



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-103305132-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2019-103305132-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada XALKORI / CRIZOTINIB Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS / CRIZOTINIB 200 mg – 250 mg; aprobada por Certificado N° 56.664.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma PFIZER S.R.L. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada XALKORI / CRIZOTINIB Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS / CRIZOTINIB 200 mg – 250 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-30654175-APN-DERM#ANMAT; e información

para el paciente obrante en el documento IF-2020-30654556-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.664, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente EX-2019-103305132-APN-DGA#ANMAT

DP

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.05.22 17:38:47 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRÓNICA - GDE
Date: 2020.05.22 17:39:49 -03:00

XALKORI
CRIZOTINIB
Cápsulas

Venta bajo receta archivada

Industria Alemana

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento porque contiene información importante para usted.

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

Si experimenta reacciones adversas, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

"Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas aun si tienen los mismos síntomas que usted tiene".

COMPOSICIÓN

Cada cápsula de **XALKORI 200 mg** contiene:

Crizotinib	200 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,00 mg
Celulosa microcristalina	83,00 mg
Fosfato de calcio dibásico anhidro	83,00 mg
Almidón sódico glicolato	20,00 mg
Estearato de magnesio	12,00 mg

Cada cápsula de **XALKORI 250 mg** contiene:

Crizotinib	250 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,50 mg
Celulosa microcristalina	103,75 mg
Fosfato de calcio dibásico anhidro	103,75 mg
Almidón sódico glicolato	25,00 mg
Estearato de magnesio	15,00 mg

QUÉ ES XALKORI Y PARA QUÉ SE UTILIZA

XALKORI es un medicamento utilizado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) que se ha extendido a otras partes del organismo y es causado por un defecto en un gen llamado quinasa del linfoma anaplásico (ALK, por sus siglas en inglés) o en un gen llamado ROS1. Se desconoce si XALKORI es seguro o efectivo en niños.

ANTES DE USAR XALKORI

Antes de usar XALKORI debería informarle a su médico si usted:

- tiene problemas cardíacos, incluyendo una condición denominada síndrome del QT largo
- tiene problemas de hígado o riñón
- tiene problemas de visión u oculares
- tiene alguna otra condición médica
- está embarazada o planea estarlo. XALKORI puede provocar daños en su hijo no nacido.
 - Las mujeres que son capaces de quedar embarazadas, deberían usar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con XALKORI y hasta al menos 45 días después de la dosis final de XALKORI.

- Los hombres que tengan pareja femenina que puedan quedar embarazadas deberían utilizar preservativo durante el tratamiento con XALKORI y hasta 90 días después de terminar el tratamiento con XALKORI.
- Consulte a su médico a fin de decidir cuál es el método anticonceptivo adecuado para usted.
- Si usted o su pareja queda embarazada, informe a su médico inmediatamente.
- está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si XALKORI pasa a la leche materna. No amamantar durante el tratamiento con XALKORI y hasta 45 días luego de la dosis final. Consulte a su médico, sobre la mejor forma de alimentar a su bebe durante este tiempo. **Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma**, incluyendo medicamentos de venta bajo receta y de venta libre, vitaminas y suplementos herbarios.

CUAL ES LA INFORMACIÓN MAS IMPORTANTE QUE DEBERIA CONOCER SOBRE XALKORI

Xalkori puede causar efectos indeseables serios, incluyendo:

- **Problemas en el hígado:** XALKORI puede causar daño al hígado que amenaza la vida y que puede conducir a la muerte. Su médico debería realizarle análisis de sangre como mínimo todos los meses para controlar su hígado mientras reciba XALKORI. Informe a su médico de inmediato si presentara algún síntoma nuevo o empeoramiento de los mismos:
 - Su piel o la porción blanca de sus ojos se tornaran amarillentas
 - Cansancio severo
 - Orina de color oscuro o marrón (similar al color del té)
 - Náuseas o vómitos
 - Disminución del apetito
 - Dolor en el lado derecho del estómago
 - Presentara sangrado o moretones con mayor facilidad que lo normal
 - Picazón
- **Problemas en los pulmones (Neumonitis):** XALKORI puede causar problemas en los pulmones que amenazan la vida y pueden conducir a la muerte. Los síntomas pueden ser similares a los síntomas del cáncer de pulmón. Informe a su médico inmediatamente si presentara algún síntoma nuevo o empeoramiento de los mismos, incluyendo:
 - Dificultad para respirar o falta de aire
 - Tos con o sin mucosidad
 - Fiebre
- **Problemas cardíacos:** XALKORI puede causar latidos muy lentos, muy rápidos o anormales. Su médico debería controlar su corazón durante el tratamiento con XALKORI.

Informe inmediatamente a su médico si tiene ritmo cardíaco anormal, presenta mareos o desmayos. Informe a su médico si toma medicamentos para la presión o el corazón.

- **Problemas visuales:** Los problemas de visión son comunes con XALKORI. Estos problemas ocurren generalmente a la semana de haber iniciado el tratamiento con XALKORI. Los problemas de visión con XALKORI pueden ser severos y pueden causar pérdida de visión parcial o completa en uno o ambos ojos. Su médico puede discontinuar el tratamiento de XALKORI y derivarlo a un oftalmólogo si usted desarrolla problemas severos de visión durante el tratamiento con XALKORI. Informe inmediatamente a su médico si presenta alguna pérdida de visión o informe a su médico si presenta algún cambio en la visión, incluyendo:
 - Visión doble
 - Destellos de luz
 - Visión borrosa
 - La luz le lastima sus ojos

- Nuevos flóculos del humor vítreo o incremento de los mismos

CÓMO USAR XALKORI

- Tome XALKORI exactamente como se lo indicó su médico.
- Trague la cápsula de XALKORI entera.
- Puede tomar XALKORI con o sin alimentos.
- Su médico puede cambiar su dosis, suspender el tratamiento con XALKORI temporariamente o en forma permanente si Ud presentase ciertos eventos adversos.

No modifique ni interrumpa su dosis de XALKORI a menos que se lo indique su médico.

- Si se pierde una dosis, tómela tan pronto lo recuerde. Si está muy cerca de su próxima dosis (dentro de las 6 horas) sólo tome la dosis siguiente, respetando el horario habitual.
Si vomita después de tomar una dosis de XALKORI, no tome una dosis extra, sólo tome la próxima dosis a su horario habitual.

QUÉ DEBERÍA EVITAR MIENTRAS USA XALKORI

- No tome jugo de pomelo ni consuma pomelo durante su tratamiento con XALKORI. El pomelo puede incrementar la cantidad de XALKORI en su sangre a niveles perjudiciales.
- XALKORI puede causar cambios en la visión, mareos y cansancio. Si presenta estos síntomas, evite manejar, utilizar maquinarias o realizar cualquier tarea que requiera estar alerta

EFECTOS INDESEABLES

XALKORI puede causar efectos indeseables serios.

Revise la sección **"CUAL ES LA INFORMACIÓN MAS IMPORTANTE QUE DEBERIA CONOCER SOBRE XALKORI"**

Los efectos indeseables más comunes del tratamiento con XALKORI incluyen:

Problemas visuales. Revise la sección **"CUAL ES LA INFORMACIÓN MAS IMPORTANTE QUE DEBERIA CONOCER SOBRE XALKORI"**

- Náuseas
- Diarrea
- Vómitos
- Constipación
- Hinchazón en manos, pies, cara y ojos
- Aumento de enzimas hepáticas. Revise la sección **"CUAL ES LA INFORMACIÓN MAS IMPORTANTE QUE DEBERIA CONOCER SOBRE XALKORI"**
- Cansancio
- Disminución del apetito
- Infección del tracto respiratorio superior
- Mareos
- Sensación de entumecimiento o cosquilleo en las extremidades

El siguiente efecto adverso indeseable se ha identificado con el uso de XALKORI tras la aprobación:

- Aumento de la enzima creatinina fosfoquinasa en sangre

XALKORI puede causar disminución de la fertilidad en mujeres y hombres. En las mujeres, esto podría afectar su capacidad de quedar embarazadas. En los hombres, esto podría afectar su capacidad de procrear un hijo. Consulte a su médico si tiene dudas relacionadas a la fertilidad.

Informe a su médico si tiene algún efecto indeseable que lo molesta o no resuelve. Estos no son todos los posibles efectos indeseables de XALKORI. Para mayor información, pregúntele a su médico. Pregunte a su médico por recomendaciones médicas sobre estos efectos indeseables.

SOBREDOSIFICACIÓN

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777

PRESENTACIONES

XALKORI 200 mg: envase con 60 cápsulas.

XALKORI 250 mg: envase con 60 cápsulas.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente de 20° a 25°C; se permiten excursiones de 15° a 30°C.
Almacenar en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°56.664

Elaborado por: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Freiburg, Alemania.
Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica.

Fecha última revisión: .../.../...

LPD: 30/Enero/2019

Para mayor información respecto del producto comunicarse al teléfono (011) 4788-7000

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT: [http:// www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp](http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp) o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

PFIZER S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-103305132 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 4 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.07 19:02:10 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.07 19:02:11 -03:00

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto
XALKORI, Crizotinib - cápsulas

Página 1 de 21

XALKORI CRIZOTINIB Cápsulas

Venta bajo receta archivada

Industria Alemana

COMPOSICIÓN

Cada cápsula de **XALKORI 200 mg** contiene:

Crizotinib	200 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,00 mg
Celulosa microcristalina	83,00 mg
Fosfato de calcio dibásico anhidro	83,00 mg
Almidón sódico glicolato	20,00 mg
Estearato de magnesio	12,00 mg

Cada cápsula de **XALKORI 250 mg** contiene:

Crizotinib	250 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,50 mg
Celulosa microcristalina	103,75 mg
Fosfato de calcio dibásico anhidro	103,75 mg
Almidón sódico glicolato	25,00 mg
Estearato de magnesio	15,00 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico, código ATC: L01XE16.

INDICACIONES

CPCNP metastásico ALK positivo

XALKORI es un inhibidor de quinasas indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico (CPCNP) cuyos tumores son positivos para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK, por sus siglas en inglés), determinado mediante un test aprobado por ANMAT.

CPCNP metastásico ROS1 positivo

XALKORI está indicado para el tratamiento de pacientes con CPCNP metastásico, cuyos tumores son positivos para ROS1.

