5 ou 6 mg min/mL. A quimioterapia foi administrada por infusão intravenosa a cada 3 semanas por até 6 ciclos. A duração mediana de tratamento do estudo foi de 47 semanas no braço crizotinibe e 18 semanas no braço quimioterapia. Os pacientes poderiam continuar o tratamento com crizotinibe além do tempo de progressão de doença definida por Critério de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST), conforme avaliado por RRI, a critério do investigador, caso o paciente ainda estivesse experimentando benefício clínico. Os pacientes no braço quimioterapia que completaram os 6 ciclos deveriam continuar no estudo sem tratamento adicional, mas fazer avaliações contínuas dos tumores até a progressão da doença definida por RECIST, conforme determinado pela RRI. Os pacientes no braço quimioterapia que tiveram a progressão da doença definida por RECIST e avaliada pela RRI tiveram a opção de receber crizotinibe. Cento e quarenta e quatro (84%) pacientes receberam crizotinibe após a fase de randomização (128 pacientes por meio do processo de *crossover* e 16 pacientes como terapia de acompanhamento).

A randomização foi estratificada pelo estado de desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (0 - 1 vs 2), raça (asiático *versus* não asiático) e metástases cerebrais (presentes *versus* ausente).

Os dados demográficos basais e as características da doença foram semelhantes entre os braços de tratamento crizotinibe e quimioterapia com relação ao gênero (feminino: 61% vs 63%; para crizotinibe vs quimioterapia, respectivamente), idade mediana (52 anos vs 54 anos), raça (caucasiano: 53% vs 50%, e asiático: 45% vs 47%);

status de tabagismo (fumantes atuais: 6% vs 3%, ex-fumantes: 33% vs 32% e que nunca fumaram: 62% vs 65%), doença metastática (98% em ambos os braços de tratamento), histologia do tumor (adenocarcinoma: 92% vs 93%), estado de desempenho (ECOG 0 ou 1: 94% vs 95%, e ECOG 2: 6% vs 5%) e metástases cerebrais (presentes 26% vs 28%).

O crizotinibe prolongou significativamente a SLP em comparação com a quimioterapia, conforme avaliado por RRI. Houve uma melhora numérica na SG nos pacientes tratados com crizotinibe, apesar dessa melhora não ter sido estatisticamente significante. Os dados de eficácia do Estudo 1014 randomizado Fase 3 estão resumidos na Tabela 1, e as curvas de Kaplan-Meier para SLP e para SG estão ilustradas nas Figuras 1 e 2, respectivamente.

Tabela 1. Resultados de Eficácia do Estudo 1014 Randomizado de Fase 3 (Análise Populacional Completa) em Pacientes com CPNPC Avançado Positivo para ALK Não Tratado Previamente*

Parâmetro da resposta	**crizotinibe (N=172)**	**Quimioterapia (N=171)**
Sobrevida Livre de Progressão (Baseada na RRI)		
Número com evento, n (%)	100 (58%)	137 (80%)
SLP mediana em meses (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)	
valor-p[c]	< 0,0001	
Sobrevida Global[d]		
Número de mortes, n (%)	71 (41%)	81 (47%)
SG mediana em meses (95% IC)	NA (45,8, NA)	47,5 (32,2, NA)
HR (95% IC)[b]	0,76 (0,55, 1,05)	
valor-p[c]	0,0489	
Probabilidade de sobrevida em 12 meses,[d] % (95% IC)	83,5 (77,0, 88,3)	78,4 (71,3, 83,9)
Probabilidade de sobrevida em 18 meses,[d] % (95% IC)	71,5 (64,0, 77,7)	66,6 (58,8, 73,2)
Probabilidade de sobrevida em 48 meses, [d] % (95% IC)	56,6 (48,3, 64,1)	49,1 (40,5, 57,1)
Taxa de Resposta Objetiva (baseada na RRI)		
Taxa de resposta objetiva % (95% IC)	74% (67, 81)	45%[e] (37, 53)
valor-p[f]	< 0,0001	
Duração da resposta		
Meses[g] (95% IC)	11,3 (8,1, 13,8)	5,3 (4,1, 5,8)
Tempo de Resposta Tumoral, semanas		
N	128	77
Mediana	6,1	12,1
Variação	2,7-41	5,1-36,7

Abreviações: N/n = número de pacientes; IC = intervalo de confiança; HR = *hazard ratio* ou taxa de risco; RRI = revisão radiológica independente; NA = não alcançado; SLP = sobrevida livre de progressão; SG = sobrevida global.
*SLP, Taxa de Resposta Objetiva e Duração da resposta são baseadas na data de corte dos dados de 30 de novembro de 2013; A SG é baseada na última data de visita do último paciente de 30 de novembro de 2016 e é baseada em um acompanhamento médio de aproximadamente 46 meses.

a. Tempos da SLP mediana foram 6,9 meses (95% IC: 6,6, 8,3) para pemetrexede/cisplatina (HR = 0,49; valor-p < 0,0001 para crizotinibe em comparação com pemetrexede/cisplatina) e 7,0 meses (95% IC: 5,9; 8,3) para pemetrexede/carboplatina (HR = 0,45; valor-p <0,0001 para crizotinibe em comparação com pemetrexede/carboplatina).
b. Com base na análise de riscos proporcionais de Cox estratificada.
c. Com base no teste log-rank estratificado (unilateral).
d. Atualização baseada na análise final de SG. A análise da SG não foi ajustada para os efeitos de crossover, que potencialmente geram confusão [144(84%) pacientes no braço com quimioterapia receberam tratamento posterior com crizotinibe].
e. TROs foram de 47% (95% IC: 37, 58) para pemetrexede/cisplatina (valor-p < 0,0001 em comparação com crizotinibe) e 44% (95% IC: 32, 55) para pemetrexede/carboplatina (valor-p < 0,0001 em comparação com crizotinibe).

f. Com base no teste de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado (bilateral).
g. Estimativa utilizando o método Kaplan-Meier.

Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier para a Sobrevida Livre de Progressão (Baseada na RRI) por Braço de Tratamento no Estudo 1014 Randomizado de Fase 3 (Análise Populacional Completa) em pacientes com CPNPC Avançado Positivo para ALK Não Tratado Previamente

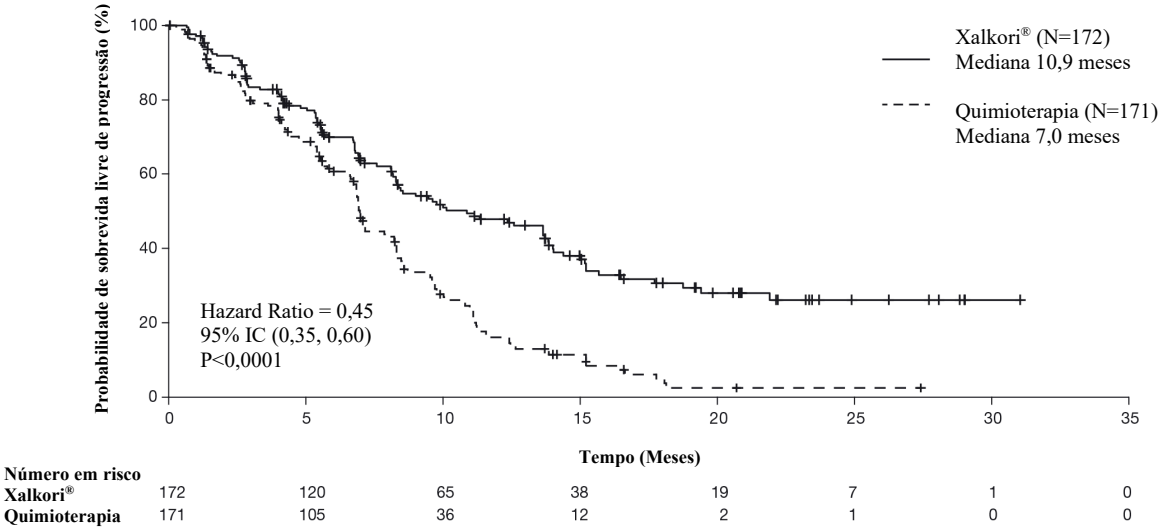
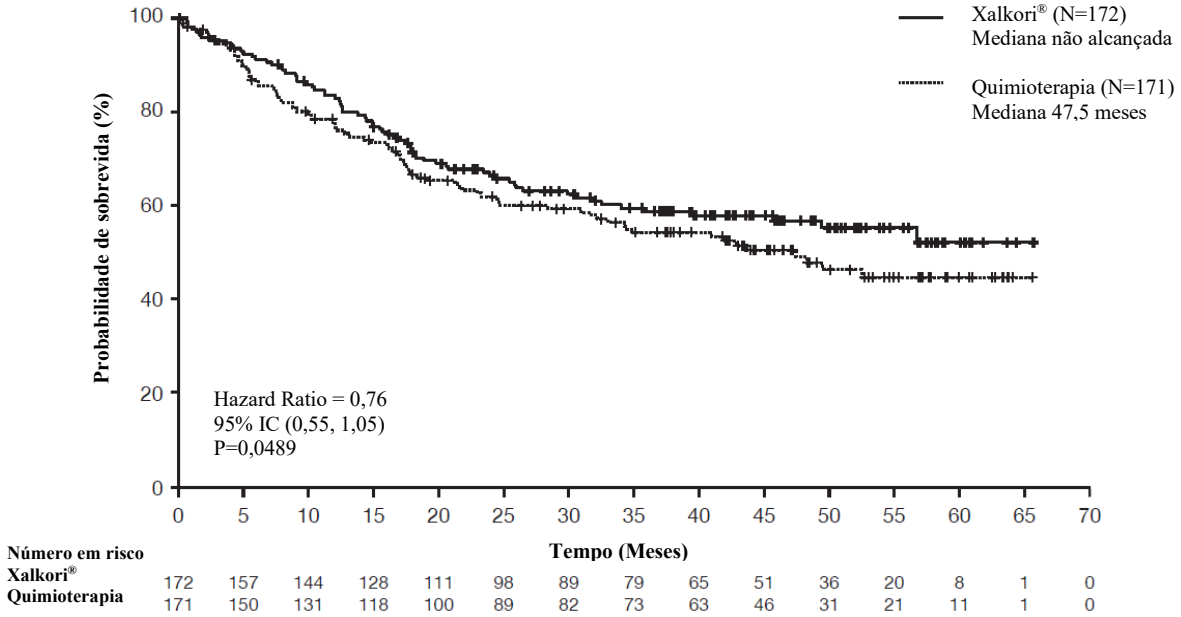


Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier para Sobrevida Global por Braço de Tratamento no Estudo 1014 Randomizado de Fase 3 (Análise Populacional Completa) em Pacientes com CPNPC Avançado Positivo para ALK Não Tratado Previamente.



