



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número: DI-2022-3048-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Martes 26 de Abril de 2022

Referencia: 1-0047-2000-000320-18-3

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000320-18-3 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIOS ASPEN SA solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIOS ASPEN SA la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial CRIZOX y nombre/s genérico/s CRIZOTINIB, la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma LABORATORIOS ASPEN SA.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION03.PDF / 0 - 17/01/2022 11:18:25, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 17/01/2022 11:18:25, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION04.PDF / 0 - 24/01/2022 14:33:42, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION05.PDF / 0 - 24/01/2022 14:33:42, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION04.PDF / 0 - 24/01/2022 14:33:42, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION05.PDF / 0 - 24/01/2022 14:33:42.

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma LABORATORIOS ASPEN SA deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 17/01/2022 11:18:25 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscribase el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000320-18-3

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2022.04.26 12:03:35 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.04.26 12:03:37 -03:00



Proyecto de Prospecto

CRIZOX

CRIZOTINIB 200 mg y 250 mg
Cápsulas duras

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Composición:

Cada cápsula de CRIZOX 200 mg contiene:

Crizotinib	200 mg
Dióxido de Silicio coloidal	2,0 mg
Celulosa microcristalina	83,0 mg
Fosfato de Calcio Dibásico Anhidro	83,0 mg
Almidón sódico Glicolato	20,0 mg
Estearato de Magnesio	12,0 mg

Cada Capsula de Gelatina Número 1 de cuerpo de cuerpo blanco y tapa rosa conteniendo:

Composición de la tapa:

Óxido de Hierro RojoCI77491	0,1125 mg
Dióxido de TitanioCI77891	0,0798 mg
Gelatina	30,2077 mg

Composición del cuerpo:

Dióxido de TitanioCI77891	0,2885 mg
Gelatina	45,3115 mg

Cada capsula de CRIZOX 250 mg contiene:

Crizotinib	250 mg
Dióxido de Silicio coloidal	2,5 mg
Celulosa microcristalina	103,75 mg
Fosfato de Calcio Dibásico Anhidro	103,75 mg
Almidón sódico Glicolato	25,0 mg
Estearato de Magnesio	15,0 mg

Cada Capsula de Gelatina Número 0 de cuerpo de cuerpo rosa y tapa rosa conteniendo:

Óxido de Hierro RojoCI77491	0,7252 mg
Dióxido de TitanioCI77.891	0,2476 mg
Gelatina	97,0272 mg



Acción terapéutica:

Agente antineoplásico, código ATC: L01XE16.

Indicaciones:

CPCNP metastásico ALK positivo.

CRIZOX 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.

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

Características Farmacológicas

CRIZOX (Crizotinib) es un inhibidor de receptores de las tirosinaquinasas, de administración oral. La fórmula molecular de Crizotinib es C₂₁H₂₂Cl₂FN₅O. El peso molecular es de 450,34 Da. 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.

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.

Las cápsulas de CRIZOX se presentan como cápsulas de cubierta dura 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.

Propiedades Farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Crizotinib es un inhibidor de receptores de las tirosina quinasas, 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 proteínas de fusión EML4 o NPM-ALK o c-Met.

Farmacodinamia

Electrofisiología cardíaca

El potencial de prolongación del intervalo QT de crizotinib se evaluó en todos los pacientes que recibieron 250 mg de CRIZOX dos veces al día. Se realizaron registros triplicados de ECG en serie luego de una dosis única y en el estado de equilibrio para evaluar el efecto de crizotinib en los intervalos QT. Dieciséis de 1167 pacientes (1,4%) tuvieron un QTcF (QT corregido por el método Fridericia) mayor o igual a 500 mseg y 51 de 1136 pacientes (4,4%) presentaron un aumento del QTcF respecto del nivel basal mayor o igual a 60 mseg según la evaluación automatizada con lectura



automática de ECG. Un análisis farmacocinético/farmacodinámico sugirió un aumento del QTcF dependiente de la concentración. (Ver Advertencias).

