

# **XALKORI<sup>®</sup>**

## **CRIZOTINIB**

### **Informação de segurança importante sobre a utilização de crizotinib para Profissionais de Saúde**

Os médicos que prescrevem Xalkori devem:

- Rever este guia sobre 'Informação de segurança importante sobre a utilização de Xalkori', assim como os textos completos aprovados para este medicamento.
- Rever o 'Guia para o doente' e o 'Cartão de Alerta do Doente' e informar os doentes da sua função e utilização.

Xalkori está indicado para o tratamento de primeira linha de adultos com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) avançado com cinase do linfoma anaplásico (ALK)-positivo.

Xalkori está indicado para o tratamento de adultos com CPNPC avançado com cinase do linfoma anaplásico (ALK)-positivo previamente tratados.

XALKORI está indicado para o tratamento de adultos com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) avançado com ROS1-positivo.<sup>1</sup>

### Prolongamento do intervalo QTc

- Tem sido observado um prolongamento do intervalo QTc, o que pode levar a um risco aumentado de taquiarritmias ventriculares (por ex., Torsade de Pointes) ou morte súbita.
- Transversalmente aos estudos em doentes com CPNPC avançado com ALK-positivo ou ROS1-positivo, um QTcF  $\geq 500$  ms foi registado em 34 (2,1%) de 1619 doentes com, pelo menos, um ECG após a linha de base e um aumento máximo em QTcF  $\geq 60$  ms relativamente à linha de base foi observado em 79 (5,0%) de 1585 doentes com um ECG realizado na linha de base e, pelo menos, um ECG após a linha de base. Foi notificado prolongamento do QT no eletrocardiograma de Graus 3 ou 4, por todas as causas, em 27 (1,6%) de 1722 doentes.

#### ALTERAÇÃO DA DOSE QUANDO DETETADO PROLONGAMENTO DO INTERVALO QTc

Grau 3	➤ Suspender até à recuperação para Grau $\leq 1$ , avaliar e corrigir eletrólitos, se necessário, e depois retomar com 200 mg duas vezes por dia*
Grau 4	➤ Descontinuar permanentemente

\*XALKORI deve ser permanentemente descontinuado no caso de recorrência de Grau  $\geq 3$ .

**Os benefícios e riscos potenciais de crizotinib devem ser considerados antes do início da terapêutica em doentes com bradicardia preexistente, com antecedentes ou predisposição para prolongamento do intervalo QTc e que estejam a tomar concomitantemente antiarrítmicos ou outros medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT e em doentes com doença cardíaca preexistente e/ou perturbações eletrolíticas relevantes.**

**Crizotinib deve ser administrado com precaução nestes doentes devendo ser realizada uma monitorização periódica dos eletrocardiogramas (ECG), eletrólitos e da função renal.**

**Quando se utilizar crizotinib, o ECG e os eletrólitos (por exemplo, cálcio, magnésio, potássio) devem ser obtidos antes e o mais próximo possível da primeira dose, recomendando-se a monitorização periódica com ECG e eletrólitos, especialmente no início do tratamento em caso de vômitos, diarreia, desidratação ou compromisso da função renal. Os eletrólitos devem ser corrigidos se necessário.**

**Se o QTc aumentar 60 ms ou mais relativamente à linha de base, mas o QTc for  $<500$  ms, o crizotinib deve ser suspenso e deve ser consultado um cardiologista. Se o QTc aumentar para 500 ms ou mais, deve ser consultado um cardiologista imediatamente.**

**É importante aconselhar os doentes sobre o risco do prolongamento do QTc, e informar sobre os sintomas a que devem estar atentos e quais as ações a tomar.**