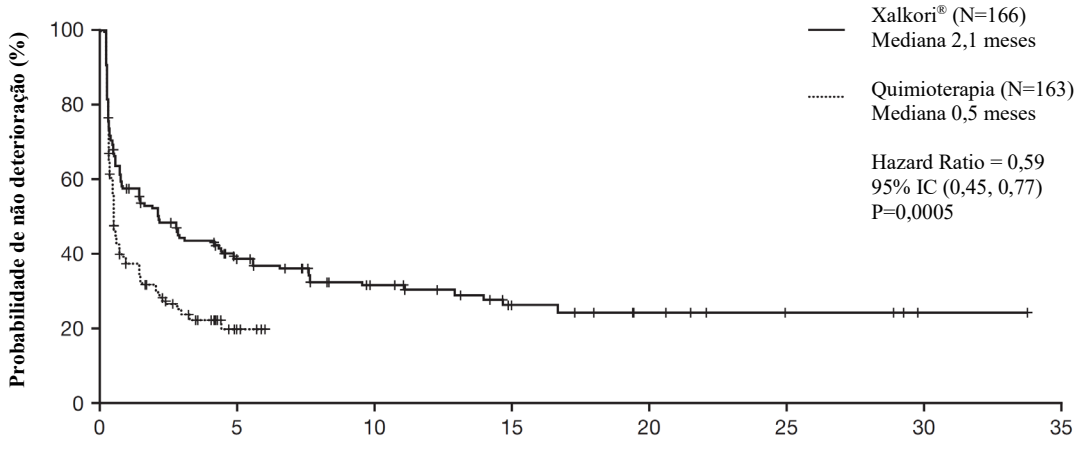
Com base na RRI, um total de 9 (23,1%) dos 39 pacientes no braço crizotinibe e 12 (30,0%) dos 40 pacientes no braço quimioterapia, com metástases cerebrais basais tratadas previamente, apresentaram progressão das lesões

intracranianas ou desenvolveram novas lesões intracranianas. Para os pacientes com metástases cerebrais basais tratadas previamente, o TPP intracraniano mediano (TPP-IC) foi de 15,7 meses no braço crizotinibe e de 12,5 meses no braço quimioterapia (HR = 0,45 [95% IC: 0,19; 1,07]; unilateral valor-p = 0,0315). Um total de 16 (12,1%) dos 132 pacientes no braço crizotinibe e 14 (10,7%) dos 131 pacientes no braço quimioterapia, sem metástases cerebrais basais, desenvolveram novas lesões intracranianas. Para pacientes sem metástases cerebrais basais, o TPP-IC mediano não foi alcançado nos braços crizotinibe ou quimioterapia (HR = 0,69 [95% IC: 0,33; 1,45]; unilateral valor-p = 0,1617).

Os sintomas relatados pelo paciente e a Qualidade de Vida (QoL) global foram coletadas com o EORTC QLQ-C30 e seu módulo de câncer de pulmão (EORTC QLQ-LC13) no valor basal (Dia 1), Dia 7 e Dia 15 do ciclo 1 e no Dia 1 de cada ciclo de tratamento subsequente. Um total de 166 pacientes no braço crizotinibe e 163 pacientes no braço quimioterapia preencheram o EORTC QLQ-C30 e os questionários LC-13 basais e pelo menos uma visita pós-basal.

O tempo até a deterioração (TTD) foi pré-especificado como o tempo desde a randomização até a primeira ocorrência de um aumento de ≥10 pontos na escala basal, nos sintomas de dor (EORTC QLQ-LC13 dor no peito), tosse (EORTC QLQ-LC13 tosse) ou dispneia (EORTC QLQ-LC13 dispneia). O TTD mediano em dor no peito, dispneia ou tosse relatados pelo paciente, como um desfecho composto, foi de 2,1 meses (95% IC: 0,8 mês, 4,2 meses) no braço crizotinibe, comparado com 0,5 mês (95% IC: 0,4 mês, 0,7 mês) no braço quimioterapia. O tratamento com crizotinibe foi associado a um TTD significativamente maior nos sintomas de dor no peito, dispneia ou tosse, em comparação com a quimioterapia (taxa de risco 0,59; 95% IC: 0,45; 0,77; bilateral, baseado no teste log-rank ajustado para Hochberg valor-p = 0,0005).

Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier do Tempo até a Deterioração da Dor (no Peito), Dispneia ou Tosse (desfecho composto) por Braço de Tratamento (Resultados Relatados pelo Paciente na População Avaliável) em Pacientes com CPNPC Avançado Positivo para ALK não Tratado Previamente.



Número em risco								
Xalkori®	166	49	29	15	9	4	1	0
Quimioterapia	163	5	0	0	0	0	0	0

A mudança em relação às escalas basais foi considerada significativamente diferente entre os 2 braços de tratamento, com uma melhoria significativamente maior observada na qualidade global de vida no braço crizotinibe, quando comparado com o braço quimioterapia (diferença geral na mudança em relação às escalas basais 13,8: valor-p < 0,0001).

CPNPC Avançado Positivo para ALK Tratado Previamente - Estudo 1007 Randomizado de Fase 3

O uso de crizotinibe como agente único para o tratamento de CPNPC avançado positivo para ALK com ou sem metástases cerebrais foi investigado em um estudo multicêntrico, multinacional, aberto e randomizado de Fase 3, (Estudo 1007). O objetivo primário deste estudo foi demonstrar que o crizotinibe 250 mg via oral, duas vezes ao dia é superior ao tratamento quimioterápico padrão (pemetrexede 500 mg/m^2 ou docetaxel 75 mg/m^2) intravenoso (IV) a cada 21 dias, no prolongamento da Sobrevida Livre de Progressão (SLP) em pacientes com CPNPC avançado positivo para ALK que haviam recebido 1 regime prévio de quimioterapia. Foi exigido que os pacientes tivessem CPNPC com ALK positivo, conforme identificado por Hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) antes da randomização. Os pacientes randomizados para a quimioterapia poderiam ser "cruzados" para receber crizotinibe no Estudo 1005 na progressão da doença definida pelo RECIST, confirmados pela revisão radiológica independente (RRI). O desfecho primário de eficácia foi SLP com eventos de progressão de doença determinados por RRI. Os desfechos secundários incluíram TRO avaliada por RRI, DR, SG e RRP. A análise populacional para o Estudo 1007 incluiu 347 pacientes com CPNPC avançado positivo para ALK. Cento e setenta e três (173) pacientes foram randomizados para o braço do crizotinibe (172 pacientes receberam crizotinibe) e 174 pacientes foram randomizados para o braço quimioterapia (99 pacientes [58%] receberam pemetrexede e 72 pacientes [42%] receberam docetaxel). A randomização foi estratificada pelo estado de desempenho ECOG (0-1, 2), metástase cerebral (presente, ausente) e tratamento prévio com inibidor de tirosina quinase do EGFR (sim, não). A duração mediana de tratamento do estudo foi de 31 semanas no braço crizotinibe comparado com 12 semanas no braço quimioterapia.

Os pacientes poderiam continuar o tratamento, conforme designado, além do tempo de progressão de doença definido por RECIST, conforme avaliado por RRI, a critério do investigador, caso o paciente ainda estivesse experimentando benefício clínico. Cinquenta e oito dos 84 (69%) pacientes tratados com crizotinibe e 17 dos 119

(14%) tratados com quimioterapia continuaram o tratamento por pelo menos 3 semanas após a progressão objetiva da doença.

Os dados demográficos basais e as características da doença para pacientes neste estudo foram semelhantes entre os braços crizotinibe e quimioterapia com relação ao gênero (feminino: 57% vs 55%; para crizotinibe vs quimioterapia, respectivamente), idade mediana (51 anos vs 49 anos), raça (caucasiano: 52% em ambos os braços de tratamento e asiático: 46% vs 45%), status de tabagismo (fumantes atuais: 3% vs 5%, ex-fumantes: 34% vs 31% e que nunca fumaram: 62% vs 64%), doença metastática (95% vs 91%), histologia do tumor (adenocarcinoma: 94% vs 92%), estado de desempenho (ECOG 0 ou 1: 89% vs 91%, ECOG 2: 11% vs 9%), e metástases cerebrais (presentes: 35% em ambos os braços de tratamento).

O crizotinibe prolongou significativamente a SLP em comparação com a quimioterapia, conforme avaliado por RRI. Os dados de eficácia do Estudo 1007 randomizado Fase 3 estão resumidos na Tabela 2 e a curva de Kaplan-Meier para SLP está ilustrada na Figura 4.

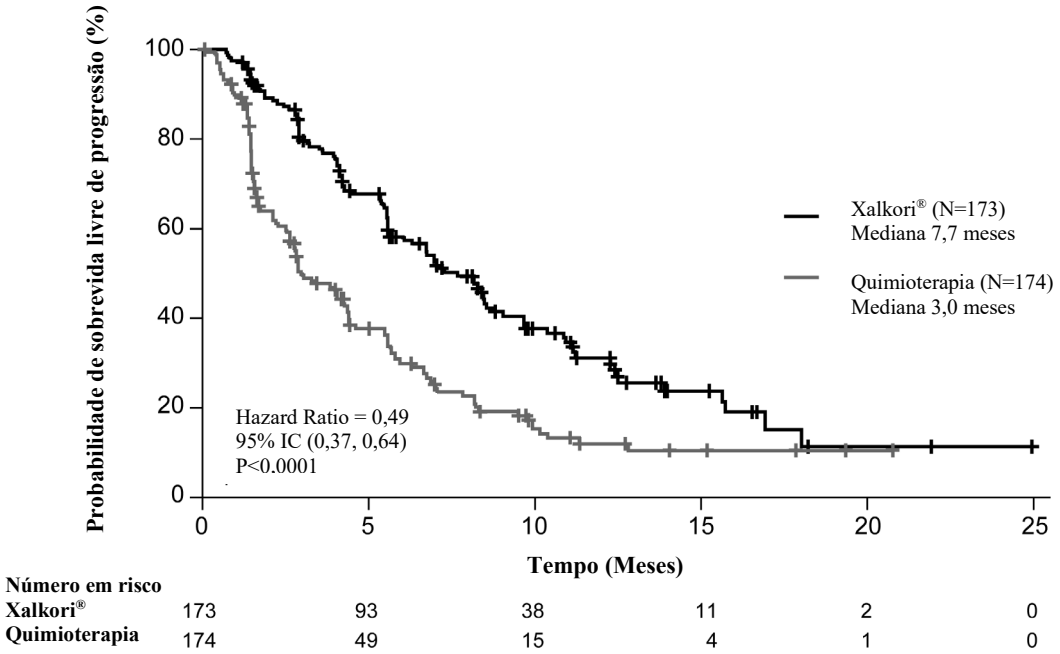
Tabela 2. Resultados de Eficácia do Estudo 1007 Randomizado de Fase 3 (Análise Populacional Completa) em Pacientes com CPNPC Avançado Positivo para ALK Tratados Previamente

Parâmetro da resposta	**crizotinibe (N=173)**	**Quimioterapia (N=174)**
Sobrevida Livre de Progressão (Baseada na RRI)		
Número com evento, n (%)	100 (58%)	127 (73%)
SLP mediana em meses (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)	
valor-p[c]	< 0,0001	
Sobrevida Global[d]		
Número de mortes, n (%)	116 (67%)	126 (72%)
SG mediana em meses (95% IC)	21,7 (18,9, 30,5)	21,9 (16,8, 26,0)
HR (95% IC)[b]	0,85 (0,66, 1,10)	
valor-p[c]	0,1145	
Taxa de Resposta Objetiva (Baseada na RRI)		
Taxa de Resposta Objetiva % (95% IC)	65% (58, 72)	20%[e] (14, 26)
valor-p[f]	<0,0001	
Duração da Resposta		
Mediana[g], meses (95% IC)	7,4 (6,1, 9,7)	5,6 (3,4, 8,3)
Tempo de Resposta Tumoral, semanas		
N	113	34
Mediana	6,3	12,6
Variação	4,4-48,4	5,0-37,1

Abreviações: N/n = número de pacientes; IC = intervalo de confiança; HR = *hazard ratio* ou taxa de risco; RRI = revisão radiológica independente; SLP = sobrevida livre de progressão; SG = sobrevida global.
* SLP, Taxa de Resposta Objetiva e Duração da Resposta baseada na data de corte de dados de 30 de Março de 2012; SG é baseada na data de corte dos dados de 31 de Agosto de 2015.

a. Tempos da SLP mediana foram 4,2 meses (95% IC: 2,8, 5,7) para pemetrexede (HR = 0,59; valor-p = 0,0004 para crizotinibe em comparação com pemetrexede) e 2,6 meses (95% IC: 1,6; 4,0) para docetaxel (HR = 0,30; valor-p < 0,0001 para crizotinibe em comparação com docetaxel).
b. Com base na análise de riscos proporcionais de Cox estratificada.
c. Com base no teste log-rank estratificado (unilateral).
d. Atualização baseada na análise final da SG. A análise de SG não foi ajustada para potenciais efeitos de confusão do cross over.
e. TROs foram de 29% (95% IC: 21, 39) para pemetrexede (valor-p <0,0001 em comparação com crizotinibe) e 7% (95% IC: 2, 16) para docetaxel (valor-p <0,0001 em comparação com crizotinibe).
f. Com base no teste de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado (bilateral).
g. Estimativa utilizando o método Kaplan-Meier.