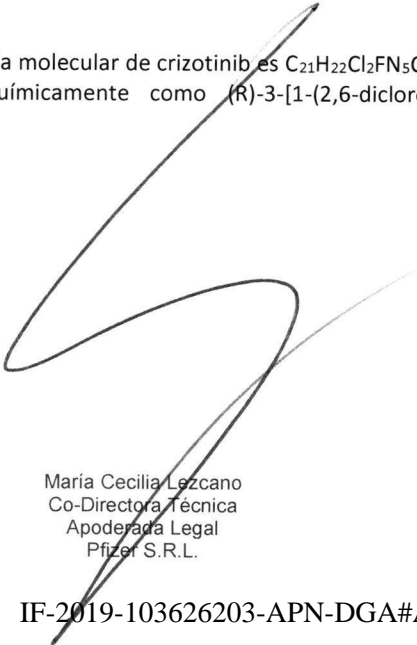
CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

DESCRIPCIÓN

Crizotinib es un inhibidor de receptores de las tirosina quinasas. La fórmula molecular de crizotinib es $C_{21}H_{22}Cl_2FN_5O$. El peso molecular es de 450,34 daltons. Crizotinib se describe químicamente como (R)-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-5-[1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]piridina-2-amina.

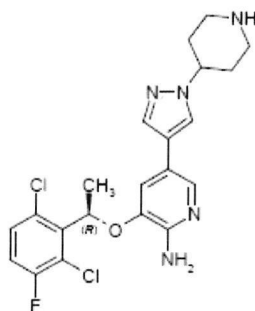
La estructura química de crizotinib se muestra a continuación:

LLD_Arg_USPIv22_30Jan2019_v1.0



María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

IF-2019-103626203-APN-DGA#ANMAT



Crizotinib es un polvo blanco a amarillo claro con un pKa de 9,4 (catión piperidinio) y de 5,6 (catión piridinio). La solubilidad de crizotinib en medios acuosos se reduce en un rango de pH 1,6 a pH 8,2 de más de 10 mg/ml a menos de 0,1 mg/ml. El logaritmo del coeficiente de partición (octanol/agua) con un pH de 7,4 es de 1,65.

XALKORI (crizotinib) para administración oral, se presentan como cápsulas de cubierta dura impresas que contienen 250 mg o 200 mg de crizotinib junto con dióxido de silicio coloidal, celulosa microcristalina, fosfato de calcio dibásico anhidro, glicolato sódico de almidón, estearato de magnesio y cubierta de cápsula de gelatina dura como excipientes.

La cubierta opaca de color rosado de la cápsula contiene gelatina, dióxido de titanio y óxido de hierro rojo. La cubierta opaca de color blanco de la cápsula contiene gelatina y dióxido de titanio. La tinta de impresión contiene goma laca, propilenglicol, solución amoniacal potente, hidróxido de potasio y óxido de hierro negro.

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Mecanismo de acción

Crizotinib es un inhibidor de receptores de las tirosina quinasa, que incluyen ALK, el receptor del factor de crecimiento hepatocitario (HGFR, c-Met), ROS1 (c-ros) y Recepteur d'Origine Nantais (RON). Las traslocaciones pueden afectar el gen ALK con la consiguiente expresión de proteínas de fusión oncogénica. La formación de proteínas de fusión ALK tiene como consecuencia la activación y desregulación de la expresión y señalización del gen que puede contribuir a un aumento de la proliferación y supervivencia celular en tumores que expresan estas proteínas. Crizotinib demostró una inhibición dependiente de la concentración de la fosforilación de ALK, ROS1 y c-Met en ensayos basados en células en los que se utilizaron líneas celulares tumorales y demostró actividad antitumoral en ratones con xenoinjertos de tumores que expresaron proteína 4 asociada al microtúbulo de equinodermo EML4 o nucleofosmina (NPM) proteína de fusión ALK o c-Met.

Farmacodinamia

Electrofisiología cardíaca

En un subestudio de ECG realizado en 52 pacientes con CPCNP ALK-positivo, la media máxima de cambio de QTcF (corregido según el método de Fridericia) desde el período basal fue de 12,3 ms (IC superior bilateral del 90%: 19,5 ms) luego de la administración de una dosis de XALKORI de 250 mg dos veces al día. Un análisis de exposición de QT indicó un aumento en el QTcF dependiente de las concentraciones plasmáticas de crizotinib (ver ADVERTENCIAS).

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Luego de la administración de 250 mg de XALKORI, dos veces al día, se alcanzó un estado estacionario al cabo de 15 días, y este permaneció estable, con una razón mediana de acumulación de 4,8. El estado de equilibrio [concentración mínima observada (C_{min}) y ABC] aumentó en mayor medida que la proporcional a la dosis con un rango de dosis de 200 mg a 300 mg, dos veces al día (0,8 a 1,2 veces la dosis recomendada aprobada).

LLD_Arg_USPIv22_30Jan2019_v1.0

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

IF-2019-103626203-APN-DGA#ANMAT

Absorción

Luego de una dosis única por vía oral, crizotinib se absorbió con una mediana de tiempo hasta la concentración máxima de 4 a 6 horas y la media de la biodisponibilidad absoluta de crizotinib fue del 43% (rango: 32% a 66%).

Efecto de las comidas

Una comida de alto contenido graso redujo el ABC_{0-inf} y la concentración máxima observada en plasma (C_{max}) de crizotinib en aproximadamente un 14%.

Distribución

La media geométrica del volumen de distribución (V_{ss}) de crizotinib fue de 1772l luego de la administración intravenosa de una dosis.

La unión de crizotinib a proteínas es de un 91% y es independiente de la concentración del medicamento *in vitro*. El crizotinib es un sustrato de la glicoproteína p (P-gp) *in vitro*. La razón de la concentración de sangre a plasma fue de aproximadamente 1.

Eliminación

La vida media terminal plasmática aparente de crizotinib fue de 42 horas, luego de una dosis única de crizotinib en los pacientes.

La media de la depuración aparente (CL/F) de crizotinib fue menor en el estado estacionario (60 l/h) luego de la administración de 250 mg, dos veces al día, que luego de una dosis única de 250 mg por vía oral (100 l/h).

Metabolismo

Crizotinib es metabolizado predominantemente por la CYP3A.

Excreción

Luego de la administración en pacientes sanos de una dosis de 250 mg de crizotinib radiomarcada, el 63% (53% sin alteraciones) de la dosis administrada, se recuperó en heces y un 22% (2,3% sin alteraciones), en orina.

Poblaciones especiales

No se han observado diferencias clínicas significativas en la farmacocinética del crizotinib, en base a la edad, sexo, etnia (asiáticos o no asiáticos) o peso corporal.

Pacientes con deterioro de la función hepática

La media del estado estacionario de crizotinib ABC y C_{max} , se redujo en un 9% en pacientes con deterioro hepático leve (AST mayor al LSN y bilirrubina total menor o igual a 1 vez el LSN o cualquier AST y bilirrubina total mayor a 1 vez el LSN, pero menor o igual a 1,5 veces el LSN), en comparación con los paciente con función hepática normal luego de una dosis de 250 mg oral de XALKORI dos veces al día.

La media del estado estacionario de crizotinib ABC aumento un 14% y la C_{max} aumentó un 9% en pacientes con insuficiencia hepática moderada (cualquier AST y bilirrubina total mayor a 1,5 veces el LSN y menor o igual a 3 veces el LSN) luego de la administración de XALKORI 200 mg oral dos veces al día en comparación con pacientes con función hepática normal, luego de una dosis de XALKORI de 250 mg oral dos veces al día.

La media del ABC se redujo en un 35% y la C_{max} se redujo en un 27% en pacientes con insuficiencia hepática severa (cualquier AST y bilirrubina total mayor a 3 veces el LSN), luego de una dosis de XALKORI de 250 mg oral 1 vez al día, en comparación con pacientes con función hepática normal, luego de una dosis de XALKORI de 250 mg oral dos veces al día. (ver POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION Y USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS)

Deterioro de la función renal

La insuficiencia renal leve o moderada (CLcr 60-89 ml/min o 30-59 ml/min, respectivamente calculado por la ecuación modificada de Cockcroft-Gault) no mostró un efecto clínicamente relevante en la exposición a crizotinib.

LLD_Arg_USPIv22_30Jan2019_v1.0

Maria Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

IF-2019-103626203-APN-DGA#ANMAT

Luego de una dosis única de 250 mg, la media ABC_{0-inf} del crizotinib aumento un 79% y la media C_{max} aumentó un 34%, en pacientes con insuficiencia renal severa ($CLcr < 30$ ml/min) los cuales no requerían diálisis, en comparación con pacientes con función renal normal ($CLcr \geq 90$ ml/min). Se observaron cambios similares en ABC_{inf} y C_{max} para el metabolito activo de crizotinib (Ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN y USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS).

Estudios de Interacciones medicamentosas

Estudios clínicos

Agentes reductores de la acidez gástrica: No se han observado diferencias clínicas significativas en la farmacocinética de crizotinib, cuando se utilizó concomitantemente con esomeprazol, un inhibidor de la bomba de protones.

Inhibidores potentes de la CYP3A

La administración concomitante de una dosis única de 150 mg por vía oral de crizotinib con ketoconazol, un inhibidor potente de la CYP3A, aumentó el ABC_{inf} en un 216% y la C_{max} en un 44%, en comparación con crizotinib solo. La coadministración de XALKORI 250 mg oral 1 vez al día con itraconazol, un inhibidor fuerte de la CYP3A, aumentó el estado basal del ABC en un 57% y la C_{max} en un 33%, en comparación con crizotinib solo (Ver PRECAUCIONES, Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Inductores potentes de la CYP3A

La administración concomitante de XALKORI 250 mg oral dos veces al día con rifampicina, un inductor potente de la CYP3A, redujo el ABC_{0-tau} en un 84% y la C_{max} en un 79% del crizotinib, en comparación con crizotinib solo (Ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Sustratos de la CYP3A

La coadministración de XALKORI 250 mg oral dos veces al día durante 28 días aumentó la ABC_{0-inf} de midazolam oral (sustrato CYP3A) 3,7 veces en comparación con midazolam solo (Ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Estudios in vitro

Enzimas CYP

Crizotinib es un inhibidor del CYP2B6 *in vitro*. El crizotinib no inhibe a CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6. El crizotinib no induce CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP3A.

Glucuroniltransferasa UDP-(UGT)

El crizotinib no inhibe UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 o UGT2B7.

Transportadores

Crizotinib inhibe la P-gp, al transportador de cationes orgánicos (OCT)1 y al OCT2. El crizotinib no inhibe a los aniones orgánicos que transportan poliproteínas (OATP)B1, OATP1B3, a los aniones de transporte orgánico (OAT)1, OAT3, o la bomba exportadora de sales biliares hepática (BSEP).

Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con crizotinib.