## Alterações visuais

- Em estudos clínicos com crizotinib em doentes com CPNPC avançado com ALK-positivo ou ROS1-positivo (N=1722), foi notificado defeito do campo visual de Grau 4 com perda da visão em 4 (0,2%) doentes. A atrofia e anomalia do nervo ótico foram notificadas como potenciais causas da perda da visão.
- Perturbações da visão, por todas as causas e de todos os graus, mais frequentemente alterações da visão, fotopsia, visão turva e moscas volantes foram referidos por 1084 (63%) dos 1722 doentes tratados com crizotinib. Dos 1084 doentes com perturbações da visão, 95% apresentaram acontecimentos de gravidade ligeira. O início dos distúrbios da visão começou, de uma forma geral, durante a primeira semana de administração do fármaco.
- Um total de 0,4% dos doentes tiveram descontinuação temporária do tratamento e 0,1% dos doentes tiveram uma redução de dose associada a perturbações da visão. Não houve descontinuações permanentes associadas a perturbações da visão para nenhum dos 1722 doentes tratados com crizotinib.

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

***É recomendada uma avaliação oftalmológica se o distúrbio da visão persistir ou se se agravar a sua intensidade.***

***Os doentes que referirem alterações visuais devem ser aconselhados a tomar precauções especiais quando conduzirem veículos ou utilizarem máquinas.***

***Os doentes devem ser aconselhados sobre o risco de distúrbios da visão e informados sobre quais os sintomas e sinais a que devem estar atentos e quais as ações a tomar.***

### ALTERAÇÃO DA DOSE QUANDO DETETADA PERDA VISUAL GRAVE

Distúrbio ocular de Grau 4 (Perda visual)

- Descontinuar durante a avaliação de perda da visão grave

## As concentrações plasmáticas de crizotinib podem estar aumentadas em doentes com compromisso renal grave (Clcr < 30 ml/min) que não necessitem de diálise peritoneal ou hemodiálise.

- A dose inicial de crizotinib deve ser ajustada para 250 mg, por via oral, uma vez por dia, em doentes com compromisso renal grave, que não necessitem de diálise peritoneal ou hemodiálise. A dose poderá ser aumentada para 200 mg, duas vezes por dia, com base na segurança e tolerabilidade individuais, após, pelo menos, 4 semanas de tratamento.

## Coadministração de Xalkori com outros medicamentos

### Agentes que podem diminuir as concentrações plasmáticas de crizotinib

- A coadministração de doses repetidas de crizotinib (250 mg duas vezes por dia) com doses repetidas de rifampicina (600 mg uma vez por dia), um indutor potente do CYP3A4, resultou em diminuições de 84% e 79% no estado estacionário da  $AUC_{tau}$  e  $C_{max}$  do crizotinib, respetivamente, quando comparado com a administração de crizotinib isolado.

***Evitar o uso concomitante de Xalkori com indutores potentes do CYP3A, incluindo, entre outros, mas não limitado a, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina e erva de S. João.***

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

### Agentes que podem aumentar as concentrações plasmáticas de crizotinib

- A coadministração de crizotinib com inibidores potentes do CYP3A pode aumentar as concentrações plasmáticas do crizotinib

**Evitar o uso concomitante de Xalkori com inibidores potentes do CYP3A incluindo determinados inibidores da protease (por ex., atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir e saquinavir), antifúngicos azólicos (por ex., itraconazol, cetoconazol e voriconazol) e macrólidos (por ex., claritromicina, telitromicina e troleandomicina).**

**Evitar o consumo de toranja ou de sumo de toranja.**

## Agentes cujas concentrações plasmáticas podem ser alteradas por Xalkori

- Xalkori é um inibidor moderado do CYP3A

**Deve ser evitada a coadministração de Xalkori com substratos do CYP3A com índice terapêutico estreito (por ex., incluindo, entre outros, alfentanilo, cisaprida, ciclosporina, derivados da ergotamina, fentanilo, pimizida, quinidina, sirolimus e tacrolimus).**

**Se a coadministração for necessária, recomenda-se uma vigilância clínica rigorosa.**

- Xalkori é um inibidor do CYP2B6 (dados *in vitro*)

**Xalkori pode ter o potencial de aumentar as concentrações plasmáticas de fármacos coadministrados que são metabolizados pelo CYP2B6 (por ex., bupropiona, efavirenz).**