Figura 4. Curvas de Kaplan-Meier para Sobrevida Livre de Progressão (Baseada na RRI) por Braço de Tratamento no Estudo 1007 Randomizado de Fase 3 (Análise Populacional Completa) em Pacientes com CPNPC Avançado Positivo para ALK Tratados Previamente.



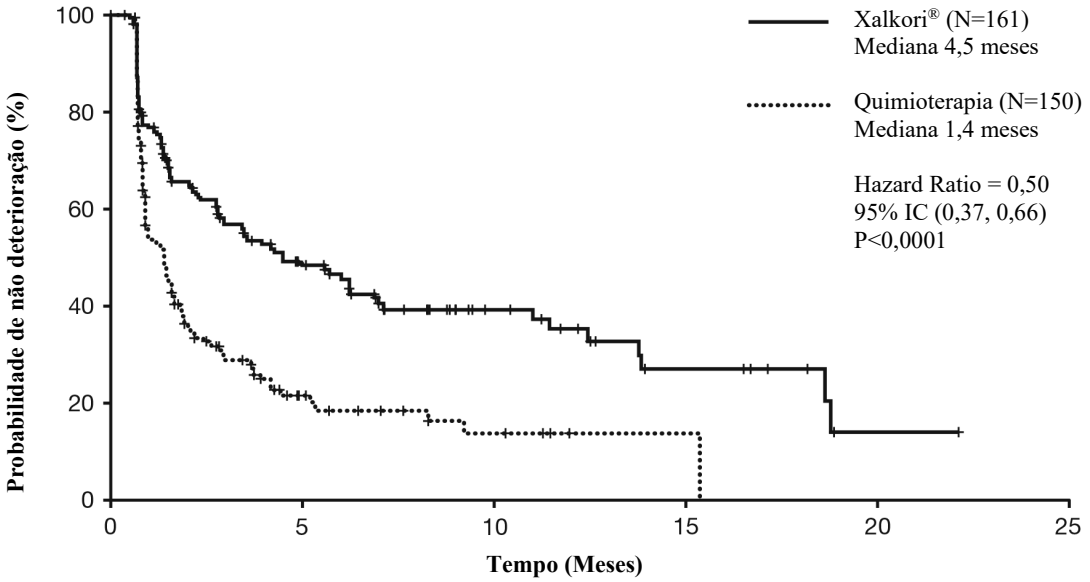
Os sintomas relatados pelo paciente e a qualidade de vida (QoL) global foram coletados usando o EORTC QLQ-C30 e seu módulo de câncer de pulmão (EORTC QLQ-LC13) no valor basal (Dia 1 do Ciclo 1) e no Dia 1 de cada ciclo de tratamento subsequente. Um total de 162 pacientes no braço crizotinibe e 151 pacientes no braço quimioterapia preencheram o EORTC QLQ-C30 e os questionários LC13 basais e pelo menos uma visita pós-basal.

O TTD foi pré-especificado como o tempo desde a randomização até a primeira ocorrência de um aumento de ≥10 pontos na escala basal, nos sintomas de dor (EORTC QLQ-LC13 dor no peito), tosse (EORTC QLQ-LC13 tosse) ou dispneia (EORTC QLQ-LC13 dispneia). O TTD mediano em dor no peito, dispneia ou tosse relatados pelo paciente, como um desfecho composto, foi de 4,5 meses (95% IC: 3,0 meses, 6,9 meses) no braço crizotinibe, comparado com 1,4 meses (95% IC: 1,0 mês, 1,6 meses) no braço quimioterapia. O tratamento com crizotinibe foi associado a um TTD significativamente maior nos sintomas de dor no peito, dispneia ou tosse, em comparação com a quimioterapia (taxa de risco 0,50; 95% IC: 0,37; 0,66; log-rank ajustado para Hochberg valor-p < 0,0001).

A mudança em relação às escalas basais foi considerada significativamente diferente entre os dois braços de tratamento, com uma melhoria significativamente maior observada na qualidade global de vida no braço crizotinibe, quando comparado com o braço quimioterapia (diferença total na mudança em relação às pontuações basais: 9,84, valor-p <0,0001).

Figura 5. Curvas de Kaplan-Meier do Tempo até a Deterioração da Dor (Torácica), Dispneia ou Tosse (Desfecho Composto) por Braço de Tratamento (Resultados Relatados pelo Paciente na

População Avaliável) em Pacientes com CPNPC Avançado Positivo para ALK Tratados Previamente.



Número em risco						
Xalkori®	161	54	20	8	1	0
Quimioterapia	150	15	5	1	0	

Estudos de braço único em CPNPC Avançado Positivo para ALK

O uso de crizotinibe como agente único no tratamento de CPNPC avançado positivo para ALK, com ou sem metástase cerebral, foi investigado em 2 estudos multicêntricos e multinacionais de braço único (Estudos 1001 e 1005). Os pacientes incluídos nesses estudos haviam recebido terapia sistêmica anterior, com exceção de 16 pacientes no Estudo 1001 e 3 pacientes no Estudo 1005, que não tiveram tratamento sistêmico anterior para doença avançada localmente ou metastática. O desfecho primário da eficácia em ambos os estudos foi o TRO de acordo com o RECIST. O desfecho secundário incluiu o Tempo até a Resposta Tumoral (TRT), DR, SLP e SG. Os pacientes receberam 250 mg de crizotinibe por via oral duas vezes por dia.

No Estudo 1001 (N = 119), as características demográficas foram 50% do sexo feminino; idade mediana de 51 anos; estado de desempenho no ECOG basal de 0 ou 1 (87%) ou 2 (12%), 62% caucasianos e 29% asiáticos; <1% fumantes atuais, 27% ex-fumantes e 72% nunca fumaram. As características da doença foram de 96% metastáticas, 98% histologia de adenocarcinoma e 13% com nenhuma terapia sistêmica prévia para a doença metastática.

No Estudo 1005 (N = 934), as características demográficas foram 57% do sexo feminino; idade mediana de 53 anos; estado de desempenho no ECOG basal de 0/1 (82%) ou 2/3 (18%), 52% caucasianos e 44% asiáticos; 4% fumantes atuais, 30% ex-fumantes e 66% nunca fumaram. As características da doença foram de 92% metastáticos, 94% histologia de adenocarcinoma.

No Estudo 1001, foi exigido que os pacientes com CPNPC avançado tivessem tumores positivos para ALK antes de entrarem no estudo clínico. O CPNPC positivo para ALK foi identificado usando uma série de ensaios de estudos clínicos locais. Cento e dezenove pacientes com CPNPC avançado positivo para ALK foram incluídos no Estudo 1001 no momento do corte de dados, para as análises de SLP e TRO. A duração mediana do tratamento foi de 32 semanas. Houve 2 respostas completas e 69 respostas parciais para um TRO de 61%. A DR mediana foi de 48 semanas. Cinquenta e cinco por cento das respostas tumorais objetivas foram alcançadas dentro das primeiras 8 semanas de tratamento. Os dados de SG do Estudo 1001 foram atualizados com base em 154 pacientes com CPNPC avançado positivo para ALK. A SG mediana no momento do corte de dados foi de 28,9 meses (95% IC: 21,1; 40,1).

No Estudo 1005, foi exigido que os pacientes com CPNPC avançado tivessem tumores positivos para ALK antes

de entrarem no estudo clínico. Para a maioria dos pacientes, CPNPC para ALK positivo foi identificado por FISH. Novecentos e trinta e quatro pacientes com CPNPC avançado positivo para ALK foram tratados com crizotinibe no Estudo em 1005 no momento do corte de dados para as análises de SLP e TRO. A duração mediana de tratamento para esses pacientes foi de 23 semanas. Os pacientes poderiam continuar o tratamento, conforme designado, além do tempo de progressão de doença definido por RECIST a critério do investigador, caso a avaliação do risco/benefício justificasse a continuação do tratamento. Setenta e sete dos 106 pacientes (73%) continuaram o tratamento com crizotinibe por pelo menos 3 semanas após a progressão objetiva de doença.

Setecentos e sessenta e cinco pacientes com CPNPC avançado positivo para ALK do Estudo 1005 estavam avaliáveis para resposta e foram identificados pelo mesmo ensaio FISH utilizado no Estudo 1007 randomizado Fase 3. Houve 8 respostas completas e 357 respostas parciais para um TRO de 48%. A DR mediana foi de 47 semanas. Oitenta e três por cento das respostas de tumor objetivas foram alcançadas dentro das primeiras 12 semanas de tratamento. Os dados de SG do Estudo 1005 foram atualizados com base em 905 pacientes com CPNPC avançado positivo para ALK identificados pelo mesmo ensaio FISH utilizado no Estudo 1007 randomizado de Fase 3. A SG mediana no momento do corte de dados foi de 21,5 meses (95% IC: 19,3, 23,6).

Dados de eficácia dos Estudos 1001 e 1005 são fornecidos na Tabela 3.

Tabela 3. Resultados de Eficácia de CPNPC Avançado Positivo para ALK dos Estudos 1001 e 1005

Parâmetro de eficácia	**Estudo 1001**	**Estudo 1005**
	N=119[a]	**N=765[a]**
TRO[b] [% (95% IC)]	61 (52, 70)	48 (44, 51)
TRT [mediana (faixa)] semanas	7,7 (4, 40)	6,1 (3, 49)
DR[b] [mediana (95% IC)] semanas	48,1 (36, não alcançado)	*47,3 (36, 54)*
SLP [mediana (95% IC)] meses	10,0 (8,2; 14,7)	7,8 (6,9; 9,5)[d]
	N=154[e]	**N=905[e]**
Número de mortes, n (%)	83 (54%)	504 (56%)
SG[c] [mediana (95% IC)] meses	28,9 (21,1, 40,1)	21,5 (19,3, 23,6)

Abreviações: N/n = número de pacientes; IC = intervalo de confiança: TRO = taxa de resposta objetiva; TRT = tempo até a resposta tumoral; DR = duração da resposta; SLP = sobrevida livre de progressão; SG = sobrevida global.
[a] Por datas de corte de dados 15 de setembro de 2010 (Estudo 1001) e 15 de fevereiro de 2012 (Estudo de 1005).
[b] Três pacientes não estavam avaliáveis para resposta no Estudo 1001 e 42 pacientes não estavam avaliáveis para resposta no Estudo 1005.
[c] Estimativa utilizando o método Kaplan-Meier.
[d] Dados de SLP do Estudo 1005 incluíram 807 pacientes na análise populacional de segurança que foram identificados pelo ensaio FISH (por data de corte de dados 15 fevereiro de 2012).
[e] Por data de corte de dados 30 de novembro de 2013.

CPNPC Avançado Positivo para ROS1 - Estudo 1001
O uso de crizotinibe como agente único no tratamento de CPNPC avançado positivo para ROS1, foi investigado no Estudo 1001 multicêntrico e multinacional de braço único. Um total de 53 pacientes com CPNPC avançado positivo para ROS1 foi incluído no estudo no momento do corte de dados, incluindo 46 pacientes previamente tratados com CPNPC avançado positivo para ROS1 e 7 pacientes que não tiveram tratamento sistêmico anterior. O desfecho primário da eficácia foi o TRO de acordo com o RECIST. O desfecho secundário incluiu o TRT, DR, SLP e SG. Os pacientes receberam 250 mg de crizotinibe por via oral duas vezes por dia.

As características demográficas foram 57% do sexo feminino; idade mediana de 55 anos; estado de desempenho no ECOG basal de 0 ou 1 (98%) ou 2 (2%), 57% caucasianos e 40% asiáticos; 25% ex-fumantes e 75% nunca fumaram. Como características da doença foram observados 94% dos casos em fase metastática, 96% de histologia de adenocarcinoma, e 13% com nenhuma terapia sistêmica prévia para a doença metastática.
No Estudo 1001, foi exigido que os pacientes com CPNPC avançado tivessem tumores positivos para ROS1 antes

de entrarem no estudo clínico. A maioria dos pacientes com CPNPC positivo para ROS1 foi identificada pelo método FISH. A duração mediana do tratamento foi de 22,4 meses (95% IC: 15,0, 35,9). Houve 6 respostas completas e 32 respostas parciais para um TRO de 72% (95% IC: 58%, 83%). A DR mediana foi de 24,7 meses (95% IC: 15,2,45,3). Cinquentapor cento das respostas tumorais objetivas foram alcançadas dentro das primeiras 8 semanas de tratamento. A SLP mediana no momento do corte de dados foi de 19,3 meses (95% IC: 15,2, 39,1). A SG mediana no momento do corte dos dados foi de 51,4 meses (95% IC: 29,3, não alcançado).