Crizotinib fue genotóxico en un ensayo *in vitro* de micronúcleos en cultivos de ovarios de hámster chino, en un ensayo *in vitro* de aberraciones cromosómicas de linfocitos humanos, y en ensayos *in vivo* de micronúcleos de médula ósea en ratas. Crizotinib no fue mutagénico *in vitro* en el ensayo de mutación bacteriana reversa (Ames).

No se han realizado estudios específicos con crizotinib en animales para evaluar su efecto sobre la fertilidad. Sin embargo, se considera que crizotinib puede potencialmente reducir la función reproductiva y la fertilidad en humanos, sobre la base de hallazgos de estudios de toxicidad con dosis repetidas en ratas. Los hallazgos observados en el tracto reproductivo de los machos incluyeron degeneración de espermatoцитos paquitenos testiculares en ratas que LLD_Arg_USPIv22_30Jan2019_v1.0

Maria Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

IF-2019-103626203-APN-DGA#ANMAT

recibieron una dosis igual o mayor de 50 mg/kg/día durante 28 días (más de 1,7 veces el ABC con la dosis humana recomendada). Los hallazgos observados en el tracto reproductivo de hembras incluyeron necrosis unicelular de folículos ováricos en una rata que recibió 500 mg/kg/día (aproximadamente 10 veces la dosis humana recomendada por mg/m²) durante 3 días.

ENSAYOS CLÍNICOS**CPCNP metastásico ALK-positivo sin tratamiento previo – Estudio 1 (Perfil 1014; NCT01154140)**

Se demostró la eficacia de XALKORI para el tratamiento de pacientes con CPCNP ALK-positivo metastásico, que no hayan recibido tratamiento sistémico previo para la enfermedad avanzada, en un ensayo aleatorizado, metacéntrico, controlado con principio activo y abierto (Estudio 1). Era necesario que los pacientes tuvieran un CPCNP ALK-positivo identificado por un método aprobado por la FDA, el kit Vysis ALK Break-Apart hibridación fluorescente in situ (FISH) Probe, antes de la aleatorización. El resultado principal de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP), en base al Criterio de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) versión 1.1, según la evaluación de la revisión radiológica independiente (RRI).

Los resultados adicionales de eficacia incluyeron la tasa de respuesta objetiva (TRO) según la evaluación de la RRI, Duración de Respuesta (DDR) y la supervivencia global (SG). Los síntomas del cáncer de pulmón informados por los pacientes fueron evaluados al inicio y periódicamente durante el tratamiento.

Se aleatorizaron los paciente para recibir XALKORI (n=172) o quimioterapia (n=171). La aleatorización se estratificó por el estado de desempeño según el Grupo Cooperativo Oncológico del Este (ECOG) (0-1,2), raza (asiáticos y no asiáticos) y metástasis cerebrales (presentes, ausentes). Los pacientes de la rama de XALKORI recibieron XALKORI 250 mg en forma oral dos veces al día, hasta la progresión documentada de la enfermedad, intolerancia al tratamiento o hasta que el investigador determinara que el paciente ya no experimentaba un beneficio clínico. La quimioterapia consistió en pemetrexed 500 mg/m² combinado con cisplatino 75 mg/m² o carboplatino a una dosis área bajo la curva (AUC) de 5 o 6 mg·min/mL por vía intravenosa cada 3 semanas hasta por 6 ciclos. No se les permitió a los pacientes en la rama de quimioterapia, recibir quimioterapia de mantenimiento. Al momento de la progresión documentada de la enfermedad y según la evaluación de la revisión radiológica independiente, a los pacientes aleatorizados a quimioterapia se les ofreció XALKORI.

Las características demográficas de toda la población del estudio fueron: 62% mujeres, mediana de edad 53 años, estado de desempeño basal ECOG 0 o 1 (95%), 51% de raza blanca y 46% asiática, 4% fumadores actuales, 32% ex fumadores y 64% no fumadores. Las características de la enfermedad de la población general del estudio fueron: enfermedad metastásica en 98% de los pacientes y el 92% de los tumores de los pacientes se clasificaron como una histología de adenocarcinoma, 27 % de los pacientes tenían metástasis cerebrales y 7% de los pacientes habían recibido quimioterapia sistémica como terapia adyuvante o neo adyuvante. Al momento del análisis final de la supervivencia global, el 84% de los pacientes aleatorizados a quimioterapia, recibieron subsecuentemente XALKORI.

El Estudio 1 demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLP en pacientes tratados con XALKORI. No hubo una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia global entre los pacientes tratados con XALKORI y los pacientes tratados con quimioterapia.

La Tabla 1 y la Figura 1 resumen los resultados de eficacia. La medición de síntomas basales y post tratamiento de disnea, tos y dolor en el pecho, reportados por los pacientes, sugirieron un retraso en el tiempo hasta la aparición o el empeoramiento de la disnea, pero no de la tos o el dolor en el pecho, en los pacientes tratados con XALKORI en comparación con quimioterapia. El retraso en el reporte del paciente en el inicio o empeoramiento de la disnea puede deberse a una sobreestimación, ya que los pacientes no estaban cegados al momento de la asignación del tratamiento.

Tabla 1. CPCNP metastásico ALK-positivo sin tratamiento previo - Resultados de eficacia en Estudio 1

	XALKORI (N=172)	Quimioterapia (N=171)
Supervivencia libre de progresión (en base a la RRI)		
Números de eventos (%)	100 (58%)	137 (80%)
Enfermedad progresiva	89 (52%)	132 (77%)

LLD_Arg_USPIv22_30Jan2019_v1.0

Maria Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

IF-2019-103626203-APN-DGA#ANMAT

Muerte	11 (6%)	5 (3%)
Mediana, meses (IC del 95%)	10.9 (8.3, 13.9)	7.0 (6.8, 8.2)
HR (IC del 95%) ^a	0.45 (0.35, 0.60)	
Valor p ^b	<0.001	
Supervivencia global^c		
Número de eventos (%)	71(41%)	81 (47%)
Mediana, meses (IC del 95%)	NA (45,8 NA)	47,5 (32,2 NA)
HR (IC del 95%) ^a	0,76 (0,55,1,05)	
Valor p ^b	0,098	
Respuestas del tumor (con base en RRI)		
Tasa de respuesta objetiva % (IC del 95%)	74% (67, 81)	45% (37, 53)
RC, n (%)	3 (1.7%)	2 (1.2%)
RP, n (%)	125 (73%)	75 (44%)
Valor p ^d	<0.001	
Duración de la respuesta		
Mediana, meses ^e (95% CI)	11.3 (8.1, 13.8)	5.3 (4.1, 5.8)

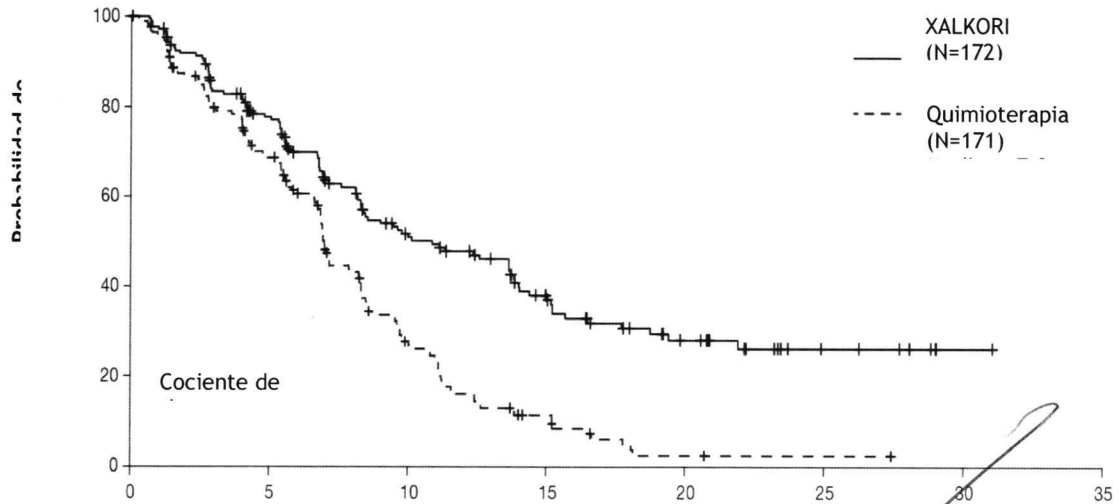
HR= tasa de riesgo; IC= intervalo de confianza; RRI= revisión radiológica independiente; NA= no alcanzado; RC= respuesta completa; RP= respuesta parcial.

^a Con base en el análisis de riesgos proporcionales de Cox estratificado

^b Con base en el test de rango logarítmico estratificado

^c Con base en el test estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel

Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión evaluadas por la RRI en el Estudio 1



Número en riesgo	
XALKORI	172
	120
	65
	38
	0
	19
	7
	1
	0

CPCNP metastásico ALK-positivo con tratamiento previo – Estudio 2

LLD_Arg_USPIv22_30Jan2019_v1.0

Maria Cecilia Lezano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

IF-2019-103626203-APN-DGA#ANMAT

CPCNP ALK-positivo metastásico, previamente tratados - Estudio 2 (Perfil 1007, NCT00932893)

Se demostró la eficacia de XALKORI como monoterapia para el tratamiento de 347 pacientes con CPCNP ALK-positivo metastásico, previamente tratados con un régimen quimioterápico basado en platino, en un estudio aleatorizado, multicéntrico, abierto, con control activo (Estudio 2). El resultado principal de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP) según RECIST versión 1.1, evaluado por la revisión radiológica independiente (RRI). Los resultados adicionales de eficacia incluyeron la tasa de respuesta objetiva (TRO) según la evaluación de la RRI, Duración de Respuesta (DDR) y supervivencia global (SG).

Se aleatorizaron los pacientes para recibir XALKORI 250 mg en forma oral dos veces al día (n= 173) o quimioterapia (n= 174). La quimioterapia consistió en pemetrexed 500 mg/m² (para pacientes sin tratamiento previo con pemetrexed, n= 99) o docetaxel 75 mg/m² (n= 72) intravenoso (IV) cada 21 días. Los pacientes en ambas ramas de tratamiento continuaron con el tratamiento hasta la progresión documentada de la enfermedad, intolerancia al tratamiento o hasta que el investigador determinara que el paciente ya no experimentaba un beneficio clínico. La aleatorización se estratificó por el estado de desempeño ECOG (0-1, 2), metástasis cerebrales (presentes, ausentes) y tratamiento previo con un inhibidor de la tirosina quinasa EGFR (sí, no). Era necesario que los pacientes tuvieran un CPCNP ALK-positivo identificado por el ensayo aprobado de la FDA, el kit Vysis ALK Break-Apart FISH Probe, antes de la aleatorización.