- Xalkori pode induzir as enzimas reguladas pelo recetor X de pregnano (PXR) e pelo recetor constitutivo de androstanos (CAR) (por ex., CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, UGT1A1) (dados *in vitro*)

**Deve ter-se precaução na administração de Xalkori em associação com medicamentos que são predominantemente metabolizados por estas enzimas – a eficácia da administração concomitante de contraceptivos orais pode ser reduzida.**

- Xalkori pode, em concentrações terapêuticas, ser um inibidor da Glicoproteína-P (gp-P) (dados *in vitro*)

**Recomenda-se uma vigilância clínica rigorosa quando Xalkori é administrado em associação com medicamentos que são substratos da gp-P (por ex., digoxina, dabigatran, colquicina, pravastatina) uma vez que tem o potencial para aumentar as concentrações plasmáticas destes medicamentos.**

- Xalkori é um inibidor fraco da UGT1A1 e UGT2B7 (dados *in vitro*)

**Xalkori pode ter o potencial para aumentar as concentrações plasmáticas de medicamentos coadministrados que são metabolizados predominantemente pela UGT1A1 (por exemplo, raltegravir, irinotecano) ou UGT2B7 (por exemplo, morfina, naloxona).**

- Xalkori é um inibidor de OCT1 e OCT2 (dados *in vitro*)

**Xalkori pode ter o potencial para aumentar as concentrações plasmáticas dos medicamentos coadministrados que são substratos de OCT1 ou OCT2 (por exemplo, metformina, procainamida).**

## Hepatotoxicidade

- Ocorreu hepatotoxicidade induzida pelo fármaco em resultado fatal em 0,1% dos doentes com CPNPC avançado com ALK-positivo ou ROS1-positivo (N=1722) tratados com crizotinib transversalmente aos ensaios clínicos.
- Foram observadas elevações concomitantes da ALT e/ou AST  $\geq 3 \times$  limite superior normal (LSN) e na bilirrubina total  $\geq 2 \times$  LSN sem elevações significativas da fosfatase alcalina ( $\leq 2 \times$  LSN) em menos de 1% dos doentes nos ensaios clínicos.
- Foram observados aumentos para Grau 3 ou 4 na elevação da ALT ou AST em 11% e 6% dos doentes, respetivamente.
- No Estudo 1014 de Fase 3 aleatorizado, foram observados aumentos para Grau 3 ou 4 nas elevações da ALT ou AST em 15% e 8% dos doentes a receberem crizotinib relativamente a 2% e 1% dos doentes a receberem quimioterapia. No Estudo 1007 de Fase 3 aleatorizado foram observados aumentos para Grau 3 ou 4 na elevação da ALT ou AST em 18% e 9% dos doentes a receberem crizotinib e 5% e  $< 1\%$  dos doentes a receberem quimioterapia.
- As elevações das transaminases ocorreram geralmente nos dois primeiros meses de tratamento. As elevações das transaminases de Grau 3 e 4 foram geralmente reversíveis após a interrupção do tratamento. Transversalmente aos estudos com crizotinib em doentes com CPNPC avançado com ALK-positivo ou ROS1-positivo (N=1722), as reduções de dose associadas a aumentos das transaminases ocorreram em 4% dos doentes, e 1% dos doentes necessitaram de descontinuação permanente do tratamento.
- Este medicamento não deve ser utilizado em doentes com compromisso hepático grave.