Dados de eficácia do Estudo 1001 de pacientes com CPNPC avançado positivo para ROS1 são fornecidos na Tabela 4.

Tabela 4. Resultados de Eficácia de CPNPC Avançado Positivo para ROS1 do Estudo 1001

Parâmetro de eficácia	Estudo 1001
	N=53[a]
TRO [% (95% IC)]	72 (58, 83)
TRT [mediana (faixa)] semanas	8 (4, 104)
DR[b] [mediana (95% IC)] meses	24,7 (15,2; 45,3)
SLP[b] [mediana (95% IC)] meses	19,3 (15,2; 39,1)
SG [mediana (95% IC)] meses	51,4 (29,3, NA)

Abreviações: N = número de pacientes; IC = intervalo de confiança: TRO = taxa de resposta objetiva; NA = não alcançado; TRT = tempo até a resposta tumoral; DR = duração da resposta; SG = sobrevida global; SLP = sobrevida livre de progressão.
SG é baseada em um acompanhamento médio de aproximadamente 63 meses.
[a] Por datas de corte de dados 30 de junho de 2018.
[b] Estimativa utilizando o método Kaplan-Meier.

Idosos (vide também item 8. Posologia e Modo de Usar e item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas)
Dos 171 pacientes CPNPC avançado positivos para ALK tratados com crizotinibe no Estudo 1014 randomizado Fase 3, 22 (13%) tinham 65 anos ou mais, e dos 109 pacientes positivos para ALK tratados com crizotinibe que foram cruzados para o braço quimioterapia, 26 (24%) tinham 65 anos ou mais. Dos 172 pacientes positivos para ALK tratados com crizotinibe no Estudo 1007 randomizado Fase 3, 27 (16%) tinham 65 anos ou mais. Dos 154 e 1063 pacientes CPNPC avançado positivos para ALK nos estudos de braço único 1001e 1005, 22 (14%) e 173 (16%) tinham 65 anos ou mais, respectivamente. Em pacientes CPNPC avançado positivos para ALK, a frequência de reações adversas foi geralmente semelhante para pacientes < 65 anos de idade e pacientes com ≥ 65 anos de idade, com a exceção de edema e constipação, que foram relatados com maior frequência no Estudo 1014 entre os pacientes tratados com crizotinibe com ≥ 65 anos de idade. Não foram observadas diferenças gerais na eficácia em comparação com pacientes mais jovens. Dos 53 pacientes CPNPC avançado positivo para ROS1 no Estudo 1001 de braço único, 15 (28%) tinham 65 anos ou mais.

CPNPC Avançado Positivo para ROS1 - Estudo OO12-01
O estudo OO12-01 consiste em um ensaio aberto e de braço único de fase II, projetado para avaliar a eficácia e a segurança do fármaco crizotinibe em pacientes da Ásia Oriental diagnosticados com CPNPC avançado/ metastático ROS1-positivo e ALK-negativo, no qual os pacientes foram medicados com Xalkori® 250 mg por via oral duas vezes ao dia. Os rearranjos no gene ROS1 foram determinados para inclusão no estudo com o uso do ensaio RT-PCR da empresa Amoy. O teste para ALK foi concluído localmente, tendo utilizado 1 dos 3 métodos permitidos pelo protocolo (FISH, IHC ou RT-PCR). A população estudada restringiu-se a indivíduos que não estavam sendo tratados ou que não haviam recebido mais de 3 regimes de tratamento sistêmico prévio para a doença em estágio avançado, bem como a pessoas que apresentavam um performance status (PS) ECOG de 0 ou 1 e àqueles aos quais o tratamento com crizotinibe no estudo era previsto por um período razoável de tempo. Pacientes com metástases cerebrais deveriam apresentar estabilidade neurológica. O parâmetro de avaliação primário foi ORR por AIR. As medidas secundárias de eficácia clínica incluíram DOR, tempo até resposta tumoral (TTR), taxa de controle de doença (DCR), PFS e OS. As avaliações do tumor (TC ou RNM) foram realizadas a cada 8 semanas (exames ósseos a cada 12 semanas, se necessário); Após 8 ciclos, as avaliações foram realizadas a cada 12 semanas.

Todos os pacientes eram asiáticos (100%). Os pacientes tinham uma idade média de 52 anos e a maioria era do sexo feminino (58%). A maioria dos pacientes apresentava menos de 65 anos de idade (84%) e não relatou histórico de tabagismo (72%). A maioria dos pacientes apresentava um performance status (PS) ECOG de 1 (73%) na entrada do estudo. A maioria dos pacientes apresentou classificação histológica de adenocarcinoma (98%) e doença metastática (95%) na avaliação inicial.

Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 5.

Tabela 5. Resultados de Eficácia* de CPNPC Avançado Positivo para ROS1 do Estudo OO12-12

Parâmetros de Eficácia	**AIR (N=127)**
Taxa de Resposta Objetiva (95% IC)	69,3% (60,5; 77,2)
Resposta completa, n	14
Resposta parcial, n	74
Duração da resposta	
Média, meses (95% IC)	NR (8,5; NR)
Tempo de Resposta do Tumor	
Média, semanas (faixa de variação)	1,9 (1,6; 7,5)
Sobrevida Livre de Progressão	
Média, meses (95% IC)	13,4 (10,3; NR)

AIR = avaliação independente de radiologia; IC = intervalo de confiança; NE = não efetuado; NA = não alcançado.

**Conforme avaliado pela versão 1.1 do critério RECIST.*

Referências

- Solomon BJ, Mok T, Kim DW et al. First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2014; 371:2167-77.
- Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K et al. Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2013; 368: 2385-94.
- Crinò L, Kim D-W, Riely GJ et al. Initial phase II results with crizotinib in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): PROFILE 1005. *J. Clin. Oncol.*, Vol 29, No 15_suppl (May 20 Supplement), 2011: 7514.
- Kim D-W, Ahn M-J, Shi Y, et al. Results of a global phase II study with crizotinib in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2012; 30: Suppl. abstract.
- Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-celllung cancer: updated results from a phase1 study. *Lancet Oncol* 2012; 13: 1011-9.
- Shaw AT, et al. Crizotinib in ROS1-Rearranged Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2014;371:1963–71.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O crizotinibe é uma molécula pequena, inibidor seletivo do receptor de tirosina quinase (RTK) ALK e suas variáveis oncogênicas (por exemplo, eventos de fusão ALK e mutações ALK selecionadas). O crizotinibe é também um inibidor do Receptor de Fator de Crescimento de Hepatócito (HGFR, c-Met) RTK, ROS1 (c-ros), e RTKs RON (Recepteur d'Origine Nantais). O crizotinibe demonstrou uma inibição dependente de concentração de atividade de quinase de ALK, ROS1 e c-Met em ensaios bioquímicos e fosforilação inibida e fenótipos dependentes de quinase modulados em ensaios baseados em célula. O crizotinibe demonstrou uma potente e seletiva atividade inibitória do crescimento e apoptose induzida em linhas de células tumorais que apresentam eventos de fusão ALK (incluindo o microtúbulo equinodermo associado à proteína *like* 4 [EML4]-ALK e nucleofosmina [NPM]-ALK), eventos de fusão ROS1, ou exibindo amplificação de *ALK* ou gene locus *MET*. O crizotinibe demonstrou eficácia antitumor, incluindo atividade antitumoral citorredutora acentuada, em ratos portadores de xenoenxertos de tumores que expressavam proteínas de fusão ALK. A eficácia antitumoral do crizotinibe foi dependente da dose e correlacionada com a inibição farmacodinâmica da fosforilação de proteínas

de fusão ALK (incluindo proteína *like* 4 associada ao microtúbulo equinodermico (EML4)-ALK e nucleofosmina (NPM)-ALK) em tumores *in vivo*. O crizotinibe também demonstrou atividade antitumoral marcada em estudos realizados em ratos, com xenoenxerto em que os tumores foram gerados utilizando um painel de linhas celulares de NIH 3T3 manipuladas para expressar fusões chave de ROS1 identificadas em tumores humanos. A eficácia antitumoral de crizotinibe foi dependente da dose e demonstrou uma correlação com a inibição da fosforilação de ROS1 *in vivo*.

Propriedades Farmacocinéticas
Absorção
Após a administração oral de uma única dose em jejum, o crizotinibe é absorvido com tempo mediano para atingir concentrações de pico em 4 a 6 horas. Após 250 mg de crizotinibe duas vezes ao dia, o estado de equilíbrio foi atingido dentro de 15 dias e permaneceu estável com uma proporção de acumulação mediana de 4,8. A biodisponibilidade absoluta do crizotinibe demonstrou ser de 43% (faixa: 32% a 66%) seguindo a administração de uma única dose oral de 250 mg.
Uma alimentação rica em gordura reduziu área sob a curva de concentração plasmática em função do tempo desde o tempo zero até ao infinito (AUC_{inf}) e concentração plasmática máxima observada ($C_{máx}$) do crizotinibe em aproximadamente 14% quando fornecida uma única dose de 250 mg a voluntários saudáveis. O crizotinibe pode ser administrado com ou sem alimento (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

Distribuição
O volume médio geométrico de distribuição (Vss) do crizotinibe foi 1772 L após a administração de uma dose intravenosa de 50 mg, indicando distribuição extensiva nos tecidos a partir do plasma.
A ligação do crizotinibe às proteínas do plasma humano *in vitro* é de 91% e independe da concentração do medicamento. Estudos *in vitro* sugeriram que o crizotinibe é um substrato para glicoproteína-P (GpP). A proporção de concentração plasma para sangue é de aproximadamente 1.

Metabolismo
Estudos *in vitro* demonstraram que CYP3A4/5 foram as enzimas principais envolvidas na depuração metabólica do crizotinibe. As principais vias metabólicas em seres humanos foram oxidação do anel piperidina a lactama do crizotinibe e *O*-desalquilação com subsequente conjugação Fase 2 dos metabólitos da *O*-desalquilação.
Estudos *in vitro* nos microssomos do fígado humano demonstraram que o crizotinibe é um inibidor de CYP2B6 e CYP3A dependente de tempo.

Eliminação
Após doses únicas de crizotinibe, a meia-vida terminal aparente do plasma do crizotinibe foi de 42 horas nos pacientes.
Seguindo a administração de uma única dose de crizotinibe radiomarcada de 250 mg em indivíduos saudáveis, 63% e 22% da dose administrada foi recuperada nas fezes e urina, respectivamente. O crizotinibe inalterado representou aproximadamente 53% e 2,3% da dose administrada nas fezes e urina, respectivamente.
A depuração média aparente (CL/F) do crizotinibe foi inferior no estado de equilíbrio (60 L/h) após 250 mg duas vezes ao dia do que após uma única dose via oral de 250 mg (100 L/h), o que provavelmente foi devido a autoinibição de CYP3A pelo crizotinibe após dosagem múltipla.

Interações medicamentosas
Coadministração de crizotinibe e substratos CYP3A
O crizotinibe foi identificado como um inibidor de CYP3A tanto *in vitro* como *in vivo*. Após 28 dias de crizotinibe 250 mg tomado duas vezes ao dia por pacientes com câncer, a AUC_{inf} de midazolam oral foi de 3,7 vezes (90% IC: 2,63-5,07) em comparação àquela vista quando o midazolam foi administrado sozinho, sugerindo que o crizotinibe é um inibidor moderado de CYP3A (vide item 6. Interações Medicamentosas).