Propiedades Farmacocinéticas

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. Luego de la administración de 250 mg de crizotinib, 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. La exposición sistémica en estado de equilibrio (C_{mín.} Y AUC) pareció aumentar en medida mayor que la proporcional a la dosis con un rango de dosis de 200–300 mg, dos veces al día.

La media de la biodisponibilidad absoluta de crizotinib fue del 43% (rango: 32% a 66%) luego de una dosis única de 250 mg por vía oral.

Una comida de alto contenido graso redujo el AUC_{inf} y la C_{máx.} de crizotinib en aproximadamente un 14%. CRIZOX puede administrarse con o sin comidas. (Ver Posología y forma de administración).

Distribución

La media geométrica del volumen de distribución (V_{ss}) de crizotinib fue de 1772 l luego de la administración intravenosa de una dosis de 50 mg, lo cual indica una distribución extensiva en los tejidos desde el plasma.

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

Metabolismo

Crizotinib es metabolizado predominantemente por la CYP3A4/5. Las vías metabólicas primarias en seres humanos fueron la oxidación del anillo piperidínico a lactama de crizotinib y O-desalquilación, con la conjugación subsiguiente de Fase 2 de metabolitos O-desalquilados.

Eliminación

Luego de dosis únicas de crizotinib, la vida media terminal plasmática aparente de crizotinib fue de 42 horas en los pacientes.

Luego de la administración de una dosis única de 250 mg de crizotinib radiomarcado en voluntarios sanos, un 63% y un 22% de la dosis administrada fueron recuperados en las heces y en la orina, respectivamente. Crizotinib inalterado representó aproximadamente un 53% y un 2,3% de la dosis administrada en heces y en orina, respectivamente.

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), lo cual probablemente se debió a la autoinhibición de CYP3A por crizotinib luego de múltiples dosis.

Farmacocinética en poblaciones especiales:

Deterioro de la función hepática: El crizotinib se metaboliza extensamente en el hígado. Luego de una dosis de 250 mg dos veces al día de crizotinib, los pacientes con deterioro hepático leve (n=10), mostraron una exposición en estado



basal de crizotinib, en comparación con los pacientes con función hepática normal (n=8); con una media geométrica proporcional de 91,1% para ABC y 91,2% para C_{max}

Luego de la administración de crizotinib 200 mg dos veces al día en pacientes con deterioro hepático moderado (n=8), mostró una exposición sistémica al crizotinib en estado basal más alto, que los pacientes con función hepática normal (n=9), a la misma dosis, con una media geométrica proporcional de 150% para ABC y 144 para C_{max} . La exposición sistémica a crizotinib en pacientes con insuficiencia hepática moderada a dosis de 200 mg dos veces al día, fue comparable a la observada en pacientes con función hepática normal a una dosis de 250 mg dos veces al día, con una media geométrica proporcional de 114% para ABC y 109% para C_{max} . (ver: Posología y forma de administración y Uso en Poblaciones Especiales).

La exposición sistémica a crizotinib en pacientes con insuficiencia hepática grave a dosis de 250 mg una vez al día fue inferior a la observada en pacientes con función hepática normal a dosis de 250 mg dos veces al día, con una media geométrica proporcional de 64,7% para ABC y 72,6% para C_{max} . (ver: Posología y forma de administración y Uso en Poblaciones Especiales).

Deterioro de la función renal: El deterioro de la función renal leve o moderado no tuvo un efecto clínicamente relevante en la exposición a crizotinib.

Grupo étnico: no hubo diferencia clínicamente relevante en la exposición a crizotinib entre pacientes asiáticos y pacientes no asiáticos.

Edad: la edad no tiene efecto en la exposición a crizotinib.

Peso y género: no hubo un efecto clínicamente relevante del peso corporal o del género en la exposición a crizotinib en base al análisis farmacocinético de la población.