**As transaminases (ALT, AST) e bilirrubina total devem ser monitorizadas uma vez por semana nos dois primeiros meses de tratamento, e depois uma vez por mês e como clinicamente indicado, com uma repetição dos testes mais frequente para os aumentos para Grau 2, 3 ou 4.**

**Os doentes devem ser monitorizados relativamente a hepatotoxicidade. O tratamento com Xalkori deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso hepático ligeiro e moderado. Este medicamento não deve ser utilizado em doentes com compromisso hepático grave.**

**É importante aconselhar os doentes sobre o risco de hepatotoxicidade e informar sobre os sintomas e sinais a que devem estar atentos e quais as ações a tomar.**

### MODIFICAÇÕES DA DOSE QUANDO DETETADO AUMENTO DAS TRANSAMINASES

Aumento de ALT ou AST de Grau 3 ou 4 com bilirrubina total de Grau $\leq 1$	➤ Suspender até à recuperação para Grau $\leq 1$ , ou valor de base, depois retomar com 250 mg uma vez por dia e aumentar para 200 mg duas vezes por dia se clinicamente tolerado*
Aumentos de ALT ou AST de Grau 2, 3 ou 4 com aumento concomitante da bilirrubina total de Grau 2, 3 ou 4 (na ausência de colestase ou hemólise)	➤ Descontinuar permanentemente

\* XALKORI deve ser permanentemente descontinuado no caso de recorrência de Grau  $\geq 3$ .

ALT, Alanina-aminotransferase; AST, Aspartato-aminotransferase.



## Bradicardia

- Transversalmente aos estudos em doentes com CPNPC avançado com ALK-positivo ou ROS1-positivo (N=1722), foi notificada bradicardia, por todas as causas, em 13% dos doentes tratados com crizotinib. Pode ocorrer bradicardia sintomática (por exemplo, síncope, tonturas, hipotensão) em doentes a receber Xalkori.

***Sempre que possível, deve ser evitada a utilização de Xalkori concomitantemente com outros agentes bradicardizantes (por ex., beta-bloqueadores, bloqueadores de canal de cálcio não-di-hidropiridinas, tais como verapamilo e diltiazem, clonidina, digoxina) dado o risco aumentado de ocorrência de bradicardia sintomática.***

***A frequência cardíaca e a pressão arterial devem ser monitorizadas frequentemente.***

***Não são necessários ajustes de dose em casos de bradicardia assintomática. Para a gestão de doentes que desenvolvam bradicardia sintomática, ver abaixo.***

***É importante aconselhar os doentes sobre o risco de bradicardia, e informar sobre os sintomas a que devem estar atentos e quais as ações a tomar.***

### MODIFICAÇÃO DA DOSE QUANDO DETETADA BRADICARDIA

<p>Bradicardia de Graus 2, 3*</p> <p>Sintomática, pode ser grave e clinicamente significativa, indicada intervenção médica</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Suspender até à recuperação para Grau ≤ 1 ou frequência cardíaca igual ou superior a 60</li> <li>➤ Avaliar terapêuticas concomitantes que possam causar bradicardia bem como terapêutica anti-hipertensiva</li> <li>➤ Se for identificada terapêutica concomitante que contribua para este acontecimento, esta deve ser descontinuada ou a sua dose ajustada, retomando a dose anterior após recuperação para Grau ≤ 1 ou frequência cardíaca igual ou superior a 60</li> <li>➤ Se não for identificada nenhuma terapêutica concomitante que contribua para este acontecimento, ou se esta não for descontinuada ou a dose alterada, retomar com a dose reduzida após recuperação para Grau ≤ 1 ou frequência cardíaca igual ou superior a 60</li> </ul>
<p>Bradicardia de Grau 4**</p> <p>Risco de vida, indicada intervenção urgente</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Descontinuar permanentemente se não for identificada qualquer terapêutica concomitante que contribua para este acontecimento</li> <li>➤ Se for identificada medicação concomitante que contribua para este acontecimento, esta deve ser descontinuada ou a sua dose ajustada, retomando com 250 mg uma vez por dia após recuperação para Grau ≤ 1 ou frequência cardíaca igual ou superior a 60, com monitorização frequente</li> </ul>

\* Frequência cardíaca inferior a 60 batimentos por minuto (bpm).

§ Descontinuar permanentemente em caso de recorrência.

## Insuficiência cardíaca

- Em estudos clínicos com crizotinib e durante a vigilância pós-comercialização, foram notificadas reações adversas de insuficiência cardíaca grave, de risco para a vida ou fatal.