Coadministração de crizotinibe e inibidores de CYP3A
A coadministração de crizotinibe (250 mg uma vez por dia) com itraconazol (200 mg uma vez ao dia), um forte inibidor de CYP3A, resultou em aumento de 57% e 33% na área de estado de equilíbrio estável de crizotinibe sob a curva de concentração plasmática em função do tempo zero até a hora da próxima dose (tau) , o intervalo de

dosagem (AUC_{tau}) e C_{max}, respectivamente, em comparação com quando o crizotinibe foi administrado sozinho (vide item 6. Interações Medicamentosas).

Coadministração de crizotinibe e indutores de CYP3A
A coadministração de crizotinibe (250 mg duas vezes ao dia) com rifampina (600 mg uma vez ao dia), um forte indutor de CYP3A, resultou em 84% e 79% de diminuição na AUC_{tau} e $C_{máx}$ do crizotinibe no estado de equilíbrio, respectivamente, comparado a quando o crizotinibe foi tomado sozinho (vide item 6. Interações Medicamentosas).

Coadministração de crizotinibe e agentes que aumentam o pH Gástrico
A solubilidade aquosa do crizotinibe é dependente do pH, com pH baixo (ácido) resultando em maior solubilidade. A administração de uma única dose de 250 mg de crizotinibe após tratamento com 40 mg de esomeprazol uma vez ao dia durante 5 dias resultou em aproximadamente 10% da diminuição da exposição total de crizotinibe (AUC_{inf}) e nenhuma mudança na exposição em pico ($C_{máx}$); a extensão da mudança da exposição total não foi clinicamente significativa. Portanto, o ajuste da dose inicial não é necessário quando o crizotinibe é coadministrado com agentes que aumentam o pH gástrico (como inibidores de bomba de prótons, bloqueadores de H_2, ou antiácidos).

Coadministração com outros substratos de CYP
Estudos *in vitro* indicaram que é improvável a ocorrência de interações clínicas medicamento-medicamento como resultado da inibição mediada por crizotinibe do metabolismo de medicamentos que são substratos para CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP2D6.
O crizotinibe é um inibidor de CYP2B6 *in vitro*. Contudo, o crizotinibe pode ter potencial para aumentar as concentrações plasmáticas de medicamentos coadministrados que são predominantemente metabolizados por CYP2B6. Estudos *in vitro* em hepatócitos humanos indicaram que é improvável a ocorrência de interações clínicas medicamento-medicamento como resultado da indução mediada por crizotinibe do metabolismo de medicamentos que são substratos para CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP3A.

Coadministração com substratos UGT
Estudos *in vitro* indicaram que é improvável a ocorrência de interações clínicas medicamento-medicamento como resultado da inibição mediada por crizotinibe do metabolismo de medicamentos que são substratos para uridina difosfato glucuronosiltransferase (UGT)1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 ou UGT2B7.

Coadministração com medicamentos que são substratos de transportadores
O crizotinibe é um inibidor da glicoproteína-P (GpP) *in vitro*. Contudo, o crizotinibe pode ter o potencial para aumentar as concentrações plasmáticas de medicamentos coadministrados que são substratos de GpP.
O crizotinibe é um inibidor de OCT1 e OCT2 *in vitro*. Portanto, o crizotinibe pode ter o potencial de aumentar as concentrações plasmáticas de medicamentos coadministrados que são substratos de OCT1 ou OCT2.
In vitro, o crizotinibe não inibiu as proteínas de transporte de captação hepática em humanos polipeptídeo transportador de ânion orgânico (OATP)1B1 ou OATP1B3, ou as proteínas de transporte de captação renal transportador de ânions orgânicos (OAT)1 ou OAT3 em concentrações clinicamente relevantes. Contudo, as interações clínicas medicamento-medicamento são improváveis de ocorrer como resultado da inibição mediada por crizotinibe da captação hepática ou renal de medicamentos que são substratos para estes transportadores.

Efeito em Outras Proteínas de Transporte
In vitro, o crizotinibe não é um inibidor de BSEP (bomba de exportação do sal da bile) em concentrações clinicamente relevantes.

Farmacocinética em Grupos Especiais de Pacientes
Insuficiência Hepática: como o crizotinibe é extensivamente metabolizado no fígado, é provável que a insuficiência hepática aumente as concentrações plasmáticas de crizotinibe. Contudo, o crizotinibe não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática. Estudos clínicos que foram realizados excluíram pacientes com ALT ou AST > 2,5 x LSN ou, se devido à malignidade subjacente, > 5,0 x LSN ou com bilirrubina total > 1,5 x LSN (vide item 8. Posologia e Modo de Usar - Tabela 7. Modificação da dose de Xalkori® - Toxidades não-hematológicas e, vide item 5. Advertências e Precauções). A análise farmacocinética da população, usando os

dados desses estudos, indicou que os níveis basais de bilirrubina total ou AST não tiveram um efeito clinicamente significativo na farmacocinética do crizotinibe.

Insuficiência Renal: Pacientes com insuficiência renal leve ($60 \leq CL_{cr} < 90$ mL/min) e moderada ($30 \leq CL_{cr} < 60$ mL/min) foram incluídos nos Estudos 1001 e 1005 de braço único. O efeito da função renal, medida pelo *clearance* basal de crizotinibe (CL_{cr}) observado em concentrações mínimas no estado equilíbrio ($C_{trough, ss}$) foi avaliado. No Estudo 1001, as médias geométricas ajustadas de $C_{trough, ss}$ no plasma de pacientes com insuficiência renal leve (N=35) e moderada (N=8) foram mais altas 5,1% e 11%, respectivamente, do que em pacientes com funções renais normais. No Estudo 1005, as médias geométricas ajustadas $C_{trough, ss}$ de crizotinibe em grupos com insuficiência renal leve (N=191) e moderada (N=65) foram mais altas 9,1% e 15%, respectivamente, que em pacientes com funções renais normais. Além disso, a análise da farmacocinética populacional dos Estudos 1001, 1005 e 1007 indicou que o CLcr não teve um efeito clinicamente significativo na farmacocinética do crizotinibe. Devido aos pequenos aumentos na exposição de crizotinibe (5%-15%), nenhum ajuste de dose inicial é recomendado a pacientes com insuficiência renal leve ou moderada. Após uma dose única de 250 mg em indivíduos com insuficiência renal grave ($CL_{cr} < 30$ mL/min) não necessitando de diálise peritoneal ou hemodiálise, o AUC_{inf} e o $C_{máx}$ do crizotinibe aumentaram em 79% e 34%, respectivamente, em comparação com aqueles com função renal normal. Recomenda-se um ajuste da dose de crizotinibe, ao administrá-lo em pacientes com insuficiência renal grave não submetidos à diálise peritoneal ou hemodiálise (vide item 8. Posologia e Modo de Usar - Modificação da dose e item 5. Advertências e Precauções).

Idade: Com base na análise da farmacocinética populacional dos Estudos 1001, 1005 e 1007, a idade não possui nenhum efeito na farmacocinética do crizotinibe (vide item 8. Posologia e Modo de usar - Modificações da dose e item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacodinâmicas).

Peso corporal e gênero: Com base na análise da farmacocinética populacional dos Estudos 1001, 1005 e 1007, não houve efeito clinicamente significativo do peso corporal ou gênero na farmacocinética do crizotinibe.

Etnia: Com base na análise da farmacocinética populacional dos Estudos 1001, 1005 e 1007, a área sob curva da concentração plasmática em função do tempo no estado de equilíbrio estável (AUC_{ss}) (95% IC) prevista foi 23%-37% mais alto em pacientes asiáticos (n=523) do que em pacientes não asiáticos (n=691).

Eletrofisiologia cardíaca
O potencial de prolongamento do intervalo QT de crizotinibe foi avaliado em pacientes positivos tanto para ALK quanto para ROS1 que receberam 250 mg de crizotinibe duas vezes ao dia. Eletrocardiogramas (ECG) triplicados em série foram coletados após uma única dose e em estado de equilíbrio para avaliar o efeito do crizotinibe nos intervalos QT. Trinta e quatro dos 1619 pacientes (2,1%) com pelo menos 1 avaliação de ECG pós momento basal apresentaram QTcF (QT corrigido pelo método Fridericia) ≥ 500 msec e 79 de 1585 pacientes (5,0%) com uma avaliação no momento basal e pelo menos 1 avaliação de ECG pós momento basal tiveram um aumento de QTcF da linha de base ≥60 msec por avaliação lida por máquina automatizada de ECG. (vide item 5. Advertências e Precauções).
Um subestudo de ECG, utilizando medições manuais cegas de ECG, foi realizado em 52 pacientes com CPNPC positivo para ALK que receberam crizotinibe 250 mg duas vezes por dia.
Análise da tendência central indicou que um efeito QTc ≥20 ms pode ser excluído. Análise farmacocinética/farmacodinâmica sugeriu uma relação entre a concentração plasmática de crizotinibe e QTc. Além disso, a diminuição da frequência cardíaca foi considerada associada ao aumento nas concentrações plasmáticas de crizotinibe (vide item 5. Advertências e Precauções).

Dados de Segurança Pré-clínicos
Genotoxicidade
O crizotinibe não foi mutagênico *in vitro* no ensaio de mutação bacteriana reversa (Ames). O crizotinibe foi aneugênico em um ensaio de micronúcleo *in vitro* em células Ovarianas de Hamsters Chineses e em ensaio de aberração cromossômica de linfócito humano *in vitro*. Pequenos aumentos de aberrações cromossômicas estruturais em concentrações citotóxicas foram vistos nos linfócitos humanos. Na medula óssea de rato *in vivo*, aumentos no micronúcleo foram apenas vistos em doses significativamente excedentes à exposição humana

esperada. Aumentos no micronúcleo foram observados nos ratos a 250 mg/kg/dia (aproximadamente 4 vezes a AUC na dose recomendada para humanos).

Carcinogenicidade
Estudos de carcinogenicidade com crizotinibe não foram realizados.

Fertilidade
Estudos não específicos com crizotinibe foram realizados em animais para avaliar o efeito na fertilidade; contudo, o crizotinibe é considerado como tendo o potencial de prejudicar a função reprodutora e a fertilidade em humanos baseado em descobertas nos estudos de toxidade de dose repetida no rato. Descobertas observadas no trato reprodutivo masculino incluiu a degeneração de espermatócitos no paquíteno testicular em ratos que receberam ≥ 50 mg/kg/dia durante 28 dias (aproximadamente equivalente à exposição clínica humana baseada em AUC). Descobertas observadas no trato reprodutivo feminino incluiu a necrose unicelular dos folículos ovarianos de uma rata que recebeu 500 mg/kg/dia durante 3 dias.

4. CONTRAINDICAÇÕES
O uso de Xalkori® é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao crizotinibe ou a qualquer um dos excipientes.

O uso de Xalkori® é contraindicado em pacientes com insuficiência hepática grave.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.
Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hepatotoxicidade
A hepatotoxicidade induzida por fármacos com desfecho fatal ocorreu em 0,1% dos 1722 pacientes tratados com crizotinibe em ensaios clínicos. Elevações simultâneas de ALT e/ou AST ≥ 3 x LSN e bilirrubina total ≥ 2 x LSN sem elevações significativas na fosfatase alcalina (< 2 x LSN) foram observadas em menos de 1% dos pacientes tratados com crizotinibe. Foram observadas elevações significativas até o Grau 3 ou 4 de ALT ou AST em 187 (11%) e 95 (6%) dos pacientes, respectivamente. Dezessete (1%) pacientes precisaram descontinuar permanente o tratamento devido às transaminases elevadas, sugerindo que esses eventos foram geralmente controláveis pelas modificações na dosagem, conforme definido na Tabela 7 (vide Seção 8. Posologia e Modo de Usar). Elevações de transaminase geralmente ocorreram dentro dos primeiros 2 meses de tratamento. Os testes das funções do fígado incluindo ALT, AST e bilirrubina total devem ser monitorados a cada 2 semanas durante os primeiros 2 meses de tratamento e, a partir de então, uma vez por mês e conforme clinicamente indicado, com testes de repetição mais frequentes para elevações de Graus 2, 3 ou 4. Para pacientes que desenvolvem elevações de transaminase, vide item 8. Posologia e Modo de Usar - Modificação da Dose.