Interacciones medicamentosas

Inhibidores fuertes de la CYP3A:

La administración concomitante de una dosis única de 150 mg por vía oral de crizotinib con ketoconazol (200 mg, dos veces por día), un inhibidor potente de la CYP3A, aumentó los valores de AUC_{inf} y de en un 216% y 44% respectivamente, en comparación con crizotinib solo. Coadministración de crizotinib (250 mg 1 vez al día) con itraconazol (200 mg 1 vez al día), un inhibidor fuerte de la CYP3A, aumentó el estado basal de ABC y C_{max} para crizotinib en un 57% y 33% respectivamente, en comparación con crizotinib solo (Ver Precauciones, interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción)

Inductores fuertes de la CYP3A:

La administración concomitante de crizotinib (250 mg dos veces al día) con rifampicina (600 mg una vez al día), un inductor potente de la CYP3A, redujo el ABC y la C_{max} de crizotinib en un 84% y un 79%, respectivamente, en comparación con crizotinib solo. (Ver Precauciones, interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción)



Medicamentos que elevan el pH gástrico: en voluntarios sanos, la coadministración de una dosis oral única de 250 mg de crizotinib luego de la administración de 40 mg de esomeprazol diarios durante 5 días no produjo cambios clínicamente relevantes en la exposición a crizotinib (disminución del AUCinf en 10% y no hubo cambios en la $C_{m\acute{a}x}$).

Efectos de Crizotinib sobre otras drogas:

Sustratos de la CYP3A: la coadministración de crizotinib en pacientes (250 mg dos veces al día durante 28 días) aumentó la AUCinf de midazolam oral 3,7 veces en comparación con midazolamsolo, lo que sugiere que crizotinib es un inhibidor moderado de CYP3A (Ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Otros sustratos de la CYP: Los estudios in vitro sugieren que es poco probable que ocurran interacciones medicamentosas clínicas como consecuencia de la inhibición mediada por crizotinib del metabolismo de sustratos de CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6.

Crizotinib es un inhibidor del CYP2B6 in vitro. Por lo tanto, crizotinib puede aumentar las concentraciones en plasma de medicamentos coadministrados que son metabolizados predominantemente por el CYP2B6.

Un estudio in vitro sugiere que es poco probable que ocurran interacciones medicamentosas clínicas como consecuencia de la inducción mediada por crizotinib del metabolismo de sustratos de la CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP3A.

Sustratos UGT:

Los estudios in vitro sugieren que es poco probable que ocurran interacciones medicamentosas clínicas como consecuencia de la inhibición mediada por crizotinib del metabolismo de medicamentos que sean sustratos de UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 o UGT2B7.

Sustratos transportadores:

Crizotinib inhibió la glicoproteína P (P-gp) in vitro a concentraciones clínicamente relevantes. Por lo tanto, crizotinib posee el potencial de aumentar las concentraciones plasmáticas de medicamentos administrados de forma concomitante que sean sustratos de la P-gp.

A concentraciones clínicamente relevantes, in vitro, crizotinib inhibió al transportador de captación hepático, transportador de cationes orgánicos 1 (OCT1) y al transportador de captación renal, transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2). Por lo tanto, crizotinib posee el potencial de aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos administrados de forma concomitante que sean sustratos de OCT1 u OCT2.

A concentraciones clínicamente relevantes, invitro, crizotinib no inhibió las proteínas transportadoras de captación hepática humana OATP1B1 u OATP1B3 ni las proteínas transportadoras de captación renal OAT1 uOAT3.

Efecto sobre otras proteínas transportadoras:

A concentraciones clínicamente relevantes, in vitro, crizotinib no inhibió a 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 espermatozoides paquitenos testiculares en ratas que recibieron una dosis igual o mayor de 50 mg/kg/día durante 28 días (más de 1,7 veces el AUC 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.