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

## Doença pulmonar intersticial/Pneumonite

- Pode ocorrer doença pulmonar intersticial (DPI)/pneumonite grave, com risco de vida ou fatal em doentes tratados com XALKORI. Transversalmente aos estudos em doentes com CPNPC avançado com ALK-positivo ou ROS1-positivo (N=1722), 3% dos doentes tratados com crizotinib desenvolveram DPI de qualquer Grau, por todas as causas, incluindo 1% dos doentes com Grau 3 ou 4 e <1% dos doentes com casos fatais. De acordo com a avaliação do comitê de avaliação independente dos doentes com CPNPC com ALK-positivo (N=1669), 20 (1,2%) doentes desenvolveram DPI/pneumonite, incluindo 10 (<1%) doentes com casos fatais. Em geral, estes casos ocorreram nos primeiros 3 meses após o início do tratamento. Outras potenciais causas de DPI/pneumonite devem ser excluídas.
- Os doentes devem ser monitorizados para quaisquer sintomas pulmonares indicativos de DPI/pneumonite. Deve suspender-se o tratamento com XALKORI se se suspeitar de DPI/pneumonite. A ocorrência de DPI/pneumonite induzida pelo medicamento deve ser considerada no diagnóstico diferencial de doentes com doenças semelhantes a DPI, tais como, pneumonite, pneumonite pela radiação, pneumonite de hipersensibilidade, pneumonite intersticial, fibrose pulmonar, síndrome de dificuldade respiratória aguda (ARDS), alveolite, infiltração pulmonar, pneumonia, edema pulmonar, doença pulmonar obstrutiva crónica, derrame pleural, pneumonia de aspiração, bronquite, bronquiólite obliterante e bronquiectasia.
- Xalkori deve ser permanentemente descontinuado em doentes diagnosticados com DPI/pneumonite relacionada com o tratamento.

### MODIFICAÇÃO DA DOSE QUANDO DETETADA PNEUMONITE

Doença pulmonar intersticial (DPI)/pneumonite de qualquer Grau	➤ Suspender se se suspeitar de doença pulmonar intersticial/pneumonite e descontinuar permanentemente se for diagnosticada DPI/pneumonite relacionada com o tratamento
--	--

**É importante informar os doentes sobre os riscos da doença pulmonar intersticial/pneumonite, e sobre os sintomas e sinais a que devem estar atentos, e quais as ações a tomar.**

## Neutropenia e Leucopenia

- Transversalmente aos estudos em doentes com CPNPC avançado com ALK-positivo ou ROS1-positivo (N=1722), foi observada neutropenia de Grau 3 ou 4 em 12% dos doentes tratados com crizotinib. O tempo mediano para início de neutropenia de qualquer grau foi de 89 dias. A neutropenia foi associada a redução da dose ou descontinuação permanente do tratamento em 3% e <1% dos doentes, respetivamente. Menos de 0,5% dos doentes que participaram em estudos clínicos com crizotinib desenvolveram neutropenia febril.
- Transversalmente aos estudos em doentes com CPNPC avançado com ALK-positivo ou ROS1-positivo (N=1722), foi observada leucopenia de Grau 3 ou 4 em 3% dos doentes tratados com crizotinib. O tempo mediano para início de leucopenia de qualquer grau foi de 85 dias. A leucopenia foi associada a redução da dose em < 0,5% dos doentes e nenhum doente teve uma descontinuação permanente do tratamento com crizotinib associada à leucopenia.
- Em estudos clínicos do crizotinib em doentes com CPNPC avançado com ALK-positivo ou ROS1-positivo, foram observadas descidas para Grau 3 ou 4 nos leucócitos e neutrófilos com frequências de 4% e 13%, respetivamente.