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática.

Doença Pulmonar Intersticial (Pneumonite)
O crizotinibe foi associado à doença pulmonar intersticial (DPI)/pneumonite grave, com risco de vida ou fatal nos ensaios clínicos com uma frequência de 26 (2%) dos 1722 pacientes tratados com crizotinibe. Esses casos geralmente ocorreram dentro de 3 meses após o início do tratamento. Os pacientes devem ser monitorados para sintomas pulmonares indicativos de DPI/pneumonite. Outras causas potenciais de DPI/pneumonite devem ser excluídas. O crizotinibe deve ser permanentemente descontinuado em pacientes diagnosticados com DPI/pneumonite relacionada ao tratamento (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

Prolongamento do intervalo QT

O prolongamento de QTc sem arritmia concomitante foi observado na leitura por máquina automatizada. O crizotinibe deve ser administrado com precaução em pacientes que tenham histórico ou pré-disposição para prolongamento QTc ou em pacientes que estejam tomando medicamentos que são conhecidos por prolongar o intervalo QT. Ao usar o crizotinibe nestes pacientes, deve ser considerado o monitoramento periódico com eletrocardiograma e eletrólitos. Para pacientes que desenvolvem prolongamento de QTc, vide Item 8. Posologia e Modo de Usar - Modificação da dose e vide item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas.

Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo "Torsades de Pointes", que é potencialmente fatal (morte súbita).

Bradicardia
Bradicardia foi relatada em estudos clínicos e foi geralmente assintomática. O efeito completo do crizotinibe na frequência cardíaca pode não se desenvolver até várias semanas após o início do tratamento. Evite o uso de crizotinibe em combinação com outros agentes bradicárdicos (por exemplo, betabloqueadores, bloqueadores do canal de cálcio não di-hidropiridinas, como verapamil e diltiazem, clonidina, digoxina) na medida do possível, devido ao risco aumentado de bradicardia sintomática (síncope, tonturas, hipotensão). É recomendada a monitorização mensal da frequência cardíaca e da pressão arterial. A modificação da dose não é necessária nos casos de bradicardia assintomática. Em casos de bradicardia sintomática, o crizotinibe deve ser mantido e o uso de medicações concomitantes deve ser reavaliado. Para o gerenciamento dos pacientes que desenvolvem bradicardia sintomática, vide item 8. Posologia e Modo de Usar - Modificação da dose e vide item 9. Reações Adversas.

Insuficiência Renal
Se os pacientes tiverem insuficiência renal grave que não necessite de diálise peritoneal ou hemodiálise, a dose de crizotinibe deve ser ajustada (vide item 8. Posologia e Modo de Usar e vide item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas).

Efeitos renais
O aumento da creatinina no sangue e a diminuição da depuração da creatinina foram observados em pacientes durante a condução de estudos clínicos com crizotinibe. Foram relatados casos de insuficiência renal e insuficiência renal aguda em pacientes tratados com crizotinibe durante os ensaios clínicos e pós-comercialização. Foram também observados casos com desfecho fatal, casos de hemodiálise e casos de hipercalemia de grau 4. Recomenda-se o monitoramento da função renal dos pacientes na avaliação inicial e durante a terapia com crizotinibe, mantendo especial atenção àqueles que apresentam fatores de risco ou histórico prévio de insuficiência renal. Vide item 9. Reações Adversas.

Efeitos Visuais
Distúrbio visual ocorreu em pacientes em estudos clínicos com crizotinibe. Avaliação oftalmológica (por exemplo, exames de acuidade visual, fundo de olho e lâmpada de fenda) deve ser considerada se o distúrbio visual persistir ou piorar em gravidade (vide item 9. Reações Adversas).

Neutropenia e Leucopenia
Em estudos clínicos em pacientes com crizotinibe e CPNPC positivo para ALK, neutropenia de Graus 3 ou 4 foi muito frequentemente (12%) relatada. Leucopenia de Grau 3 ou 4 foi comumente (3%) relatada. Menos de 1% dos pacientes tiveram neutropenia febril em estudos clínicos com crizotinibe. Hemograma completo incluindo contagem diferencial de glóbulos brancos devem ser monitorados como clinicamente indicado, com repetição do teste mais frequentemente se anormalidades de Grau 3 ou 4 forem observadas, ou se ocorrer febre ou infecção (ver ponto 8. Posologia e Modo de Usar).

Perfuração Gastrointestinal
Em estudos clínicos com crizotinibe, foram relatados eventos de perfurações gastrointestinais. Houve relatos de casos fatais de perfuração gastrointestinal durante a utilização pós-comercialização de Xalkori® (vide item 9. Reações Adversas). O crizotinibe deve ser usado com cautela em pacientes com risco de perfuração gastrointestinal (por exemplo, histórico de diverticulite, metástases para o trato gastrointestinal, uso concomitante de

medicamentos com um risco reconhecido de perfuração gastrointestinal). O crizotinibe deve ser descontinuado em pacientes que desenvolvam perfuração gastrointestinal. Os pacientes devem ser informados sobre os primeiros sinais de perfurações gastrointestinais e ser aconselhados a consultar um médico rapidamente em caso de ocorrência.

Insuficiência Cardíaca
Em estudos clínicos com crizotinibe e durante o período pós-comercialização, foram relatadas reações adversas graves, com risco de vida ou fatais de insuficiência cardíaca (vide item 9. Reações Adversas).
Pacientes com ou sem distúrbios cardíacos preexistentes recebendo crizotinibe devem ser monitorados para os sinais e sintomas de insuficiência cardíaca (dispneia, edema, ganho rápido de peso decorrente de retenção de líquidos). Interrupção da dose, redução da dose ou descontinuação devem ser consideradas quando apropriadas se tais sintomas forem observados.

Fertilidade
Com base em descobertas de segurança não-clínicas, a fertilidade masculina e feminina pode ser comprometida pelo tratamento com crizotinibe (vide item 3. Características Farmacológicas - Dados de Segurança Pré-clínicos).

Gravidez
O crizotinibe pode causar dano fetal quando administrado a uma mulher grávida. O crizotinibe não mostrou ser teratogênico em ratas ou coelhas grávidas. O peso corporal fetal reduzido foi considerado um efeito adverso em ratos e coelhos a 200 e 60 mg/kg/dia, respectivamente (aproximadamente equivalente à exposição clínica humana com base na área sob a curva de concentração plasmática em função do tempo (AUC)).
Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas usando crizotinibe. Mulheres em potencial idade fértil devem ser aconselhadas a evitar a gravidez durante o uso de crizotinibe. Mulheres em potencial idade fértil que estejam recebendo esse medicamento, ou os parceiros de mulheres em potencial idade fértil que estejam recebendo esse medicamento, devem utilizar métodos contraceptivos adequados durante o tratamento e, por pelo menos 90 dias após a conclusão do tratamento.
Pacientes mulheres que estejam tomando crizotinibe durante a gravidez ou que engravidaram durante o uso de crizotinibe, devem ser informadas do perigo potencial para um feto. Pacientes homens que estejam tomando crizotinibe devem também ser informados do perigo potencial para um feto se suas parceiras estiverem ou ficarem grávidas.

Xalkori® é um medicamento classificado na categoria D de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. A paciente deve informar imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Lactação
Não se sabe se o crizotinibe e os seus metabólitos são excretados no leite humano. Como muitos medicamentos são excretados no leite humano, e devido ao potencial para reações adversas graves em lactentes pela exposição ao crizotinibe, uma decisão deve ser tomada quanto a descontinuar a amamentação ou descontinuar o medicamento, levando-se em conta a importância do medicamento para a mãe.

Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas
Não foi realizado nenhum estudo sobre o efeito de crizotinibe na habilidade para dirigir e operar máquinas. Contudo, deve ser exercida precaução ao dirigir ou operar maquinários por pacientes que sentirem distúrbio visual, tontura ou fadiga enquanto estiverem tomando crizotinibe (vide item 9. Reações Adversas).

Atenção, portadores de Doença Celíaca ou Síndrome Celíaca: Contém glúten.

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho e óxido de ferro preto.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
O crizotinibe é um substrato de CYP3A4/5 e também um inibidor moderado de CYP3A. Estudos *in vitro* nos microssomos de fígado humano demonstraram que o crizotinibe é um inibidor de CYP3A tempo-dependente.

Agentes que podem aumentar as concentrações plasmáticas de crizotinibe
A coadministração de crizotinibe com inibidores fortes de CYP3A pode aumentar as concentrações plasmáticas de crizotinibe (vide item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas). O uso concomitante de inibidores fortes de CYP3A, incluindo, mas não limitado a atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, cetoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina e voriconazol, deve ser evitado. Toranja (grapefruit) ou suco de toranja podem também aumentar as concentrações plasmáticas de crizotinibe e devem ser evitados.

Agentes que podem diminuir as concentrações plasmáticas de crizotinibe
A coadministração de crizotinibe com indutores fortes de CYP3A pode diminuir as concentrações plasmáticas de crizotinibe (vide item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas). O uso concomitante de indutores fortes de CYP3A, incluindo, mas não limitado a carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampicina e erva de São João deve ser evitado.

Agentes nos quais as concentrações plasmáticas podem ser alteradas por crizotinibe
O crizotinibe foi identificado como um inibidor de CYP3A tanto *in vitro* como *in vivo* (vide item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas). Deve ser exercida precaução ao administrar o crizotinibe em combinação com medicamentos que são predominantemente metabolizados pela CYP3A, particularmente aqueles substratos de CYP3A que têm índices terapêuticos estreitos, incluindo, mas não limitado a alfentanila, ciclosporina, fentanila, quinidina, sirolimo e tacrolimo.
Deve-se evitar a coadministração de crizotinibe com substratos de CYP3A que têm índices terapêuticos estreitos e são associados com arritmias com risco de morte, incluindo, mas não se limitando a diidroergotamina, ergotamina e pimozida.
Os substratos de CYP3A astemizol, cisaprida e terfenadina devem ser evitados, por terem índices terapêuticos estreitos e terem sido associados com arritmias com risco de morte.

Coadministração com agentes bradicardizantes
Bradicardia foi relatada em estudos clínicos e foi geralmente assintomática. O efeito completo de crizotinibe sobre a frequência de pulso pode não se desenvolver até várias semanas após o início do tratamento. Evitar o uso de crizotinibe em combinação com outros agentes bradicardizantes (por exemplo, beta-bloqueadores, bloqueadores do canal de cálcio não-diidropiridona tais como verapamil e diltiazem, clonidina, digoxina) na medida do possível, devido ao risco aumentado de bradicardia sintomática (síncope, tonturas, hipotensão). É recomendado monitorar a frequência de pulso e pressão arterial mensalmente. A modificação da dose não é necessária nos casos de bradicardia assintomática. Em casos de bradicardia sintomática, crizotinibe deve ser mantido e o uso de medicação concomitante deve ser reavaliado.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Xalkori® deve ser armazenado em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C) e pode ser utilizado por 36 meses a partir da data de fabricação.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido.
Guarde-o em sua embalagem original.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.
Características físicas e organolépticas:
Xalkori® 200 mg: cápsula de gelatina dura tamanho 1, branco opaco/rosa opaco, contendo um pó branco a amarelo pálido. Impressão (logotipo): Corpo: CRZ 200, Tampa: Pfizer; Cor da tinta: preta
Xalkori® 250 mg: cápsula de gelatina dura tamanho 0, rosa opaco/rosa opaco, contendo um pó branco a amarelo pálido. Impressão (logotipo): Corpo: CRZ 250, Tampa: Pfizer; Cor da tinta: preta.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Teste ALK e ROS1

A detecção tanto de CPNPC positivo para ALK ou positivo para ROS1 é necessária para seleção de pacientes para tratamento com Xalkori® porque estes são os únicos pacientes para os quais os benefícios foram comprovados.
A avaliação tanto do CPNPC positivo para ALK quanto do CPNPC positivo para ROS1 deve ser realizada por laboratórios com proficiência comprovada na tecnologia específica que está sendo utilizada. Execução inadequada do ensaio, falhas técnicas ou erros do operador durante a execução do teste podem levar a resultados inválidos.