Posología y Forma de Administración

Posología recomendada

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

La dosis recomendada de CRIZOX 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 menos o igual a 3 veces el LSN), es de 200 mg orales dos veces al día. La dosis recomendada de CRIZOX en pacientes con deterioro hepático severo preexistente (Cualquiera 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).

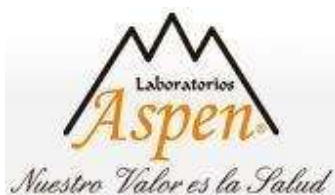
La dosis de CRIZOX recomendada en pacientes con deterioro renal severo (depuración de creatinina <30 ml/min) que no requieren diálisis es de 250 mg vía oral, una vez al día (Ver Uso en poblaciones especiales y Propiedades farmacodinámicas).

CRIZOX puede administrarse con o sin alimentos. Las cápsulas deben ingerirse enteras. En caso de omisión de una dosis de CRIZOX, 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 CRIZOX, tome la próxima dosis a la hora habitual.

Modificación de la dosis

Reduzca la dosis como se indica a continuación, si se requiere la reducción de una o más dosis debido a las reacciones adversas de severidad grado 3 o 4, según se define por los Criterios de Terminología Común para los Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (CTCAE), versión 4.0:

- **Primera reducción de dosis:** CRIZOX 200 mg, vía oral, dos veces al día



- Segunda reducción de dosis: CRIZOX 250 mg, vía oral, una vez al día.
- Interrumpa en forma permanente si no puede tolerar CRIZOX 250 mg por vía oral, una vez al día.

En las tablas 1 y 2, se proporcionan pautas para la reducción de la dosis.

Tabla 1: Modificación de la dosis de CRIZOX – Toxicidades hematológicas^a

Grado	Posología de CRIZOX
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 dosis menor siguiente

^a Salvo Linfopenia (a menos que esté relacionada con eventos clínicos, p. ej. Infecciones oportunistas).

Tabla 2: Modificación de la dosis de CRIZOX – Toxicidades no hematológicas

CRITERIO	Posología de CRIZOX
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 con una dosis reducida
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 de cualquier grado relacionada con el medicamento	Discontinuar permanentemente.
QTc corregido para ritmo cardíaco mayor a 500 ms en al menos 2 ECG (electrocardiograma) diferentes	Discontinuar hasta la recuperación hasta el valor basal o hasta un QTc menor a 481 ms, luego retomar con una dosis reducida
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.



<p>Bradicardia^a (sintomática, puede ser severa y médicamente significativa, requiere de intervención médica)</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
<p>Bradicardia^{a,b} (consecuencias con riesgo de vida, requiere de intervención urgente)</p>	<p>Discontinuar permanentemente si no se identifica la medicación concomitante contribuyente.</p> <p>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 sintomática o hasta una frecuencia cardíaca de 60 lpm o superior con monitoreo frecuente</p>
<p>Pérdida de visión (Trastorno visual de grado 4)</p>	<p>Discontinuar durante la evaluación de pérdida severa de visión</p>

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

^b 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 o 4, o en caso de fiebre o infección.

Contraindicaciones

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

Advertencias

Hepatotoxicidad

Se reportó hepatotoxicidad derivada del uso del medicamento con resultado fatal en 2 (0,1%) de los 1719 pacientes tratados con crizotinib a lo largo de estudios clínicos. Se produjeron aumentos concurrentes de la alanina aminotransferasa (ALT) o AST mayor o igual a tres veces el LSN y de la bilirrubina total de más o igual a dos veces el LSDn, con fosfatasa alcalina normal en 10 pacientes (<1%) tratados con crizotinib.

Además, se produjeron aumentos de la ALT o de la AST de más de cinco veces el LSN en 187 (11,2%) y 95 (5,7%) pacientes respectivamente. Diecisiete pacientes (1,0%) requirieron discontinuar el tratamiento en forma permanente debido a



elevación de las transaminasas. Las elevaciones en los niveles de las transaminasas ocurrieron generalmente dentro de los primeros 2 meses de tratamiento.