Las características demográficas de toda la población del estudio fueron de 56% mujeres, mediana de edad 50 años, estado de desempeño basal ECOG 0 o 1 (90%), 52% de raza blanca y 45% asiática, 4% fumadores actuales, 33% ex fumadores y 63% no fumadores. Las características de la enfermedad de la población total fue enfermedad metastásica en al menos 95% de los pacientes y al menos el 93% de los tumores de los pacientes se clasificaron como una histología de adenocarcinoma. Al momento del análisis final de la supervivencia global, 89% de los pacientes aleatorizados al grupo de quimioterapia recibió subsecuentemente XALKORI.

El Estudio 2 demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLP de los pacientes tratados con XALKORI. La Tabla 2 y la Figura 2 resumen los resultados de eficacia.

Tabla 2. CPCNP ALK-positivo metastásico Previamente Tratados – Resultados de eficacia en Estudio 2

	XALKORI (N= 173)	Quimioterapia (N= 174)
Supervivencia libre de progresión (en base a la RRI)		
Número de eventos (%)	100 (58%)	127 (73%)
Enfermedad progresiva	84 (49%)	119 (68%)
Muerte	16 (9%)	8 (5%)
Mediana, meses (IC del 95%)	7,7 (6,0; 8,8)	3,0 ^a (2,6; 4,3)
HR (IC del 95%) ^b	0,49 (0,37; 0,64)	
Valor p ^c	<0,001	
Supervivencia global^d		
Número de eventos (%)	116 (67%)	126 (72%)
Mediana, meses (IC del 95%)	21,7 (18,9; 30,5)	21,9 (16,8; 26,0)
HR ^b (IC del 95%)	0,85 (0,66; 1,10)	
Valor p ^c	0,229	
Respuestas del tumor (con base en RRI)		
Tasa de respuesta objetiva % (IC del 95%)	65% (58; 72)	20% (14; 26)
RC, n (%)	1 (0,6%)	0
RP, n (%)	112 (65%)	34 (20%)
Valor p ^e	<0,001	
Duración de la respuesta		
Mediana, meses (IC del 95%)	7,4 (6,1; 9,7)	5,6 (3,4; 8,3)

HR= tasa de riesgo; IC= intervalo de confianza; RC= respuesta completa; RP= respuesta parcial.

^aPara pemetrexed la SLP mediana fue de 4,2 meses. Para docetaxel la SLP mediana fue de 2,6 meses.

^bCon base en el análisis de riesgos proporcionales de Cox estratificado

LLD_Arg_USPIv22_30Jan2019_v1.0

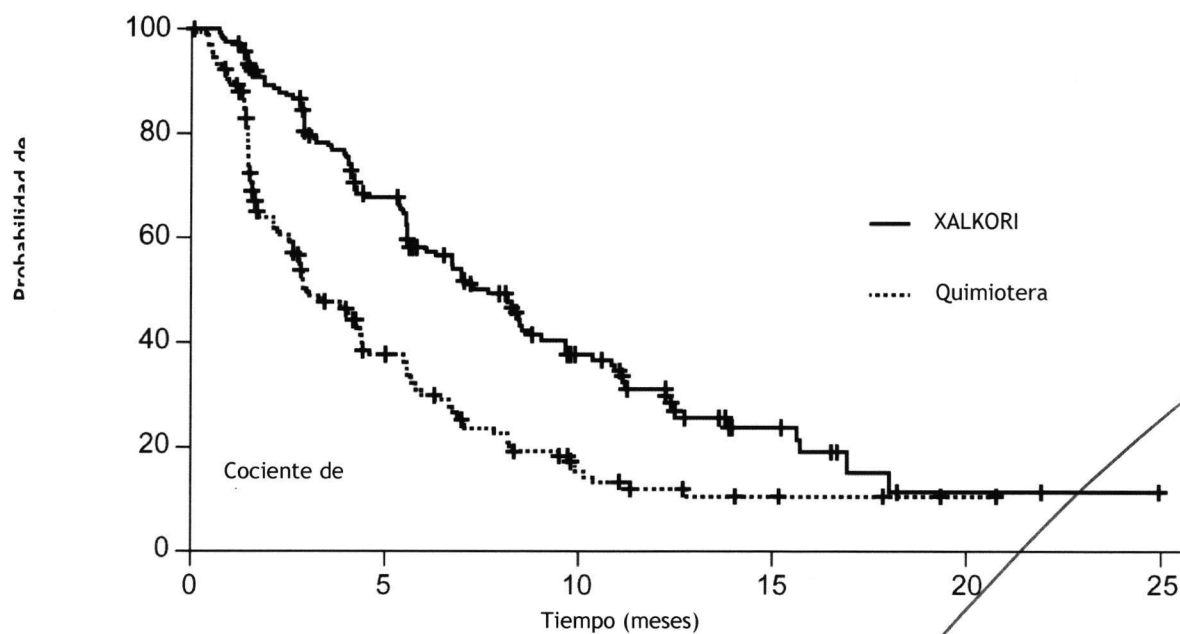
María Cecilia Lezcano
 Co-Directora Técnica
 Apoderada Legal
 Pfizer S.R.L.

ORIGINAL

^c Con base en el test de rango logarítmico estratificado

^d Con base en el test estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel

Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión evaluadas por la RRI en el Estudio 2



Número en riesgo						
XALKORI	173	93	38	11	2	0
Quimioterapia	174	49	15	4	1	0

LLD_Arg_USPIv22_30Jan2019_v1.0

Maria Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

IF-2019-103626203-APN-DGA#ANMAT

CPCNP metastásico ROS1 positivo – Estudio 3 (Perfil 1001, NCT00585195)

La eficacia y seguridad de XALKORI fue investigada en un estudio multicéntrico, de una sola rama (Estudio 3), en el que pacientes con CPCNP metastásico con reordenamiento de ROS 1 recibieron XALKORI 250 mg por vía oral dos veces al día. Era necesario que los pacientes tuvieran CPCNP avanzado confirmado por histología ROS 1 positivo, 18 años o mayor, estado de desempeño basal ECOG de 0, 1 o 2, y enfermedad medible. El resultado de eficacia fue TRO y DDR de acuerdo al RECIST versión 1.0, según la evaluación de la RRI y del investigador, con imagen radiológica cada 8 semanas durante las primeras 60 semanas.

Las características demográficas y de enfermedad fueron mujeres (56%), mediana de edad 53 años, valor basal del estado de desempeño (ECOG) 0 o 1 (98%), raza blanca 54% y asiática 42%, 22% ex fumadores, 78% no fumadores, 92% con enfermedad metastásica, 96% con adenocarcinoma, 14 % no recibieron quimioterapia sistémica para enfermedad metastásica y 80% recibieron quimioterapia previa basada en platino para enfermedad metastásica. El estado ROS1 fue determinado sobre las muestras de tejido de CPCNP por FISH con punto de quiebre desarrollado por un laboratorio (96%) o por RT-PCR (4%). Para la evaluación de positividad de ROS1 por FISH, se requirió $\geq 15\%$ de un mínimo de 50 núcleos evaluados contenidos en un reordenamiento del gen ROS1.

Resultados de eficacia resumidos en la tabla 3

Tabla 3. Resultados de CPCNC Metastásico ROS1 positivo* en Estudio 3

Parámetros de eficacia	RRI (N=50)	Evaluación del investigador (N=50)
Tasa de respuesta objetiva (IC del 95%)	66% (51, 79)	72% (58, 84)
Respuesta completa, n	1	5
Respuesta parcial, n	32	31
Duración de la respuesta		
Mediana, meses (IC del 95%)	18.3 (12.7, NA)	NA (14.5, NA)

RRI= revisión radiológica independiente; IC=Intervalo de confianza; NA=no alcanzado.

*Evaluado de acuerdo a RECIST versión 1.0.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**Posología recomendada**

La dosis recomendada de XALKORI es de 250 mg por vía oral, con o sin alimentos, dos veces al día hasta la progresión de la enfermedad o hasta que el paciente no lo tolere.

Las cápsulas deben ingerirse enteras. En caso de omisión de una dosis de XALKORI, compense dicha dosis, salvo que resten menos de 6 horas hasta la dosis siguiente. Si se producen vómitos luego de la ingesta de una dosis de XALKORI, tome la próxima dosis a la hora habitual.

Modificación de la dosis debido a reacciones adversas

Las reducciones de dosis recomendadas se describen a continuación:

- Primera reducción de dosis: XALKORI 200 mg, vía oral, dos veces al día
- Segunda reducción de dosis: XALKORI 250 mg, vía oral, una vez al día
- Interrumpa en forma permanente si no puede tolerar XALKORI 250 mg por vía oral, una vez al día

En las tablas 4 y 5, se proporcionan las modificaciones de las dosis a causa de las reacciones adversas con XALKORI

Tabla 4: Modificación de la dosis de XALKORI – Toxicidades hematológicas^a

Severidad de la reacción adversa ^b	Modificación de la posología de XALKORI
Grado 3	Discontinuar hasta la recuperación hasta un grado 2 o menor, luego retomar con la misma posología
Grado 4	Discontinuar hasta la recuperación hasta un grado 2 o menor, luego retomar con la menor posología

LLD_Arg_USPIv22_30Jan2019_v1.0

Maria Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

IF-2019-103626203-APN-DGA#ANMAT

ORIGINAL

^aSalvo linfopenia (a menos que esté relacionada con eventos clínicos, p. ej. infecciones oportunistas).

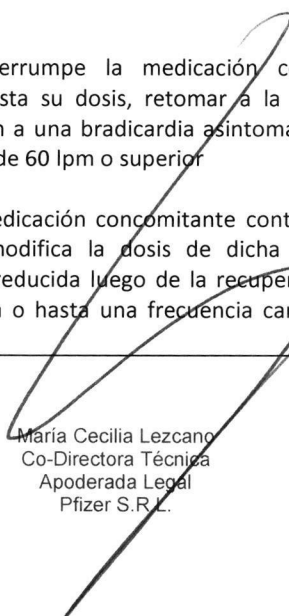
^bGrados definidos por los Criterios de Terminología Común para los eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (CTCAE), versión 4.0.

Se debe monitorear el hemograma completo, incluido el recuento diferencial de glóbulos blancos, cada mes y según lo indicado clínicamente, con pruebas repetidas con más frecuencia si se observan anomalías de Grado 3 o 4 o si se produce fiebre o infección.