Dosagem Recomendada
A posologia recomendada de Xalkori® é de 250 mg por via oral duas vezes ao dia. Continuar o tratamento com Xalkori® até a progressão da doença ou até que ocorra a toxicidade inaceitável. Xalkori® pode ser tomado com ou sem alimento (vide item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas). As cápsulas devem ser engolidas inteiras. Se uma dose de Xalkori® for esquecida, ela deve ser tomada tão logo o paciente se lembre, a não ser que falte menos de 6 horas até a próxima dose, sendo que neste caso o paciente não deve tomar a dose esquecida. O paciente não deve tomar 2 doses (cápsulas) ao mesmo tempo para compensar uma dose esquecida.

Modificação da Dose
Interrupção e/ou redução da dose pode ser necessária com base na segurança e tolerabilidade individual. Caso a redução seja necessária para pacientes tratados oralmente com Xalkori® (crizotinibe) 250 mg duas vezes ao dia, então a dose de Xalkori® deve ser reduzida conforme abaixo:

- Primeira redução de dose: Xalkori® 200 mg tomado por via oral duas vezes ao dia.
- Segunda redução de dose: Xalkori® 250 mg tomado por via oral uma vez ao dia.
- Descontinuação permanente se não for possível tolerar Xalkori® 250 mg tomado por via oral uma vez ao dia.

As diretrizes para redução de dose para toxicidades hematológicas e não-hematológicas são descritas nas Tabela 6 e na Tabela 7. Para pacientes tratados com uma dose mais baixa do que 250 mg de crizotinibe duas vezes ao dia, utilize as recomendações da Tabela 6 e Tabela 7.

Tabela 6. Modificação da dose de Xalkori® - Toxicidades Hematológicas[a]

Grau CTCAE[b]	Dosagem de Xalkori®
Grau 3	Parar o tratamento até ocorrer a recuperação para Grau ≤ 2, e em seguida retomar o mesmo esquema da dose.
Grau 4	Parar o tratamento até ocorrer a recuperação para Grau ≤ 2, e em seguida retomar a próxima dose mais baixa[c,d].

[a] Exceto linfopenia (a menos que associado com eventos clínicos, por exemplo, infecções oportunistas).
[b] Critério de Terminologia Comum do Instituto Nacional do Câncer (NCI) para Eventos Adversos.
[c] Em caso de recorrência, parar o tratamento até ocorrer a recuperação para Grau ≤ 2, em seguida retomar
[d] Para pacientes tratados com 250 mg uma vez ao dia ou cuja dose foi reduzida para 250 mg uma vez ao dia, descontinuar durante a avaliação.

Tabela 7. Modificação da dose de Xalkori® - Toxicidades não Hematológicas

Grau CTCAE[a]	Dosagem de Xalkori®
Elevação de alanina aminotransferase (ALT) ou aspartato aminotransferase (AST) de grau 3 ou 4 com bilirrubina total Grau ≤1	Parar o tratamento até ocorrer a recuperação para Grau ≤1 ou basal, em seguida retomar a próxima dose mais baixa[b,c]
Elevação AST ou ALT de Grau 2, 3 ou 4 com elevação total de bilirrubina de Grau 2, 3 ou 4 concorrente (na ausência de colestase ou hemólise)	Descontinuar permanentemente
Qualquer Grau de doença pulmonar intersticial/pneumonite[d]	Descontinuar permanentemente
Prolongamento QTc Grau 3	Parar o tratamento até ocorrer a recuperação para Grau ≤1, em seguida retomar a próxima dose mais baixa[b,c]
Prolongamento QTc Grau 4	Descontinuar permanentemente
Bradicardia[e] Grau 2, 3 (sintomática, pode ser grave e clinicamente significativa, intervenção médica indicada)	Parar o tratamento até ocorrer a recuperação para Grau ≤ 1 ou frequência cardíaca de 60 bpm ou acima. Avaliar medicações concomitantes sabidamente causadoras potenciais de bradicardia, bem como medicamentos anti-hipertensivos. Se tal medicação concomitante for identificada e descontinuada ou, se a sua dose for ajustada, retomar a dose prévia de crizotinibe após a recuperação para Grau ≤ 1 ou frequência cardíaca de 60 bpm ou acima. Se nenhuma medicação concomitante suspeita for identificada, ou se a medicação concomitante não for descontinuada ou a sua dose não for modificada, retomar crizotinibe com dose reduzida após a recuperação para Grau ≤ 1 ou frequência cardíaca de 60 bpm ou acima.

Bradicardia Grau 4[e,f] (consequências com risco de vida, intervenção urgente indicada)	Descontinuar permanentemente se nenhuma medicação concomitante suspeita for identificada Se a medicação concomitante suspeita for identificada e descontinuada, ou a sua dose for ajustada, retomar em 250 mg uma vez por dia[c] após a recuperação para Grau ≤ 1 ou a frequência cardíaca de 60 bpm ou acima, com monitoramento frequente
Transtorno ocular de Grau 4 (Perda Visual)	Interromper o uso durante a avaliação da perda severa de visão

[a] Critério de Terminologia Comum do Instituto Nacional do Câncer (NCI, EUA) para Eventos Adversos.
[b] Em caso de recorrência, parar o tratamento até ocorrer a recuperação para Grau ≤ 1, em seguida retomar 250 mg uma vez ao dia. Descontinuar permanentemente em caso de recorrência adicional de Grau ≥ 3.
[c] Para pacientes tratados com 250 mg uma vez ao dia ou cuja dose foi reduzida para 250 mg uma vez ao dia, descontinuar durante a avaliação.
[d] Não atribuível para progressão do CPNPC, outra doença pulmonar, infecção ou efeito de radiação.
[e] Frequência cardíaca inferior a 60 batimentos por minuto (bpm).
[f] Descontinuado permanentemente para a recorrência.

Insuficiência Hepática:

Como Xalkori® é extensivamente metabolizado no fígado, a insuficiência hepática é passível de aumentar as concentrações plasmáticas do crizotinibe. Contudo, Xalkori® não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática. Estudos clínicos que foram realizados excluíram pacientes com ALT ou AST > 2,5 x LSN ou, se devido a malignidade subjacente, > 5,0 x LSN ou com bilirrubina total > 1,5 x LSN. O tratamento com Xalkori® deve ser usado com precaução em pacientes com insuficiência hepática leve e moderada. Xalkori® não deve ser utilizado em pacientes com insuficiência hepática grave (vide Tabela 7. Modificação da dose de Xalkori® - Toxidades não Hematológicas e, vide item 5. Advertências e Precauções).

Insuficiência Renal: Não é necessário ajuste na dose inicial para pacientes com insuficiência renal leve (60 ≤ depuração de creatinina [CL_{cr}] <90 mL/min) ou moderada (30≤ CL_{cr} <60 mL/min), uma vez que a análise farmacocinética da população não indicou alterações clinicamente significativas na exposição ao crizotinibe em estado de equilíbrio nestes pacientes. As concentrações plasmáticas de crizotinibe podem ser aumentadas em pacientes com insuficiência renal grave (CL_cr < 30 mL/min). A dose de Xalkori® deve ser ajustada para 250 mg por via oral uma vez ao dia em pacientes com insuficiência renal grave não necessitando de diálise peritoneal ou hemodiálise. A dose pode ser aumentada para 200 mg duas vezes ao dia com base na segurança e tolerabilidade individual, após pelo menos 4 semanas de tratamento (vide item 5. Advertências e Precauções e vide item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas).

Pacientes pediátricos: A segurança e a eficácia de Xalkori® em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

Idosos: Não é necessário ajuste na dose inicial (vide item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacodinâmicas e vide item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas).

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do Perfil de Segurança
Os dados descritos abaixo refletem a exposição ao crizotinibe em 1669 pacientes com CPNPC avançado positivo para ALK que participaram dos Estudos 1007 ou 1014 randomizados de Fase 3 ou dos Estudos 1001 ou 1005 de braço único, e em 53 pacientes com CPNPC avançado positivo para ROS1 que participaram do Estudo 1001 de braço único, para um total de 1722 pacientes (vide item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacodinâmicas). Estes pacientes receberam uma dose via oral inicial de 250 mg duas vezes ao dia continuamente. No Estudo 1014, a duração mediana do tratamento foi de 47 semanas para pacientes no braço

crizotinibe (N = 171); a duração mediana do tratamento foi de 23 semanas para pacientes que "cruzaram" do braço quimioterapia para receber tratamento com crizotinibe (N = 109). No Estudo 1007, a duração mediana do tratamento foi de 48 semanas para os pacientes no braço crizotinibe (N = 172). Para pacientes com CPNPC avançado positivo para ALK nos Estudos 1001 (N = 154) e 1005 (N=1063), a duração mediana do tratamento foi de 57 e 45 semanas, respectivamente. Para pacientes com CPNPC avançado positivo para ROS1 no Estudo 1001 (N = 53), a duração mediana do tratamento foi de 101 semanas.

As reações adversas mais graves em 1722 pacientes tanto com CPNPC avançado positivo para ALK quanto para CPNPC avançado positivo para ROS 1 foram hepatoxicidade, DPI/pneumonite e prolongamento de intervalo QT (vide item 5. Advertências e Precauções). As reações adversas mais comuns (≥ 25%) em pacientes tanto com CPNPC positivo para ALK quanto para pacientes com CPNPC positivo para ROS1 foram distúrbio visual, náusea, diarreia, vômito, edema, constipação, transaminases elevadas, fadiga, diminuição do apetite, tontura e neuropatia.

Nos 1722 pacientes tanto com CPNPC avançado positivo para ALK quanto para CPNPC avançado positivo para ROS 1 tratados com crizotinibe, reações adversas de todas as causalidades associadas às interrupções de dosagem ou reduções de dose ocorreram em 763 (44%) e 259 (15%) pacientes, respectivamente. Reações adversas de todas as causalidades associadas à descontinuação permanente do tratamento ocorreram em 302 (18%) pacientes.

Tabela 8. Reações adversas ao medicamento por categoria de frequência do Sistema de Classe de Órgãos (SOC) e Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) listados em ordem decrescente de gravidade médica dentro de cada categoria de frequência e SOC (CPNPC avançado positivo para ROS1 e CPNPC avançado positivo para ALK combinados; n=1722).*

A tabela a seguir apresenta as reações adversas ao medicamento experimentadas por pacientes com CPNPC positivo para ALK que participaram dos Estudos de fase 3 randomizado 1007 ou 1014 ou dos Estudos de braço único 1001 ou 1005 (N = 1669) e, em pacientes com CPNPC positivo para ROS1 que participaram do Estudo 1001 de braço único (N = 53), para um conjunto de dados total de 1722 pacientes (vide item 3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacodinâmicas). As reações adversas ao medicamento estão listadas por ordem decrescente de gravidade médica ou importância clínica dentro de cada categoria de frequência.