**Deverá ser realizado um hemograma completo incluindo contagem diferencial de leucócitos como clinicamente indicado, com uma monitorização mais frequente se forem observadas anomalias de Grau 3 ou 4, ou se ocorrerem febre ou infeção.**

### MODIFICAÇÃO DA DOSE QUANDO DETETADAS TOXICIDADES HEMATOLÓGICAS<sup>§</sup>

Grau 3	➤ Suspender até à recuperação para Grau ≤ 2, depois retomar com o mesmo esquema posológico
Grau 4	➤ Suspender até à recuperação para Grau ≤ 2, depois retomar com 200 mg duas vezes por dia*

<sup>§</sup> Exceto linfopenia (a não ser que esteja associada a acontecimentos clínicos, como por exemplo, infeções oportunistas).

\* Em caso de recorrência, suspender até recuperação para Grau ≤2, depois retomar com 250 mg uma vez por dia. Descontinuar permanentemente no caso de recorrência de Grau 4.

## Efeitos gastrointestinais incluindo perfuração gastrointestinal

- Foram notificados acontecimentos de perfurações gastrointestinais em estudos clínicos. Houve notificações de casos fatais de perfuração gastrointestinal durante a utilização pós-comercialização de Xalkori.
- Náuseas, diarreia, vômitos e obstipação foram os acontecimentos gastrointestinais mais frequentemente notificados, por todas as causas. A maioria dos acontecimentos foi de gravidade moderada. Os tempos medianos para início de náuseas e vômitos foram de 3 dias e estes acontecimentos diminuíram em frequência após 3 semanas de tratamento. Os cuidados de suporte deverão incluir medicamentos antieméticos.
- Os tempos medianos para o início da diarreia e obstipação foram de 13 e 17 dias, respetivamente. Os cuidados de suporte para a diarreia e obstipação deverão incluir medicamentos antidiarreicos e laxantes, respetivamente.

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

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

## Efeitos no sistema nervoso

- Transversalmente aos estudos em doentes com CPNPC avançado com ALK-positivo ou ROS1-positivo (N=1722), a neuropatia, por todas as causas, foi referida por 25% dos doentes tratados com crizotinib. A disgeusia foi também muito frequentemente notificada nestes estudos, mas foi principalmente de gravidade de Grau 1.

## Cistos renais

- Transversalmente aos estudos em doentes com CPNPC avançado com ALK-positivo ou ROS1-positivo (N=1722), cistos renais complexos, por todas as causas, foram observados em 3% dos doentes tratados com crizotinib.
- Foi observada invasão cística local para além do rim em alguns doentes.

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

## Efeitos renais

- Em estudos clínicos com crizotinib foi observado em doentes um aumento da creatinina sérica e uma diminuição da depuração da creatinina. Em ensaios clínicos e durante a pós-comercialização, foram notificadas insuficiência renal e insuficiência renal aguda em doentes tratados com crizotinib. Também foram observados casos com resultado fatal, casos que necessitaram de hemodiálise e casos de hipercalemia de grau 4.

***É recomendada a monitorização da função renal dos doentes com determinações antes do início e durante o tratamento com crizotinib, com especial atenção nos doentes que apresentem fatores de risco ou antecedentes de compromisso renal.***



## Outras informações

**Os dados descritos abaixo refletem a exposição a XALKORI de 1669 doentes com CPNPC em estado avançado com ALK-positivo que participaram em 2 estudos de Fase 3 aleatorizados (Estudos 1007 e 1014) e em 2 estudos de braço único (Estudos 1001 e 1005) e de 53 doentes com CPNPC em estado avançado com ROS1-positivo que participaram num estudo de braço único (Estudo 1001), perfazendo um total de 1722 doentes.**