Tabla 5: Modificación de la dosis de XALKORI – Toxicidades no hematológicas

Severidad de la reacción adversa ^a	Posología de XALKORI
Hepatotoxicidad (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)	
Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) o de la aspartato aminotransferasa (AST) mayor a 5 veces el límite superior normal (LSN) con una bilirrubina total menor o igual a 1,5 veces el LSN	Discontinuar hasta la recuperación hasta el nivel basal o menor o igual a 3 veces el LSN, luego retomar la dosis siguiente más baja.
Aumento de la ALT o de la AST mayor a 3 veces el LSN con elevación concurrente de la bilirrubina total mayor a 1,5 veces el LSN (en ausencia de colestasis o hemólisis)	Discontinuar permanentemente.
Enfermedad pulmonar intersticial (Neumonitis) (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)	
Cualquier grado relacionada con el medicamento	Discontinuar permanentemente.
Prolongación del intervalo QTc (VER ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)	
QTc corregido para ritmo cardíaco mayor a 500 ms en al menos 2 ECGs (electrocardiograma) diferentes	Discontinuar hasta la recuperación hasta el valor basal o hasta un QTc menor a 481 ms, luego retomar la dosis siguiente más baja.
QTc mayor a 500 ms o un cambio mayor o igual a 60 ms desde el valor basal con Torsade de pointes o taquicardia ventricular polimórfica o signos/síntomas de arritmia seria	Discontinuar permanentemente.
Bradicardia (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)	
Bradicardia ^b (sintomática, puede ser severa y médicamente significativa, requiere de intervención médica)	Suspender hasta la recuperación a una bradicardia asintomática o a una frecuencia cardíaca de 60 lpm o superior Evaluar los medicamentos concomitantes que se sabe causan bradicardia, así como también los medicamentos antihipertensivos Si se identifica e interrumpe la medicación concomitante contribuyente, o se ajusta su dosis, retomar a la dosis previa luego de la recuperación a una bradicardia asintomática o hasta una frecuencia cardíaca de 60 lpm o superior Si no se identifica la medicación concomitante contribuyente, o no se discontinúa o modifica la dosis de dicha medicación, retomar con una dosis reducida luego de la recuperación a una bradicardia asintomática o hasta una frecuencia cardíaca de 60 lpm o superior

LLD_Arg_USPIv22_30Jan2019_v1.0


Maria Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

Severidad de la reacción adversa ^a	Posología de XALKORI
Bradicardia ^{b, c} (consecuencias con riesgo de vida, requiere de intervención urgente)	Discontinuar permanentemente si no se identifica la medicación concomitante contribuyente. Si se identifica la medicación concomitante contribuyente y se discontinúa, o se ajusta su dosis, retomar a una dosis de 250 mg una vez al día luego de la recuperación a una bradicardia asintomática o hasta una frecuencia cardíaca de 60 lpm o superior con monitoreo frecuente
Pérdida severa de la visión (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)	
Pérdida de la visión (Trastorno visual de grado 4)	Discontinuar durante la evaluación de pérdida severa de la visión

^a Grados definidos por los Criterios de Terminología Común para los eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (CTCAE), versión 4.0.

^b Frecuencia cardíaca menor a 60 latidos por minuto (lpm).

^c Discontinuar permanentemente en caso de recurrencia.

Una vez al mes, deben realizarse hemogramas completos que incluyan un recuento diferencial de leucocitos según la indicación clínica, con un aumento de la frecuencia de repetición de análisis en caso de observarse anomalías de grado 3 ó 4, o en caso de fiebre o infección.

Modificación de la dosis en insuficiencia hepática moderada y severa

La dosis recomendada de XALKORI en pacientes con deterioro hepático moderado preexistente (cualquier aspartato aminotransferasa (AST) y bilirrubina total mayor a 1,5 veces el límite superior normal (LSN) y menor o igual a 3 veces el LSN), es de 200 mg orales dos veces al día.

La dosis recomendada de XALKORI en pacientes con deterioro hepático severo preexistente (cualquier AST y bilirrubina total mayor a 3 veces el LSN) es de 250 mg oral una vez al día (ver USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS y PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS).

Modificación de la dosis en insuficiencia renal severa

La dosis de XALKORI recomendada en pacientes con deterioro renal severo (depuración de creatinina <30 ml/min calculada usando la ecuación modificada de Cockcroft-Gault) que no requieren diálisis es de 250 mg vía oral, una vez al día (Ver USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS y CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Propiedades farmacodinámicas).

Modificación de la dosis para el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A. Si el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A es inevitable, se debe reducir la dosis de XALKORI a 250 mg por vía oral 1 vez al día (ver INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION). Luego de discontinuar el inhibidor potente del CYP3A, se debe iniciar la dosis de XALKORI utilizada antes de la administración concomitante con el inhibidor potente del CYP3A.

CONTRAINDICACIONES

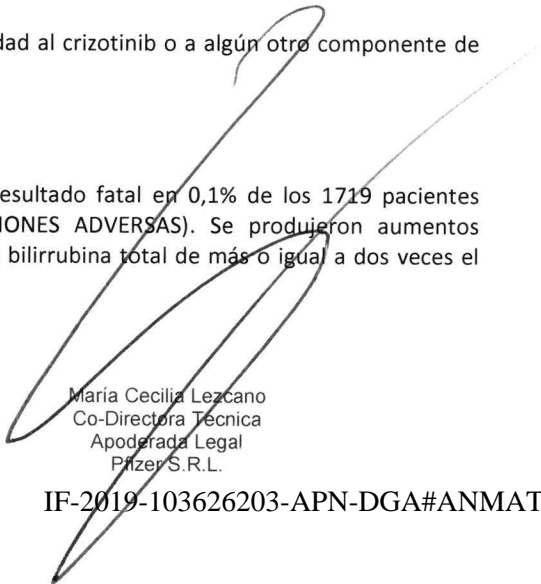
El uso de XALKORI está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al crizotinib o a algún otro componente de XALKORI.

ADVERTENCIAS

Hepatotoxicidad

Se reportó hepatotoxicidad derivada del uso del medicamento con resultado fatal en 0,1% de los 1719 pacientes tratados con XALKORI a lo largo de estudios clínicos (ver REACCIONES ADVERSAS). Se produjeron aumentos concurrentes de la ALT o AST mayor o igual a tres veces el LSN y de la bilirrubina total de más o igual a dos veces el LSN, con fosfatasa alcalina normal en <1% tratados con XALKORI.

LLD_Arg_USPIv22_30Jan2019_v1.0


 María Cecilia Lezcano
 Co-Directora Técnica
 Apoderada Legal
 Pfizer S.R.L.

IF-2019-103626203-APN-DGA#ANMAT

Además, se produjeron aumentos de la ALT o de la AST de más de 5 veces el LSN en 11% y 6% de los pacientes respectivamente. El 1,0 % de los pacientes requirieron discontinuar el tratamiento en forma permanente debido a elevación de las transaminasas. Las elevaciones de las transaminasas ocurrieron generalmente dentro de los primeros 2 meses de tratamiento.

Realizar análisis de función hepática que incluyan ALT, AST y bilirrubina total cada 2 semanas durante los primeros 2 meses del tratamiento, luego una vez al mes y según indicación clínica, con un aumento de la frecuencia de análisis en caso de aumento de transaminasas hepáticas, fosfatasa alcalina o bilirrubina total. Se recomienda suspender temporalmente, reducir la dosis o discontinuar en forma permanente XALKORI en caso de hepatotoxicidad. (Ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

Enfermedad pulmonar intersticial (Neumonitis)

En pacientes tratados con XALKORI puede ocurrir enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis severa, amenazante para la vida o letal. Durante los ensayos clínicos (n= 1719), 2,9% de los pacientes tratados con XALKORI presentaron algún grado de EPI, el 1% presentó un EPI grado 3 o 4 y el 0,5% fueron casos mortales de EPI (ver REACCIONES ADVERSAS). La Enfermedad Pulmonar Intersticial generalmente ocurre dentro de los tres meses luego del inicio del tratamiento con XALKORI.

Debe controlarse a los pacientes para detectar síntomas pulmonares indicativos de EPI/neumonitis. Deben excluirse otras causas posibles de EPI/neumonitis y discontinuar permanentemente el uso de XALKORI en pacientes con diagnóstico de EPI/neumonitis relacionada con el medicamento. (Ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

Prolongación del intervalo QT

Puede ocurrir una prolongación del intervalo QTc en pacientes tratados con XALKORI. Durante los ensayos clínicos, se observó en 2,1% de 1616 pacientes una prolongación del intervalo QTcF (QT corregido de acuerdo al método Fridericia) mayor o igual a 500 ms y en el 5.0% de 1582 pacientes se observó un intervalo QTcF mayor o igual a 60 ms, evaluado en una máquina automática para lectura y evaluación del ECG.

Evite el uso de XALKORI en pacientes con síndrome de QT largo congénito. Monitoree los ECG y los electrolitos en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias, anomalías electrolíticas o que estén tomando medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT.

Se recomienda suspender temporalmente, reducir la dosis o discontinuar en forma permanente XALKORI en caso de prolongación del intervalo QT/QTc (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN y CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Bradicardia

Puede producirse bradicardia sintomática en pacientes bajo tratamiento con XALKORI. Durante los ensayos clínicos se observó bradicardia en 13% de 1719 pacientes tratados con XALKORI. Síncope grado 3 ocurrió en 2,4% de los pacientes tratados con XALKORI y en 0,6% de los pacientes tratados con quimioterapia (ver REACCIONES ADVERSAS).

Evite administrar XALKORI en combinación con otros medicamentos de los cuales se sabe causan bradicardia (por ejemplo, betabloqueantes, bloqueantes cálcicos no dihidropiridínicos, clonidina y digoxina) tanto como sea posible. Monitoree la frecuencia cardíaca y la tensión arterial regularmente. En casos de bradicardia, vuelva a evaluar el uso de medicamentos de los cuales se sabe causan bradicardia. Se recomienda suspender temporalmente, reducir la dosis o discontinuar en forma permanente XALKORI en caso de bradicardia (Ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

Pérdida severa de la visión

Durante todos los ensayos clínicos, la incidencia del defecto de campo visual de grado 4 con pérdida de la visión, fue 0,2% de 1719 pacientes (ver REACCIONES ADVERSAS). La atrofia óptica y el trastorno del nervio óptico se informaron como causas potenciales de la pérdida de la visión.