Deberán realizarse 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. Suspenda temporalmente, reduzca la dosis o discontinúe en forma permanente CRIZOX. (Ver Posología y forma de administración y Reacciones adversas).

Enfermedad pulmonar intersticial (Neumonitis)

En pacientes tratados con CRIZOX puede ocurrir enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis severa, amenazante para la vida o letal. Enfermedad Pulmonar Intersticial generalmente ocurre dentro de los tres meses luego del inicio del tratamiento.

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 CRIZOX en pacientes con diagnóstico de EPI/neumonitis relacionada con el medicamento. (Ver Posología y forma de administración y Reacciones adversas).

Prolongación del intervalo QT

Puede ocurrir una prolongación del intervalo QTc en pacientes tratados con CRIZOX. Durante los ensayos clínicos, se observó en 34 de 1616 pacientes (2,1%) una prolongación del intervalo QTcF (QT corregido de acuerdo al método Fridericia) mayor o igual a 500 ms y en 79 de 1582 pacientes (5,0%) se observó un intervalo QTcF mayor o igual a 60 ms, evaluado en una máquina automática para lectura y evaluación del ECG.

Evite administrar CRIZOX a pacientes con síndrome de QT largo congénito. Considere el control periódico con electrocardiogramas (ECG) y electrolitos en el caso de pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias o anomalías electrolíticas o en aquellos que reciban medicamentos de los cuales se conoce que prolongan el intervalo QT. Discontinuar permanentemente el uso de CRIZOX en pacientes que desarrollen un intervalo QTc mayor a 500 ms o un cambio en el valor basal mayor o igual a 60 ms con Torsade de pointes o taquicardia ventricular polimórfica o signos/síntomas de arritmia seria. Discontinuar el uso de CRIZOX en pacientes que desarrollen un intervalo QTc mayor a 500 ms en al menos 2 ECG diferentes hasta la recuperación a un QTc menor o igual a 480 ms luego retomar el uso de CRIZOX con una dosis reducida como se describe en la Tabla. (Ver Posología y forma de administración y Farmacología clínica).

Bradicardia

Puede producirse bradicardia sintomática en pacientes bajo tratamiento con CRIZOX.

Evite administrar CRIZOX en combinación con otros agentes de los cuales se sabe causan bradicardia (por ejemplo, betabloqueantes, bloqueantes cálcicos no dihidropiridínicos, clonidina y digoxina) tanto como sea posible. Monitorice la frecuencia cardíaca y la tensión arterial regularmente. En casos de bradicardia sintomática que no amenaza la vida, suspenda CRIZOX hasta la recuperación a una bradicardia asintomática o hasta una frecuencia cardíaca de 60lpm o superior, vuelva a evaluar el uso de medicaciones concomitantes y ajuste la dosis de CRIZOX. Discontinúe



permanentemente ante bradicardia que amenaza la vida causada por CRIZOX, sin embargo, si se asocia con medicaciones concomitantes de las cuales se sabe causan bradicardia o hipotensión, suspenda CRIZOX hasta la recuperación a una bradicardia asintomática o hasta una frecuencia cardiaca de 60 lpm o superior, y, si la medicación concomitante puede ser ajustada o discontinuada, reanude CRIZOX a dosis de 250 mg una vez al día con monitoreo frecuente (Ver Dosificación y administración y Reacciones adversas).

Pérdida severa de visión:

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

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

Toxicidad embriofetal

CRIZOX puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas con base en función de su mecanismo de acción. En estudios no clínicos en ratas, el crizotinib resultó embriotóxico y fetotóxico a exposiciones similares a aquellas observadas en humanos a la dosis clínica recomendada de 250 mg dos veces al día. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas que reciben CRIZOX. Si este medicamento se administra durante el embarazo o la paciente queda embarazada mientras recibe este medicamento, se le debe advertir a la paciente sobre el potencial riesgo para el feto. Advertir a las mujeres en edad fértil sobre el uso de anticoncepción efectiva durante el tratamiento con CRIZOX 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 CRIZOX y por al menos 90 días después de la dosis final. (Ver Uso en poblaciones específicas).

