

1 december 2022



Belangrijke risico-informatie: Xalkori (crizotinib) - visusstoornissen, waaronder het risico op ernstig verlies van het gezichtsvermogen, noodzaak tot controle bij pediatrische patiënten

Geachte heer/mevrouw,

In overleg met het Europese geneesmiddelenagentschap (EMA), het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) wil Pfizer u informeren over nieuwe risicobeperkende maatregelen m.b.t. het risico op visusstoornissen bij kinderen door behandeling met crizotinib.

Samenvatting

- **Visusstoornis is een bekend risico van crizotinib en is in klinische onderzoeken gerapporteerd bij 61% van de pediatrische patiënten met recidiverende of refractaire systemische anaplastisch lymfoomkinase (ALK)-positief anaplastisch grootcellig lymfoom (ALCL) of recidiverende of refractaire anaplastische lymfoomkinase (ALK)-positief niet-reseceerbare inflammatoire myofibroblastische tumor (IMT).**
- **Pediatrische patiënten zullen veranderingen in het gezichtsvermogen mogelijk niet spontaan melden of opmerken. Daarom moeten zorgverleners patiënten en hun verzorgers informeren over het volgende:**
 - **de symptomen van visusstoornissen en het risico op verlies van het gezichtsvermogen;**
 - **dat patiënten contact op moeten nemen met hun behandelend arts als visuele symptomen of verlies van het gezichtsvermogen zich ontwikkelen.**
- **Pediatrische patiënten moeten worden gecontroleerd op visusstoornissen. Voorafgaand aan de behandeling met crizotinib dient een oogheelkundig onderzoek te worden verricht, als baseline, met vervolgonderzoeken binnen 1 maand, vervolgens om de 3 maanden, en na optreden van nieuwe visuele symptomen.**
- **Bij pediatrische patiënten moet een dosisverlaging worden overwogen als graad 2 oogaandoeningen optreden. De behandeling met crizotinib moet permanent worden gestaakt bij graad 3 of 4, tenzij een andere oorzaak voor de oogaandoening wordt gevonden.**

Aanvullende informatie

Crizotinib is sinds 2012 goedgekeurd als monotherapie bij volwassenen voor de behandeling van patiënten met ALK (anaplastisch lymfoom kinase)-positief, gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC). In *ROS1*-positief NSCLC is dit het geval sinds 2016.

Bij 1084 van de 1722 (63%) met crizotinib behandelde volwassen patiënten met ALK-positief of *ROS1*-positief gevorderd NSCLC zijn visusstoornissen in klinisch onderzoek gemeld. Bij vier patiënten (0,2%) werd een gezichtsveldstoornis graad 4 met verlies van het gezichtsvermogen gemeld. Opticusatrofie en stoornis van de nervus opticus zijn gemeld als mogelijke oorzaken voor verlies van het gezichtsvermogen.

Sinds oktober 2022 is crizotinib ook geïndiceerd voor kinderen (leeftijd \geq 6 jaar tot $<$ 18 jaar) als monotherapie voor de behandeling van patiënten met recidiverende of refractaire systemische ALK-positief ALCL of patiënten met recidiverende of refractaire ALK-positief niet-reseceerbare IMT.

In klinische onderzoeken met crizotinib bij kinderen (leeftijd \geq 6 jaar tot $<$ 18 jaar) met een van deze indicaties werden visusstoornissen gemeld bij 25 van de 41 (61%) behandelde patiënten. De meest voorkomende symptomen zijn wazig zien (24%), verminderd gezichtsvermogen (20%), fotopsie (17%) en zwevende deeltjes in het oog (15%). Van de 25 patiënten met visusstoornissen ervaaarde één patiënt graad 3 stoornis van de nervus opticus.

Visusstoornissen zijn bij kinderen moeilijker te ontdekken omdat zij mogelijk veranderingen in gezichtsvermogen niet spontaan melden of waarnemen zonder specifieke navraag naar de symptomen en onderzoeken. Om deze redenen wordt het volgende geadviseerd bij ALK-positief ALCL of ALK-positief IMT pediatrieche patiënten:

- Informeer patiënten en hun verzorgers over de symptomen van visusstoornissen (bijvoorbeeld waargenomen lichtflitsen, wazig zien, overgevoeligheid voor licht, zwevende deeltjes in het oog) en mogelijk risico op verlies van het gezichtsvermogen.
- Verricht een baseline oogheekkundig onderzoek bij jonge patiënten met ALCL of IMT voordat met de behandeling met crizotinib wordt gestart.
- Voer opvolgende oogheekkundige onderzoeken uit binnen 1 maand na start van de behandeling met crizotinib, vervolgens elke 3 maanden en bij optreden van nieuwe visuele symptomen. Oogheekkundige beoordeling dient te bestaan uit de best gecorrigeerde gezichtsscherpte, netvliesfotografie, gezichtsveldonderzoeken, optische coherentietomografie (OCT) en andere geschikte onderzoeken.
- Overweeg een dosisverlaging van crizotinib bij patiënten die graad 2 oogaandoeningen ontwikkelen.
- Staak de behandeling met crizotinib gedurende de beoordeling van een oogaandoening graad 3 of 4, en stop crizotinib permanent bij oogaandoeningen graad 3 of 4 tenzij een andere oorzaak voor de oogaandoening is vastgesteld.

De productinformatie en de educatiematerialen voor patiënten en verzorgers zijn herzien ten aanzien van instructies/aanbevelingen bij pediatrieche patiënten over het risico op visusstoornissen waaronder ernstig verlies van het gezichtsvermogen.

Belangrijke, niet-commerciële risico-informatie over een farmaceutisch product

Melden van bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb; website www.lareb.nl.

Bijwerkingen kunnen ook altijd worden gemeld bij de houder van de handelsvergunning van het product. U kunt contact opnemen met de afdeling Drug Safety van Pfizer via 010 4064290 of per email via NLD.AEReporting@pfizer.com.

Contactinformatie

Indien u vragen heeft of meer informatie wenst met betrekking tot crizotinib kunt u contact opnemen met de afdeling Medische Informatie van Pfizer, te bereiken via telefoonnummer 0800 6334636.

Met vriendelijke groet,

Country Medical Director

NB: Deze DHPC is verstuurd aan de volgende zorgverleners:

- Pediatrisch oncologen + in opleiding
- Pediatrisch hemato-oncologen + in opleiding
- Oogartsen + in opleiding
- Ziekenhuisapothekers + in opleiding