Interrumpa el tratamiento con XALKORI en pacientes con una nueva aparición de pérdida severa de la visión (mejor visión corregida menor que 20/200 en uno o ambos ojos). Realice una evaluación oftalmológica que conste de mejor agudeza visual corregida, fotografías retinales, campos visuales, tomografía de coherencia óptica (TCO) y otras evaluaciones apropiadas para una nueva aparición de pérdida grave de la visión. Hay información insuficiente para LLD_Arg_USPIv22_30Jan2019_v1.0

Maria Cecilia Lezoano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

caracterizar el riesgo de continuación de XALKORI en pacientes con pérdida grave de la visión; una decisión de retomar la terapia con XALKORI debería considerar los beneficios potenciales para el paciente.

Toxicidad embrifetal

Basado en su mecanismo de acción, XALKORI puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. En estudios de reproducción animal, la administración oral de crizotinib a ratas preñadas durante la organogénesis a exposiciones similares a aquellas observadas a la máxima dosis clínica recomendada en humanos, resultó en embriotoxicidad y fetotoxicidad. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. Advertir a las mujeres en edad fértil sobre el uso de anticoncepción efectiva durante el tratamiento con XALKORI y por al menos 45 días después de la dosis final. Advertir a los varones con parejas femeninas en edad fértil que deben utilizar preservativos durante el tratamiento con XALKORI y por al menos 90 días después de la dosis final (ver USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS y Carcinogénesis, Mutagénesis, Trastornos de la Fertilidad).

PRECAUCIONES

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Efectos de otros medicamentos sobre XALKORI

Inhibidores moderados o potentes de la CYP3A

La administración concomitante de crizotinib con inhibidores potentes del CYP3A aumenta las concentraciones de crizotinib en plasma (ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS), las cuales pueden aumentar el riesgo de reacciones adversas de XALKORI. Evite el uso concomitante de inhibidores potentes de la CYP3A. Si el uso de inhibidores potentes de CYP3A no puede evitarse, reduzca la dosis de XALKORI (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN). Evite el pomelo y el jugo de pomelo que puede también aumentar la concentración de crizotinib en plasma. Tenga precaución con la administración concomitante de inhibidores moderados de la CYP3A.

Inductores potentes de la CYP3A

La administración concomitante de crizotinib con inductores potentes de la CYP3A reduce las concentraciones de crizotinib en plasma (ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS) que puede reducir la eficacia de XALKORI. Evite el uso concomitante de inductores potentes de la CYP3A.

Efectos de XALKORI sobre otros medicamentos

Sustratos de CYP3A

El uso concomitante de crizotinib aumenta la concentración en plasma de los sustratos de CYP3A (ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS), que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas de dichos sustratos. Evite la administración concomitante XALKORI con sustratos de la CYP3A con rangos terapéuticos estrechos, los cuales pueden llevar a manifestarse reacciones adversas serias. Si se requiere la administración concomitante de estos sustratos de la CYP3

A, reducir la dosis de los sustratos de la CYP3A de acuerdo a las indicaciones del prospecto aprobadas.

Medicamentos que prolongan el intervalo QT

XALKORI puede prolongar el intervalo QT/QTc. Evite el uso concomitante de XALKORI con medicamentos que prolongan el intervalo QT (ver ADVERTENCIAS Y CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS)

Medicamentos que causan bradicardia

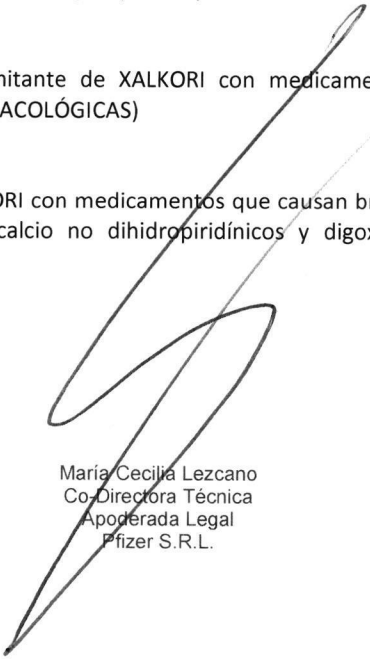
XALKORI puede causar bradicardia. Evite el uso concomitante de XALKORI con medicamentos que causan bradicardia (por ejemplo bloqueadores beta, bloqueadores de los canales de calcio no dihidropiridínicos y digoxina) (ver ADVERTENCIAS)

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen de riesgos

LLD_Arg_USPIv22_30Jan2019_v1.0



María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

Basado en hallazgos en animales y en su mecanismo de acción, XALKORI puede provocar daños al feto al administrarse en mujeres embarazadas (ver **PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS**). No existen datos disponibles sobre la administración de XALKORI en embarazadas. En estudios de reproducción animal, la administración oral de crizotinib a ratas preñadas durante la organogénesis, a exposición similar a aquellas esperadas con la dosis máxima recomendada en humanos resulto en embriotoxicidad y fetotoxicidad (ver DATOS). Advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto.

En la población general EE.UU., el riesgo estimado de los principales defectos de nacimiento y aborto involuntario en los embarazos clínicamente reconocidas es de 2 a 4% y de entre 15 y 20%, respectivamente.

Datos

Datos en animales

Se administró crizotinib en ratas y conejas preñadas durante la organogénesis para estudiar los efectos sobre el desarrollo embrio-fetal. Hubo un aumento de las pérdidas posteriores a la implantación con dosis ≥ 50 mg/kg/día (aproximadamente 0,6 veces el ABC de la dosis humana recomendada) en ratas. No se observaron efectos teratogénicos en ratas con dosis de hasta la dosis materna tóxica de 200 mg/kg/día (aproximadamente 2,7 veces el ABC de la dosis humana recomendada) ni en conejas con dosis de hasta 60 mg/kg/día (aproximadamente 1,6 veces el ABC de la dosis humana recomendada), aunque se redujeron los pesos corporales de los fetos con estas dosis.

Lactancia

Resumen de Riesgos

No hay información sobre la presencia de crizotinib o sus metabolitos en la leche humana, los efectos en el lactante, o los efectos sobre la producción de leche. Dado su potencial de reacciones adversas en lactantes, advertir a las mujeres de no dar de mamar durante el tratamiento con XALKORI y por 45 días luego de la dosis final.

Mujeres y Hombres en edad fértil

Pruebas de embarazo

Verificar un posible embarazo en la mujeres en edad fértil, antes de iniciar el tratamiento con XALKORI (ver USO EN POBLACIONES ESPECIFICAS)

Anticoncepción

XALKORI puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas (ver USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS).

Mujeres

Advertir a las mujeres en edad fértil que deben usar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con XALKORI y por al menos 45 días luego de la dosis final.

Hombres

Dado el potencial genotóxico, advertir a los varones con parejas femeninas con potencial reproductivo que deben utilizar preservativos durante el tratamiento con XALKORI y por al menos 90 días luego de completarlo.

Infertilidad

Basado en los hallazgos en órganos reproductivos de animales, XALKORI puede reducir la fertilidad en mujeres y varones con potencial reproductivo. No se sabe si estos efectos sobre la fertilidad son reversibles.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de XALKORI en pacientes pediátricos.

Datos de toxicidad en animales jóvenes

LLD_Arg_USPIv22_30Jan2019_v1.0


María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

Se observó una reducción de la formación ósea en huesos largos en desarrollo de ratas inmaduras con una dosis de 150 mg/kg/día, con un régimen de una dosis al día durante 28 días (aproximadamente 5,4 veces el ABC en pacientes adultos con la dosis humana recomendada). Otras toxicidades que pueden afectar potencialmente a los pacientes pediátricos no se han evaluado en animales inmaduros.

Uso geriátrico

Del total de pacientes con CPCNP Metastásico ALK-positivo tratados con XALKORI en estudios clínicos (n=1669), 16% tenían 65 años o más, y 3,8% tenían 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad o eficacia entre estos pacientes y pacientes más jóvenes.

Estudio clínicos de XALKORI en pacientes con CPCNP Metastásico ROS1-positivo, no incluyeron suficiente número de pacientes de 65 años o mayores, para determinar si responden diferentemente de los pacientes más jóvenes.

Deterioro de la función hepática

Las concentraciones de crizotinib aumentan en pacientes con deterioro hepático preexistente moderado (cualquier AST y bilirrubina total mayor a 1,5 veces el LSN y menor o igual a 3 veces el LSN), o severo (cualquier AST y bilirrubina total mayor a 3 veces el LSN) (ver PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS). Reducir la dosis de XALKORI en pacientes con deterioro hepático moderado o severo (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN). No se recomienda ajuste de dosis en pacientes con deterioro hepático leve preexistente (AST mayor al LSN y bilirrubina total menor o igual a 1 vez el LSN, pero menor o igual a 1,5 veces el LSN).

Deterioro de la función renal

En pacientes con deterioro de la función renal severa preexistente (CLcr menor a 30 ml/min calculado usando la ecuación modificada de Cockcroft-Gault) que no requieren diálisis se observó incremento en la exposición a crizotinib. Por lo tanto, reducir la dosis de XALKORI en estos pacientes (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN y PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS). No se recomienda ajuste de dosis en pacientes con deterioro renal moderado a leve (CLcr entre 30 y 89 ml/min).

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otras secciones del prospecto:

- Hepatotoxicidad (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES).
- Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES).
- Prolongación del intervalo QTc (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES).
- Bradicardia (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES).
- Pérdida severa de la visión (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES)

Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente a las tasas en estudios clínicos de otro medicamento y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

Los datos en Advertencias y precauciones reflejan la exposición a XALKORI en 1719 pacientes que recibieron XALKORI 250 mg dos veces al día incluidos en los Estudios 1 (incluyendo 109 pacientes adicionales que cruzaron desde el grupo de control), 2, 3, un ensayo de un solo brazo (n = 1063) de CPCNP ALK positivo, y un cohorte de expansión de estudio de hallazgo de dosis en pacientes con CPCNP (n = 154).

La data descrita abajo se basa principalmente en 343 pacientes con CPCNP ALK-positivo metastásico que recibieron XALKORI a una dosis de 250 mg dos veces al día por vía oral, en dos ensayos abiertos aleatorizados, controlados con principio activo (Estudios 1 y 2). La seguridad de XALKORI fue también evaluada en 50 pacientes con CPCNP metastásico ROS1 positivo de un estudio de un solo brazo (Estudio 3).

LLD_Arg_USPIv22_30Jan2019_v1.0



María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

IF-2019-103626203-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-103626203-APN-DGA#ANMAT

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 25\%$) de XALKORI son trastornos visuales, náuseas, diarrea, vómitos, constipación, edema, elevación de las transaminasas, fatiga, infección respiratoria superior, disminución del apetito, mareos neuropatía.