PRECAUCIONES

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Medicamentos que pueden aumentar la concentración de crizotinib en plasma

La administración concomitante de crizotinib con inhibidores potentes de la CYP3A aumenta las concentraciones de crizotinib en plasma (Ver Características farmacológicas). Evite el uso concomitante de inhibidores potentes de la CYP3A, incluso, a título ilustrativo, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina y voriconazol. Evite el consumo de pomelo o jugo de pomelo, que también puede aumentar las concentraciones plasmáticas de crizotinib. Tenga precaución con la administración concomitante de inhibidores moderados de la CYP3A.



Medicamentos que pueden reducir la concentración de crizotinib en plasma

La administración concomitante de crizotinib con inductores potentes de la CYP3A reduce las concentraciones de crizotinib en plasma. (Ver Características farmacológicas). Evite el uso concomitante de inductores potentes de la CYP3A, incluyendo, a título informativo, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampina y hierba de San Juan.

Medicamentos cuyas concentraciones plasmáticas pueden verse alteradas por crizotinib

Crizotinib inhibe la CYP3A tanto in vitro como in vivo. (Ver Características farmacológicas). Evite la administración concomitante de sustratos de la CYP3A con rangos terapéuticos estrechos, incluyendo, a título informativo, alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimus y tacrolimus en pacientes que reciban CRIZOTINIB. Si se requiere la administración concomitante de estos sustratos de la CYP3A de rangos terapéuticos estrechos en pacientes que reciban CRIZOTINIB, puede requerirse una reducción de la dosis de los sustratos de la CYP3A debido a reacciones adversas.

Uso en poblaciones específicas

EMBARAZO

CRIZOX puede provocar daños al feto al administrarse en mujeres embarazadas, como consecuencia de su mecanismo de acción. No existen estudios adecuados y bien controlados de la administración de CRIZOX en mujeres embarazadas. En estudios pre clínicos en ratas, crizotinib fue tóxico para embriones y fetos en niveles de exposición similares a los observados en humanos con la dosis clínica recomendada de 250 mg, dos veces al día. 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 AUC 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 AUC de la dosis humana recomendada) ni en conejas con dosis de hasta 60 mg/kg/día (aproximadamente 1,6 veces el AUC de la dosis humana recomendada), aunque se redujeron los pesos corporales de los fetos con estas dosis.

Recomiende a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas durante el tratamiento con CRIZOX. Las mujeres en edad fértil que reciben este medicamento, o las parejas de mujeres en edad fértil que reciben este medicamento deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento y por al menos 90 días luego de completarlo. En caso de que se utilice este medicamento durante el embarazo, o si la paciente o la pareja del paciente queda embarazada durante el tratamiento con este medicamento, informe al paciente del riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si CRIZOX se excreta en la leche materna. Dado que muchos medicamentos se excretan en la leche materna y debido a las reacciones adversas serias potenciales en lactantes con el uso de CRIZOX, piense en la posibilidad de



discontinuar la lactancia o el medicamento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Mujeres y Hombres en edad fértil:

Mujeres: CRIZOX puede causar daño fetal cuando se administra en mujeres embarazadas (ver Uso en Poblaciones Específicas). Advertir a las mujeres de edad fértil que Eben usar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con CRIZOX 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 CRIZOX y por al menos 90 días luego de completarlo.

Infertilidad:

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

Uso pediátrico

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

No se observaron diferencias generales en la seguridad o eficacia entre estos pacientes y 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 menos o igual a 3 veces el LSN), o severo (cualquier AST y bilirrubina total mayor a 3 veces el LSN). Reducir la dosis de CRIZOX 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.

