

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE**  
**CONCORDATA CON LE AUTORITA' REGOLATORIE EUROPEE E**  
**CON L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

04/11/2022

**Xalkori (crizotinib): necessità di monitorare i disturbi della visione, compreso il rischio di grave perdita della vista, nei pazienti pediatrici.**

Gentile Dottoressa/Egregio Dottore,

Pfizer Europe MA EEIG, d'intesa con l'Agenzia Europea dei Medicinali e l'Agenzia Italiana del Farmaco, desidera informarla di quanto segue:

***Riepilogo***

- I disturbi della visione, che rappresentano un rischio noto con l'utilizzo di crizotinib, sono stati segnalati, nell'ambito degli studi clinici, nel 61% dei pazienti pediatrici con linfoma anaplastico a grandi cellule (*Anaplastic Large Cell Lymphoma, ALCL*) positivo per ALK (chinasi del linfoma anaplastico) di tipo sistemico recidivante o refrattario oppure con tumore miofibroblastico infiammatorio (*Inflammatory Myofibroblastic Tumour, IMT*) non resecabile positivo per ALK (chinasi del linfoma anaplastico).
- Poiché i pazienti pediatrici potrebbero non segnalare o non notare spontaneamente le alterazioni della visione, gli operatori sanitari devono informare pazienti e caregiver dei sintomi associati ai disturbi della visione e del rischio di perdita della vista, e avvisarli della necessità di contattare il medico se si sviluppano sintomi visivi o perdita della vista.
- I pazienti pediatrici devono essere monitorati per rilevare l'eventuale insorgenza di disturbi della visione. Prima di iniziare il trattamento con crizotinib è necessario effettuare un esame oftalmologico al basale, con esami di follow-up entro 1 mese, successivamente ogni 3 mesi e in caso si osservino nuovi sintomi che interessano la vista.
- Nei pazienti pediatrici bisogna considerare la riduzione della dose in caso di disturbi della visione di Grado 2. Se i disturbi sono di Grado 3 o 4, il trattamento con crizotinib deve essere interrotto definitivamente, a meno che non venga identificata un'altra causa.

***Informazioni generali***

Xalkori è autorizzato dal 2012 in monoterapia negli adulti per il trattamento di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (Non-small Cell Lung Cancer NSCLC) ALK-positivo in stadio avanzato, e dal 2016 per il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule ((NSCLC) positivo per ROS1 in stadio avanzato.

Negli adulti i disturbi della visione sono stati segnalati in 1.084 su 1.722 (63%) pazienti partecipanti agli studi clinici, affetti da NSCLC ALK-positivo o ROS1-positivo in stadio avanzato trattati con Xalkori. In 4 (0,2%) pazienti è stata segnalata perdita della vista di Grado 4. Atrofia ottica e disturbo del nervo ottico sono stati riportati come potenziali cause della perdita della vista.

Dal 28 ottobre 2022 Xalkori è anche indicato nei pazienti pediatrici (di età  $\geq 6$  e  $< 18$  anni) in monoterapia per il trattamento di pazienti con ALCL sistemico recidivante o refrattario positivo per ALK, o di pazienti con IMT non reseccabile positivo per ALK, recidivante o refrattario.

Nei pazienti pediatrici (di età  $\geq 6$  e  $< 18$  anni) i disturbi della visione sono stati segnalati in 25 pazienti su 41 (61%) trattati con crizotinib per queste indicazioni negli studi clinici. I sintomi visivi più comuni sono stati visione annebbiata (24%), compromissione visiva (20%), fotopsia (17%) e mosche volanti nel vitreo (15%). Uno dei 25 pazienti che hanno manifestato disturbi della visione ha sviluppato disturbo del nervo ottico di Grado 3.

I disturbi della visione sono più difficili da identificare nei bambini, in quanto questi ultimi potrebbero non segnalare o non notare le alterazioni della visione in assenza di specifici esami e domande sui sintomi. Per i pazienti pediatrici con ALCL ALK-positivo o IMT ALK-positivo si raccomanda pertanto quanto segue:

- Informare pazienti e caregiver dei sintomi associati ai disturbi della visione (ad es. percezione di lampi di luce, visione annebbiata, sensibilità alla luce, mosche volanti) e del rischio potenziale di perdita della vista.
- Eseguire un esame oftalmologico basale sui pazienti pediatrici con ALCL o IMT prima di iniziare il trattamento con crizotinib.
- Effettuare esami oftalmologici di follow-up entro 1 mese dall'inizio del trattamento con crizotinib, successivamente ogni 3 mesi e in caso si manifestino nuovi sintomi che interessano la vista. La valutazione oftalmologica deve comprendere la misurazione della massima acuità visiva corretta, fotografie della retina, campi visivi, tomografia ottica a radiazione coerente (OCT) e altre valutazioni, se del caso.
- Prendere in considerazione una riduzione della dose di crizotinib nei pazienti che sviluppano patologie dell'occhio di Grado 2.
- Sospendere il trattamento con crizotinib in attesa della valutazione di eventuali disturbi dell'occhio di Grado 3 o 4 e interromperlo definitivamente se la presenza di tali disturbi di Grado 3 o 4 viene confermata, a meno che non venga identificata un'altra causa.

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e il Foglio illustrativo del medicinale e il materiale educativo per pazienti e caregiver sono stati aggiornati al fine di includere istruzioni/raccomandazioni per i pazienti pediatrici relativamente al rischio di disturbi della visione, compresa grave perdita della vista.

### ***Invito alla segnalazione***

Si ricorda agli Operatori Sanitari di continuare a segnalare le reazioni avverse sospette associate all'utilizzo di Xalkori (crizotinib), in conformità al sistema nazionale di segnalazione spontanea, tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

**L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego. Le segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza dell'Operatore stesso. La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (<https://www.aifa.gov.it>) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.**