Estudio 1 de CPCNP Metastásico ALK-positivo Sin Tratamiento Previo (Perfil 1014)

Los datos en la Tabla 6 derivan de 340 pacientes con CPCNP metastásico ALK-positivo que no hayan estado bajo tratamiento sistémico previo para la enfermedad avanzada que recibieron tratamiento en un ensayo aleatorizado, multicéntrico, controlado con principio activo y abierto (Estudio 1). Los pacientes en el grupo de XALKORI (n=171) recibieron XALKORI 250 mg oralmente dos veces por día hasta que se documentó la progresión de la enfermedad, la intolerancia al tratamiento, o que el investigador determinó que el paciente no presentaba más beneficios clínicos. Un total de 169 pacientes en el grupo de quimioterapia recibieron 500 mg/m² de pemetrexed con cisplatino 75 mg/m² (n=91) o carboplatino a una dosis calculada para producir un área bajo la curva de concentración-tiempo (ABC) de 5 o 6 mg·min/mL (n=78). La quimioterapia se administró mediante infusión intravenosa cada 3 semanas por hasta 6 ciclos, en ausencia de toxicidades limitantes de la dosis relacionadas con la quimioterapia. Luego de los 6 ciclos, los pacientes permanecieron en el estudio sin tratamientos anti-cáncer adicionales, y las evaluaciones de los tumores continuaron hasta que se documentó la progresión de la enfermedad.

La duración mediana del tratamiento del estudio fue de 10,9 meses para los pacientes del grupo que recibió XALKORI y de 4,1 meses para los pacientes del grupo que recibió quimioterapia. La mediana de la duración del tratamiento fue de 5,2 meses para pacientes que recibieron XALKORI luego del cruce desde quimioterapia. Entre los 340 pacientes que fueron tratados en el Estudio 1, la edad mediana era de 53 años; 16% de los pacientes eran mayores de 65 años. Un total del 62% de los pacientes eran mujeres y el 46% provenían de Asia.

Se informaron reacciones adversas graves en 34% de los pacientes tratados con XALKORI. Las reacciones adversas graves más frecuentes informadas en pacientes tratados con XALKORI fueron disnea (4,1%) y embolia pulmonar (2,9%). Las reacciones adversas mortales en pacientes tratados con XALKORI ocurrieron en 2,3% pacientes, que comprendían: shock séptico, insuficiencia respiratoria aguda, y cetoacidosis diabética.

Se requirieron reducciones de la dosis debido a las reacciones adversas en el 6% de los pacientes tratados con XALKORI. Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a la reducción de la dosis en los pacientes tratados con XALKORI fueron náuseas (1,8%) y elevación de transaminasas (1,8%).


La interrupción del tratamiento en pacientes tratados con XALKORI por reacciones adversas fue del 8%. Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a la interrupción en pacientes tratados con XALKORI fueron elevación de transaminasas (1,2%), hepatotoxicidad (1,2%) y EPI (1,2%).

Las Tablas 6 y 7 resumen las Reacciones Adversas comunes y las Anormalidades del Laboratorio en pacientes tratados con XALKORI.

Tabla 6. Reacciones Adversas informadas en una Incidencia Mayor ($\geq 5\%$ mayor para todos los grados o $\geq 2\%$ mayor para los Grados 3/4) con XALKORI que con Quimioterapia en el Estudio 1[†]

Reacción adversa	XALKORI (N = 171)		Quimioterapia (Pemetrexed/Cisplatino o Pemetrexed/Carboplatino) (N = 169)	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4(%)
Cardíacas				
QT prolongado del ECG	6	2	2	0
Bradicardia ^a	14	1	1	0
Oculares				
Trastorno de la visión ^b	71	1	10	0

LLD_Arg_USPIv22_30Jan2019_v1.0


 Maria Cecilia Lezcano
 Co-Directora Técnica
 Apoderada Legal
 Pfizer S.R.L.

IE-2019-103626203-APN-DGA#ANMAT

Gastrointestinales				
Vómitos	46	2	36	3
Diarrea	61	2	13	1
Constipación	43	2	30	0
Dispepsia	14	0	2	0
Disfagia	10	1	2	1
Dolor abdominal ^c	26	0	12	0
Esofagitis ^d	6	2	1	0
Generales y Afecciones en el Lugar de Administración				
Edema ^e	49	1	12	1
Pirexia	19	0	11	1
Infecciones e Infestaciones				
Infección respiratoria superior ^f	32	0	12	1
Investigaciones				
Aumento de peso	8	1	2	0
Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo				
Dolor en las extremidades	16	0	7	0
Espasmos musculares	8	0	2	1
Sistema Nervioso				
Mareos ^g	18	0	10	1
Disgeusia	26	0	5	0
Cefalea	22	1	15	0

[†]Las reacciones adversas fueron graduadas utilizando NCI CTCAE versión 4.0

Incluye casos informados en los términos agrupados:

^aBradicardia (Bradicardia, bradicardia sinusal)

^bTrastorno visual (Diplopía, fotofobia, fotsia, agudeza visual reducida, visión borrosa, flotadores vítreos, disminución visual)

^cDolor abdominal (Molestia abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, sensibilidad en el abdomen)

^dEsofagitis (Esofagitis, úlcera esofageal)

^eEdema (Edema, edema periférico, edema facial, edema generalizado, hinchazón local, edema periorbitario)

^fInfección respiratoria superior (Nasofaringitis, faringitis, rinitis, infección de la vía respiratoria superior)

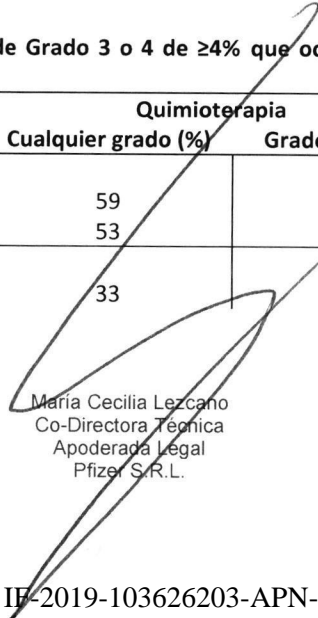
^gMareos (trastorno del equilibrio, mareos, mareos posturales, presíncope)

Las reacciones adversas adicionales que ocurrieron en una incidencia total entre el 1% y el 60% en pacientes tratados con XALKORI incluían náuseas (56%), disminución del apetito (30%), fatiga (29%), neuropatía (21%; trastornos en la marcha, hipoestesia, debilidad muscular, neuralgia, neuropatía periférica, parestesia, neuropatía periférica sensitiva, polineuropatía, trastornos sensoriales), erupción (11%), quiste renal (5%), EPI (1%; EPI, neumonitis), síncope (1%), y disminución de testosterona en sangre (1% hipogonadismo).

Tabla 7 - Anormalidades del Laboratorio Emergentes del Tratamiento de Grado 3 o 4 de $\geq 4\%$ que ocurrieron en pacientes tratados con XALKORI en el Estudio 1

Anormalidad del Laboratorio	XALKORI		Quimioterapia	
	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)
Hematología				
Neutropenia	52	11	59	16
Linfopenia	48	7	53	13
Química				
Aumento de la ALT	79	15	33	2

LLD_Arg_USPIv22_30Jan2019_v1.0


 María Cecilia Lezcano
 Co-Directora Técnica
 Apoderada Legal
 Pfizer S.R.L.

Anormalidad del Laboratorio	XALKORI		Quimioterapia	
	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)
Aumento de la AST	66	8	28	1
Hipofosfatemia	32	10	21	6

Una anomalía adicional en pruebas de laboratorio en los pacientes tratados con XALKORI fue un aumento en la creatinina (Cualquier grado: 99%, Grado 3: 2%, Grado 4: 0%) en comparación con el grupo de quimioterapia (Cualquier grado: 92%, Grado 3: 0%, Grado 4: 1%).

Estudio 2 de CPCNP ALK-positivo metastásico con tratamiento previo (Perfil 1007)

Los datos en la Tabla 8 provienen de 343 pacientes con CPCNP ALK-positivo metastásico enrolados en un ensayo (Estudio 2) aleatorizado, multicéntrico, abierto y con control activo. Los pacientes en la rama de XALKORI (n= 172) recibieron XALKORI 250 mg vía oral dos veces al día hasta una progresión documentada de la enfermedad, intolerancia al tratamiento o hasta que el investigador determinó que el paciente ya no experimentaba un beneficio clínico. Un total de 171 pacientes en la rama de quimioterapia recibieron pemetrexed 500 mg/m² (n= 99) o docetaxel 75 mg/m² (n=72) mediante infusión intravenosa cada tres semanas hasta una progresión documentada de la enfermedad, intolerancia al tratamiento o hasta que el investigador determinó que el paciente ya no experimentaba un beneficio clínico. Los pacientes en la rama de quimioterapia recibieron pemetrexed a menos que hubieran recibido pemetrexed como parte de un tratamiento de primera línea o mantenimiento.

La duración mediana del tratamiento del estudio fue de 7,1 meses para los pacientes que recibieron XALKORI y 2,8 meses para los pacientes que recibieron quimioterapia. A lo largo de los 347 pacientes que fueron aleatorizados al tratamiento del estudio (343 recibieron al menos una dosis del tratamiento del estudio), la edad mediana fue de 50 años; 14% de los pacientes fueron mayores de 65 años. Un total de 56% de los pacientes fueron mujeres y 45% de los pacientes fueron asiáticos.

Se reportaron reacciones adversas serias en 37% de los pacientes tratados con XALKORI y en 23% de los pacientes en el grupo de quimioterapia. Las reacciones adversas serias más frecuentes notificadas en pacientes tratados con XALKORI fueron neumonía (4,1%), embolia pulmonar (3,5%), disnea (2,3%) y enfermedad pulmonar intersticial (EPI: 2,9%). En 5% de los pacientes tratados con XALKORI en el Estudio 2, ocurrieron reacciones adversas mortales: síndrome de distrés respiratorio agudo, arritmias, disnea, neumonía, neumonitis, embolia pulmonar, EPI, insuficiencia respiratoria y sepsis. Se requirieron reducciones de dosis debidas a reacciones adversas en el 16% de los pacientes tratados con XALKORI. Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a la reducción de la dosis en los pacientes tratados con XALKORI fueron aumento (8%) de la alanina aminotransferasa (ALT) incluidos algunos pacientes con aumento concurrente de la aspartato aminotransferasa (AST), prolongación del intervalo QTc (2,9%) y neutropenia (2,3%).