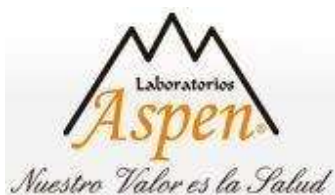
Deterioro de la función renal

En pacientes con deterioro de la función renal severa preexistente (CLcr <30 ml/min) que no requieren diálisis se observó incremento en la exposición a crizotinib. Administre una dosis de CRIZOX de 250 mg una vez al día, oralmente en paciente con deterioro de la función renal severa que no requieran diálisis. (Ver Posología y Forma de administración y Propiedades Farmacodinámicas) No se recomienda ajuste de dosis en pacientes con deterioro renal moderado a leve.

Reacciones Adversas

Las siguientes reacciones adversas se examinan en mayor detalle en otras secciones del prospecto:

- Hepatototoxicidad (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, los índices de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente a los índices en estudios clínicos de otro medicamento y es posible que no reflejen los índices observados en la práctica clínica.

La evaluación de la seguridad de crizotinib se basa en más de 1200 pacientes con CPCNP

ALK-positivo metastásico que recibieron crizotinib como mono terapia con una dosis inicial vía oral de 250 mg dos veces al día en forma continua. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 25\%$) de crizotinib fueron trastornos visuales, náuseas, diarrea, vómitos, constipación, edema, elevación de las transaminasas y fatiga.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 25\%$) en pacientes con CPNM ALK positivo o ROS1-positivo fueron trastornos de la visión, náuseas, diarrea, vómitos, edema, estreñimiento, elevación de las transaminasas, cansancio, disminución del apetito, mareo y neuropatía.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 3\%$, frecuencia atribuible a cualquier causa) asociadas a la interrupción de la administración fueron neutropenia (11%), elevación de las transaminasas (7%), vómitos (5%) y náuseas (4%).

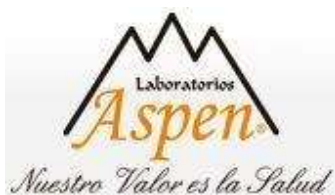
Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 3\%$, frecuencia atribuible a cualquier causa) asociadas a reducciones de la dosis fueron elevación de las transaminasas (4%) y neutropenia (3%). En 302 (18%) pacientes se produjeron reacciones adversas atribuibles a cualquier 12 causa y asociadas a la suspensión permanente del tratamiento, siendo las más frecuentes ($\geq 1\%$) enfermedad pulmonar intersticial (1%) y elevación de las transaminasas (1%).

Tabla de reacciones adversas:

En la tabla 3 se presentan las reacciones adversas notificadas en 1.722 pacientes con CPNM avanzado ALK-positivo o ROS1-positivo que recibieron crizotinib en 2 estudios en fase III aleatorizados (estudios 1007 y 1014) y en 2 estudios clínicos de un único brazo de tratamiento (estudios 1001 y 1005) (ver sección 5.1). Las reacciones adversas enumeradas en la tabla 3 se presentan por categorías del sistema de clasificación de órganos y de frecuencia, definidas mediante la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos no deseados se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 3. Reacciones adversas notificadas en estudios clínicos con crizotinib (N=1.722)

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco Frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia ^a (22%) Anemiab (15%) Leucopeniac (15%)		
Trastornos del metabolismo y de	Disminución del apetito (30%)	Hipofosfatemia (6%)	