Classe de Sistema de Órgãos	**Muito Comum ≥1/10**	**Comum ≥1/100 a <1/10**	**Incomum ≥1/1.000 a <1/100**	**Frequência não conhecida (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)**
Distúrbios sanguíneos e do sistema linfático	Neutropenia[a] Leucopenia[b] Anemia[c]			
Distúrbios do metabolismo e nutrição	Diminuição do apetite	Hipofosfatemia		
Distúrbios do sistema nervoso	Neuropatia[d] Tontura[e] Disgeusia			
Distúrbio ocular	Distúrbio visual[f]			
Distúrbios cardíacos	Bradicardia[g]	Prolongamento no intervalo QT do eletrocardiograma Síncope Insuficiência cardíaca[p]		

Classe de Sistema de Órgãos	Muito Comum ≥1/10	Comum ≥1/100 a <1/10	Incomum ≥1/1.000 a <1/100	Frequência não conhecida (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinal		Doença pulmonar intersticial[h]		
Distúrbios gastrointestinais	Vômito Diarreia Náusea Constipação Dor abdominal	Esofagite[j] Dispepsia	Perfuração gastrointestinal[i]	
Distúrbios hepatobiliares	Transaminases elevadas[k]	Fosfatase alcalina sanguínea aumentada	Insuficiência hepática	
Distúrbios na pele e tecido subcutâneo	*Rash*			
Distúrbios renais e urinários		Cisto renal[l] Creatinina sanguínea aumentada[m]	Insuficiência renal aguda Insuficiência renal	
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Edema[n] Fadiga			
Exames laboratoriais		Nível sérico de Testosterona reduzido[o]		Creatina fosfoquinase sanguínea aumentada **

* As categorias de frequência das reações adversas foram baseadas em 1669 pacientes com a data de corte de dados de 30 de Novembro de 2013, para pacientes com CPNPC positivo para ALK, e baseadas na data de corte de dados de 30 de Novembro de 2014 para pacientes com CPNPC positivo para ROS1.
** Reação adversa identificada pós-comercialização. A creatina fosfoquinase não foi um teste laboratorial padrão nos ensaios clínicos de crizotinib.
Termos de eventos que representam o mesmo conceito ou condição médica foram agrupados e relatados como uma única reação adversa na tabela acima. Termos efetivamente relatados nos estudos até dados da data de corte e contribuindo para a reação adversa relevante estão indicados entre parênteses, conforme listado abaixo.
[a] Neutropenia (Neutropenia febril, Neutropenia, Contagem de Neutrófilos reduzida).
[b] Leucopenia (Leucopenia, Contagem de células sanguíneas brancas reduzida).
[c] Anemia (Anemia, Hemoglobina reduzida, Anemia hipocrômica).
[d] Neuropatia (Sensação de queimação, Disestesia, Formigamento, distúrbio da marcha, Hiperestesia, Hipoestesia, Hipotonia, Disfunção motora, Atrofia muscular, Fraqueza muscular, Neuralgia, Neurite, Neuropatia periférica, Neurotoxicidade, Parestesia, Neuropatia periférica motora, Neuropatia periférica sensitivo-motora, Neuropatia sensorial periférica, Paralisia do nervo peroneal, Polineuropatia, Distúrbio sensorial, Sensação de queimação na pele).
[e] Tontura (Distúrbio de equilíbrio, Tontura, Tontura postural, Pré-síncope).
[f] Distúrbio visual (Diplopia, Presença de halos visuais, Fotofobia, Fotopsia, Visão turva, Redução da acuidade visual, Brilho visual, deficiência visual, Perseveração visual, Moscas volantes).
[g] Bradicardia (Bradicardia, Frequência cardíaca reduzida, Bradicardia sinusal).
[h] Doença Pulmonar Intersticial (Síndrome aguda de angústia respiratória, Alveolite, Doença pulmonar intersticial, Pneumonite).
[i] Perfuração gastrointestinal (Perfuração gastrointestinal, Perfuração intestinal).
[j] Esofagite (Esofagite, úlcera esofágica).

[k] Transaminases elevadas (Alanina aminotransferase elevada, Aspartato aminotransferase elevada, Gama-glutamil transferase elevada, Enzimas hepáticas elevadas, Função hepática anormal; Teste de função hepática anormal, Transaminases aumentadas).
[l] Cisto renal (Abscesso renal, Cisto renal, Hemorragia de cisto renal, Infecção de cisto renal).
[m] Creatinina sanguínea aumentada (Creatinina sanguínea aumentada, Depuração renal da creatinina diminuída).
[n] Edema (Edema facial, Edema generalizado, Inchaço local, Edema localizado, Edema, Edema periférico, Edema periorbital).
[o] Testosterona sanguínea reduzida (Testosterona sanguínea reduzida, Hipogonadismo, Hipogonadismo secundário).
[p] Insuficiência cardíaca (Insuficiência cardíaca, Insuficiência cardíaca congestiva, Redução da fração de ejeção, insuficiência ventricular esquerda, Edema pulmonar). Ao longo dos estudos clínicos (n = 1669), 19 (1,1%) pacientes tratados com crizotinibe apresentaram qualquer grau de insuficiência cardíaca, 8 (0,5%) pacientes apresentaram grau 3 ou 4, e 3 (0,2%) pacientes tiveram desfecho fatal.

CPNPC Avançado Positivo para ROS1- Estudo OO12-01
O perfil de segurança de Xalkori® referente ao estudo OO12-01, avaliado em 127 pacientes diagnosticados com CPNPC avançado positivo para ROS1, foi semelhante ao relatado anteriormente em pacientes com CPNPC avançado positivo para ROS1 medicados no estudo 1001. A maioria das reações adversas apresentou gravidade de Grau 1 ou Grau 2. As reações adversas mais comuns relacionadas ao tratamento (em ≥ 30% dos pacientes) consistiram em transaminases elevadas (52,8%), transtorno da visão (46,5%), náuseas (40,9%), diarreia (37,0%) e vômitos (32,3%). A duração mediana do tratamento foi de 7,9 meses (intervalo: 0,14 a 21,9 meses), com 80 pacientes (63%) ainda recebendo ativamente o tratamento com crizotinibe no momento do corte de dados.

Descrição de Reações Adversas Selecionadas

Efeitos visuais
Em estudos clínicos com pacientes tanto com CPNPC avançado positivo para ALK quanto para pacientes com CPNPC avançado positivo para ROS1, distúrbios visuais de todas as causalidades, mais comumente o comprometimento visual, fotopsia, visão turva, e moscas volantes, foram vivenciados por 1084 (63%) de 1722 pacientes tratados com crizotinibe. Dos 1084 pacientes que tiveram distúrbios visuais, 95% tiveram eventos com gravidade leve. Deve ser considerada uma avaliação oftalmológica se o distúrbio visual persistir ou piorar em termos de gravidade. Sete (0,4%) pacientes tiveram descontinuação temporária do tratamento e 2 (0,1%) pacientes tiveram uma redução de dose associadas ao distúrbio visual. Não houve descontinuação permanente associada ao distúrbio visual para nenhum dos 1722 pacientes tratados com crizotinibe.
Com base no Questionário de Avaliação de Sintomas Visuais (VSAQ-ALK), pacientes tratados com crizotinibe nos Estudos 1007 e 1014 relataram maior incidência de distúrbios visuais em comparação com pacientes tratados com quimioterapia. O início do distúrbio visual geralmente ocorreu durante a primeira semana de administração do medicamento. A maioria dos pacientes nos braços crizotinibe do Estudo 1007 e Estudo 1014 (> 50%) relatou distúrbios visuais que ocorreram com uma frequência de 4 a 7 dias por semana, duraram até 1 minuto, e tiveram impacto leve ou inexistente (escalas de 0 a 3 em uma escala máxima de 10) nas atividades diárias, conforme capturado pelo Questionário VSAQ-ALK.
Distúrbios no campo visual de grau 4 com perda de visão foram relatados em 4 (0,2%) pacientes.

Efeitos gastrointestinais
Náusea (57%), diarreia (54%), vômito (51%) e constipação (43%) foram os eventos gastrointestinais de todas as causalidades mais comumente relatados. A maioria dos eventos teve gravidade leve a moderada. Os tempos medianos para aparecimento de náusea e vômitos foram de 3 dias e esses eventos diminuíram em frequência após 3 semanas de tratamento. O tratamento de suporte deve incluir o uso de medicamentos antieméticos. Em estudos clínicos, os medicamentos antieméticos mais comumente utilizados foram ondansetrona e proclorperazina. Os tempos medianos para aparecimento de diarreia e constipação foram de 13 e 17 dias, respectivamente. Os tratamentos de suporte para diarreia e constipação devem incluir o uso de medicamentos antidiarreicos padrão e laxativos, respectivamente.

Efeitos no sistema nervoso

A neuropatia de todas as causalidades, conforme definida na Tabela 8, foi experimentada por 435 (25%) dos 1722 pacientes tratados com crizotinibe e foram principalmente de Grau 1 ou 2 em gravidade. Tontura e disgeusia foram também muito comumente relatadas e foram principalmente de Grau 1 em gravidade.

Bradicardia
Em estudos clínicos de pacientes tanto com CPNPC avançado positivo para ALK quanto para pacientes com CPNPC avançado positivo para ROS1, a bradicardia de todas as causalidades foi experimentada por 219 (13%) de 1722 pacientes tratados com crizotinibe. A maioria dos eventos teve gravidade leve. Um total de 259 (16%) de 1666 pacientes com pelo menos uma avaliação de sinais vitais pós momento basal tinham frequência de pulso < 50 bpm. O uso dos medicamentos concomitantes associados à bradicardia deve ser cuidadosamente avaliado. Pacientes que desenvolverem bradicardia sintomática devem ser gerenciados como recomendado no item 8. Posologia e Modo de Usar e item 5. Advertências e Precauções.

Cisto Renal
Cistos do complexo renal de todas as causalidades foram experimentados por 52 (3%) dos 1722 pacientes tratados com crizotinibe. Não houve relatos de exames de urina anormais clinicamente relevantes ou insuficiência renal nestes casos, embora a invasão cística local além dos rins tenha sido observada em alguns pacientes. O monitoramento periódico com imagens e exames de urina deverá ser considerado em pacientes que desenvolverem cistos renais.

Testes / Anormalidades laboratoriais
Anormalidades Laboratoriais Hematológicas: Em estudos clínicos do crizotinibe em pacientes tanto com CPNPC avançado positivo para ALK quanto pacientes com CPNPC avançado positivo para ROS1, os desvios para as reduções de Grau 3 ou 4 nos leucócitos e neutrófilos foram observados em 64 (4%) e 226 (13%) pacientes, respectivamente. O hemograma completo, incluindo contagem diferencial de células brancas do sangue, deve ser monitorado conforme indicado clinicamente, com testes de repetição mais frequentes se as anormalidades de Grau 3 ou 4 forem observadas ou se ocorrer febre ou infecção. Em pacientes que desenvolvem anormalidades laboratoriais hematológicas, vide item 8. Posologia e Modo de Usar – Modificações da Dose.

Anormalidades Laboratoriais Hepáticas: Em estudos clínicos de crizotinibe em pacientes tanto com CPNPC avançado positivo para ALK quanto para pacientes com CPNPC avançado positivo para ROS1, os desvios para Grau 3 ou 4 em ALT, AST e fosfatase alcalina foram observados em 187 (11%), 95 (6%) e 33 (2%) pacientes, respectivamente. Os pacientes devem ser monitorados em relação à hepatoxicidade e orientados conforme recomendado no item 5. Advertências e Precauções.

Anormalidades renais laboratoriais

Em estudos clínicos de crizotinibe em pacientes com CPNPC avançado positivo para ALK, a taxa de filtração glomerular estimada (TFGE) diminuiu a partir de uma mediana basal de 96,42 mL/min/1,73m^2 (n = 1681) para uma mediana de 80,23 mL/min/1,73m^2 em 2 semanas de tratamento (n = 1499). A TFGE mediana pareceu ser relativamente estável a partir de 12 semanas de tratamento (78,06 mL/min/1,73m^2, n = 1338) através de 104 semanas de tratamento (75,45 mL/min/1,73 m^2, n = 315) e aumentou para 83,02 mL/min/1,73m^2 aos 28 dias após a última dose de crizotinibe (n = 123).

Alterações para TFGE Grau 4 (15 a <30 mL/min/1,73m^2) ou para TFGE Grau 5 (<15 mL/min/1,73m^2) foram observadas em 3% e <1% dos pacientes, respectivamente.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE
O tratamento de superdose com crizotinibe deve consistir em medidas de suporte em geral. Não há antídoto para o crizotinibe.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.2110.0454

Produzido por:
Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Freiburg Im Breisgau – Alemanha

Importado por:
Pfizer Brasil Ltda.
Rodovia Presidente Castelo Branco, nº 32501, km 32,5
CEP 06696-000 – Itapevi – SP

Registrado por:
Pfizer Brasil Ltda.
Rua Alexandre Dumas, 1860
CEP 04717-904 – São Paulo – SP
CNPJ nº 61.072.393/0001-33

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 12/11/2025.

XALCAP_31

Fale Pfizer | 0800-7701575
www.pfizer.com.br