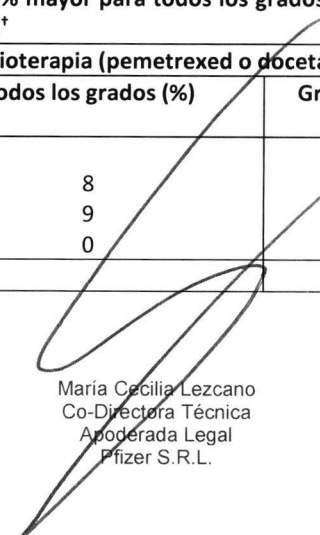
La discontinuación del tratamiento en pacientes tratados con XALKORI debido a reacciones adversas fue del 15,0%. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la discontinuación en pacientes tratados con XALKORI fueron EPI (1,7%), aumento de ALT y AST (1,2%), disnea (1,2%), y embolia pulmonar (1,2%).

Las Tablas 8 y 9 resumen las reacciones adversas comunes y las anomalías de laboratorio en los pacientes tratados con XALKORI.

Tabla 8. Reacciones adversas notificadas con una incidencia mayor (≥5% mayor para todos los grados o ≥2% mayor para los grados 3-4) con XALKORI que con quimioterapia en el Estudio 2[†]

Reacción adversa	XALKORI N= 172		Quimioterapia (pemetrexed o docetaxel) N= 171	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Sistema nervioso				
Mareos ^a	22	1	8	0
Disgeusia	26	0	9	0
Síncope	3	3	0	0
Oculares				

LLD_Arg_USPIv22_30Jan2019_v1.0


 María Cecilia Lezcano
 Co-Directora Técnica
 Apoderada Legal
 Pfizer S.R.L.

IF-2019-103626203-APN-DGA#ANMAT

Reacción adversa	XALKORI N= 172		Quimioterapia (pemetrexed o docetaxel) N= 171	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos visuales ^b	60	0	9	0
Cardíacas				
Prolongación del QT en el electrocardiograma	5	3	0	0
Bradicardia ^c	5	0	0	0
Estudios complementarios				
Disminución de peso	10	1	4	0
Gastrointestinales				
Vómitos	47	1	18	0
Náuseas	55	1	37	1
Diarrea	60	0	19	1
Constipación	42	2	23	0
Dispepsia	8	0	3	0
Infecciones e infestaciones				
Infección de las vías respiratorias superiores ^d	26	0	13	1
Respiratorias, torácicos y del mediastino				
Embolia pulmonar ^e	6	5	2	2
Generales				
Edema ^f	31	0	16	0

¹Las reacciones adversas fueron graduadas utilizando NCI CTCAE versión 4.0

Incluye los casos reportados dentro de los términos agrupados:

^a Mareos (trastornos del equilibrio, mareos, mareo postural)

^b Trastornos oculares (diplopía, fotofobia, fotopsia, visión borrosa, agudeza visual disminuida, deterioro visual, flóculos en el humor vítreo)

^c Bradicardia (bradicardia, bradicardia sinusal)

^d Infección en las vías respiratorias superiores (laringitis, nasofaringitis, faringitis, rinitis, infección de las vías respiratorias superiores)

^e Embolia pulmonar (trombosis de la arteria pulmonar, embolia pulmonar)

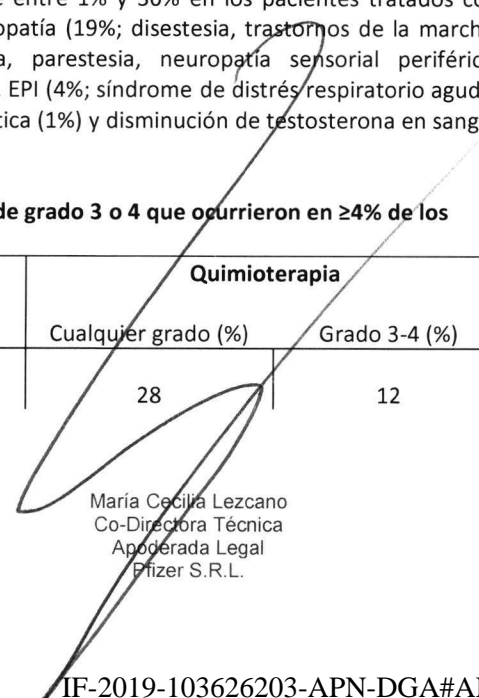
^f Edema (edema facial, edema generalizado, hinchazón local, edema localizado, edema, edema periférico, edema periorbitario)

Ocurrieron otras reacciones adversas con una incidencia general de entre 1% y 30% en los pacientes tratados con XALKORI incluidos disminución de apetito (27%), fatiga (27%), neuropatía (19%; disestesia, trastornos de la marcha, hipoestesia, debilidad muscular, neuralgia, neuropatía periférica, parestesia, neuropatía sensorial periférica, polineuropatía, sensación de ardor en la piel), erupción cutánea (9%), EPI (4%; síndrome de distrés respiratorio agudo, EPI, neumonitis), quiste renal (4%), esofagitis (2%), insuficiencia hepática (1%) y disminución de testosterona en sangre (1% hipogonadismo).

Tabla 9. Anormalidades de laboratorio emergentes del tratamiento de grado 3 o 4 que ocurrieron en ≥4% de los pacientes tratados con XALKORI en el estudio 2

Anormalidades de laboratorio	XALKORI		Quimioterapia	
	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)
Hematología				
Neutropenia	49	12	28	12

LLD_Arg_USPIv22_30Jan2019_v1.0


 María Cecilia Lezcano
 Co-Directora Técnica
 Apoderada Legal
 Pfizer S.R.L.

IF-2019-103626203-APN-DGA#ANMAT

ORIGINAL

Linfopenia	51	9	60	25
Química				
Aumento de ALT	76	17	38	4
Aumento de AST	61	9	33	0
Hipopotasemia	18	4	10	1
Hipofosfatemia	28	5	25	6

Una anomalía adicional en pruebas de laboratorio en pacientes tratados con XALKORI fue un incremento en creatinina (Cualquier grado: 96%; Grado 3: 1%; Grado 4: 0%) en comparación con el grupo de quimioterapia (Cualquier grado: 72%; Grado 3: 0%; Grado 4: 0%).

CPCNP ROS1 positivo metastásico – Estudio 3 (Perfil 1001)

El perfil de seguridad de XALKORI del Estudio 3, el cual fue evaluado en 50 pacientes con CPCNP metastásico ROS1 positivo, fue consistente con el perfil de seguridad de XALKORI evaluado en pacientes con CPCNP metastásico ALK positivo (n=1669). Los trastornos visuales ocurrieron en 92% de los pacientes en el estudio 3; 90% fueron de Grado 1 y 2% Grado 2. La mediana de duración de la exposición a XALKORI fue 34,4 meses.

Descripción de reacciones adversas al medicamento seleccionadas

Trastornos visuales

Los trastornos visuales más comunes, deterioros visuales, fotopsia, visión borrosa y floculos del humor vítreo ocurrieron en un 63% de 1719 pacientes. La mayoría (95%) de estos pacientes tuvieron reacciones adversas visuales de grado 1. Se presentó un 0,8% de pacientes con deterioro visual de Grado 3, y 0,2% de pacientes con deterioro visual de Grado 4.

Basándose en el Cuestionario de Evaluación de Síntomas Visuales (VSAQ-ALK), los pacientes tratados con XALKORI en los Estudios 1 y 2 reportaron una mayor incidencia de trastornos de la visión en comparación con los pacientes tratados con quimioterapia. La aparición de trastornos de la visión generalmente ocurrió dentro de la primera semana de la administración del medicamento. La mayoría de los pacientes en la rama con XALKORI en los Estudios 1 y 2 (>50%) informaron disturbios visuales que ocurrieron con una frecuencia de 4-7 días cada semana, duraron hasta 1 minuto, y no tuvieron impacto o este fue leve en las actividades diarias según fue registrado en el cuestionario VSAQ-ALK para el paciente (puntajes de 0 a 3 de un puntaje máximo de 10).

Neuropatía

La neuropatía, más comúnmente de naturaleza sensorial, ocurrió en un 25% de 1719 pacientes. La mayoría de los eventos (95%) fue de severidad grado 1 o grado 2.

Quistes renales

El 3,0% de los 1719 pacientes experimentaron quistes renales.

La mayoría de los quistes renales en pacientes tratados con XALKORI eran complejos. Se produjo una invasión quística local más allá del riñón, en algunos casos con características de imagen indicativas de la formación de abscesos. Sin embargo, en los ensayos clínicos no se confirmaron abscesos renales mediante las pruebas de microbiología.

Toxicidad Renal

La tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) disminuyó de una mediana base de 96.42 mL/min/1.73 m² (n=1681) a una mediana de 80.23 mL/min/1.73 m² tras 2 semanas (n=1499) en pacientes con NSCLC avanzado ALK-positivo que recibieron XALKORI en ensayos clínicos. No hubo cambios clínicamente relevantes en la mediana de eGFR desde las 12 hasta las 104 semanas de tratamiento. La mediana de eGFR aumentó ligeramente (83.02 mL/min/1.73 m²) 4 semanas después de la última dosis de XALKORI. En general, 76% de los pacientes tuvo una disminución en eGFR hasta

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto
XALKORI, Crizotinib - cápsulas

Página 21 de 21

<90 mL/min/1.73 m², 38% tuvo una disminución en eGFR hasta <60 mL/min/1.73 m², y 3.6% tuvo una disminución en eGFR hasta <30 mL/min/1.73 m².

Experiencia Postmarketing

La siguiente reacción adversa adicional se ha identificado con el uso de XALKORI tras la aprobación. A causa de que estas reacciones son reportadas voluntariamente desde una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible estimar una frecuencia confiable o establecer una relación con la exposición al medicamento.

Investigaciones: Creatinina fosfoquinasa aumentada en sangre.

SOBREDOSIS

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4658-7777 / 4654-6648

PRESENTACIONES

XALKORI 200 mg: envase con 60 cápsulas.

XALKORI 250 mg: envase con 60 cápsulas.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente de 20° a 25°C; se permiten excursiones de 15° a 30°C.
Almacenar en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°56.664

Elaborado por: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Freiburg, Alemania.
Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica.

Para mayor información respecto al producto comuníquese al teléfono (011) 4788-7000

Fecha última revisión: .../.../...
LPD: 30/Enero/2019

En Uruguay:

Importa y representa Warner Lambert del Uruguay, Dr. Luis Bonavita 1266 Of. 504 – WTC Torre IV
DT: QF Laura Conti. En caso de sospecha de intoxicación, comunicarse con el CIAT, tel.:1722

LLD_Arg_USPIv22_30Jan2019_v1.0

Maria Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

IF-2019-103626203-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-103305132 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 29 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.07 19:00:35 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.07 18:59:42 -03:00