CLASSES DE SISTEMAS DE ÓRGÃOS	MUITO FREQUENTES ≥1/10	FREQUENTES ≥1/100 A <1/10	POUCO FREQUENTES ≥1/1.000 A <1/100
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia <sup>a</sup> (22%) Anemia <sup>b</sup> (15%) Leucopenia <sup>c</sup> (15%)		
Doenças do metabolismo e da nutrição	Diminuição do apetite (30%)	Hipofosfatemia (6%)	
Doenças do sistema nervoso	Neuropatia <sup>d</sup> (25%) Disgeusia (21%)		
Afeções oculares	Distúrbio da visão <sup>e</sup> (63%)		
Doenças cardíacas	Tonturas <sup>f</sup> (26%) Bradicardia <sup>g</sup> (13%)	Insuficiência cardíaca <sup>h</sup> (1%) Prolongamento do QT no eletrocardiograma (4%) Síncope (3%)	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Doença pulmonar intersticial <sup>i</sup> (3%)	
Doenças gastrointestinais	Vômitos (51%) Diarreia (54%) Náuseas (57%) Obstipação (43%) Dor abdominal <sup>j</sup> (21%)	Dispepsia (8%) Esofagite <sup>k</sup> (2%)	Perfuração gastrointestinal <sup>l</sup> (<1%)
Afecções hepatobiliares	Transaminases elevadas <sup>m</sup> (32%)	Fosfatase alcalina no sangue aumentada (7%)	Falência hepática (<1%)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea (13%)		
Doenças renais e urinárias		Cisto renal <sup>n</sup> (3%) Aumento da creatinina sérica <sup>o</sup> (8%)	Insuficiência renal aguda (<1%) Insuficiência renal (<1%)
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Edema <sup>p</sup> (47%) Fadiga (30%)		
Exames complementares de diagnóstico		Decréscimo da testosterona no sangue <sup>q</sup> (2%)	

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

- a. Neutropenia (neutropenia febril, neutropenia, contagem de neutrófilos diminuída).
- b. Anemia (anemia, hemoglobina diminuída, anemia hipocrômica).
- c. Leucopenia (leucopenia, número de leucócitos diminuído).

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

- As reações adversas mais graves em 1722 doentes com CPNPC em estado avançado quer ALK-positivo quer ROS1-positivo foram hepatotoxicidade, DPI/pneumonite, neutropenia e prolongamento do intervalo QT.
- As reações adversas mais comuns (≥ 25%) em doentes com CPNPC com ALK-positivo ou ROS1-positivo foram perturbações da visão, náuseas, diarreia, vômitos, edema, obstipação, transaminases elevadas, fadiga, diminuição do apetite, tonturas e neuropatia.

## Notificação de suspeitas de reações adversas

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

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa

Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram>.

frontoffice.seramhomepage


E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)


**A caracterização do estado de CPNPC em ALK-positivo ou ROSI-positivo deve ser estabelecida antes do início da terapêutica com Xalkori. É necessário um teste de ALK ou de ROSI preciso e validado para a seleção de doentes para o tratamento com Xalkori.**


## Ajustes posológicos

- Pode ser necessária uma interrupção da posologia e/ou uma redução da dose com base na segurança e tolerabilidade individuais.
- Para orientações sobre redução da dose para as toxicidades hematológicas e não-hematológicas, consultar o Resumo das Características do Medicamento.

### POSOLOGIA RECOMENDADA

250 mg 2 vezes ao dia  Manhã \* Noite \*  
Dose padrão: 500 mg/dia

200 mg 2 vezes ao dia  Manhã \* Noite \*  
Se for necessária redução da dose: 400 mg/dia

250 mg 1 vez por dia  \*  
Se for necessária redução da dose adicional: 250 mg/dia

Pode ser necessária uma redução da dose com base na segurança e tolerabilidade individual.

\*As cápsulas não são mostradas em tamanho real.

**Transversalmente aos estudos em 1722 doentes com CPNPC avançado com ALK-positivo ou ROSI-positivo tratados com crizotinib, as reações adversas mais frequentes ( $\geq 3\%$ , frequência por todas as causas) associadas a interrupções de dose foram neutropenia (11%), transaminases elevadas (7%), vômitos (5%) e náusea (4%). As reações adversas mais frequentes ( $\geq 3\%$ , frequência por todas as causas) associadas a reduções de dose foram transaminases elevadas (4%) e neutropenia (3%).**

PP-XLK-PRT-0021  
Versão 5 - outubro 2016