la nutrición			
Trastornos del sistema nervios	Neuropatía ^d (25%) Disgeusia (21%)		
Trastornos oculares	Trastornos de la visión ^e (63%)		
Trastornos cardíacos	Mareo ^f (26%) Bradicardia ^g (13%)	Insuficiencia cardíaca ^h (1%) Prolongación del intervalo electrocardiográfico QT (4%) Síncope (3%)	
Trastornos respiratorios, torácicos mediastínicos		Enfermedad pulmonar intersticial ⁱ (3%)	
Trastornos gastrointestinales	Vómitos (51%) Diarrea (54%) Náuseas (57%) Estreñimiento (43%) Dolor abdominal ^j (21%)	Esofagitis ^k (2%) Dispepsia (8%)	Perforación gastrointestinal ^l (< 1%)
Trastornos hepatobiliares	Elevación de las transaminasas ^m (32%)	Aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea (7%)	Insuficiencia hepática (< 1%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción (13%)		
Trastornos renales y urinarios		Quiste renal ⁿ (3%) Aumento de la creatinina en sangre ^o (8%)	Insuficiencia renal aguda (< 1%) Insuficiencia renal (< 1%) Insuficiencia renal aguda (< 1%) Insuficiencia renal (< 1%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Cansancio (30%)		
Exploraciones complementarias		Disminución de la testosterona en sangre ^q (2%)	

Los términos que representan el mismo concepto o afección médica se agrupan y presentan como una única reacción adversa medicamentosa en la tabla 3. Los términos presentados en el estudio hasta la fecha de corte de datos y que contribuyen a la reacción adversa medicamentosa pertinente se indican entre paréntesis, como se indica más abajo.

- Neutropenia (neutropenia febril, neutropenia, recuento disminuido de neutrófilos).
- Anemia (anemia, hemoglobina disminuida, anemia hipocrómica).
- Leucopenia (leucopenia, recuento disminuido de leucocitos).
- Neuropatía, (sensación de ardor, disestesia, hormigueo, alteración de la marcha, hiperestesia, hipoestesia, hipotonía, disfunción motora, atrofia muscular, pérdida de fuerza muscular, neuralgia, neuritis, neuropatía periférica, neurotoxicidad, parestesia, neuropatía periférica motora, neuropatía sensorimotora periférica, neuropatía sensitivo-periférica, parálisis del nervio peroneo, polineuropatía, alteración sensitiva, sensación de ardor en piel).
- Trastornos de la visión (diplopia, visión con efecto de halo, fotofobia, fotopsia, visión borrosa, agudeza visual disminuida, claridad visual, alteración de la visión, perseveración visual, moscas volantes).
- Mareo (alteración del equilibrio, mareo, mareo postural, presíncope).
- Bradicardia (bradicardia, frecuencia cardíaca disminuida, bradicardia sinusal).
- Insuficiencia cardíaca (insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, disminución de la fracción de eyección, insuficiencia ventricular izquierda, edema pulmonar). En los estudios clínicos (n=1.722), 19 (1,1%) pacientes en tratamiento con crizotinib presentaron algún grado de insuficiencia cardíaca, 8 (0,5%) pacientes presentaron grado 3 o 4, y en 3 (0,2%) pacientes el desenlace fue mortal.
- Enfermedad pulmonar intersticial (síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, alveolitis, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis).
- Dolor abdominal (molestia abdominal, dolor abdominal, dolor en la zona inferior del abdomen, dolor en la zona superior del abdomen, dolor a la palpación abdominal).
- Esofagitis (esofagitis, úlcera esofágica).



- l. Perforación gastrointestinal (perforación gastrointestinal, perforación intestinal, perforación del intestino grueso).
- m. Elevación de las transaminasas (aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, gamma glutamiltransferasa elevada, aumento de las enzimas hepáticas, función hepática anormal, prueba anormal de función hepática, transaminasas elevadas).
- n. Quiste renal (absceso renal, quiste renal, hemorragia de quiste renal, infección de un quiste renal).
- o. Aumento de la creatinina en sangre (aumento de la creatinina en sangre, disminución del aclaramiento renal de la creatinina).
- p. Edema (edema facial, edema generalizado, hinchazón local, edema localizado, edema, edema periférico, edema periorbital).
- q. Disminución de la testosterona en sangre (disminución de la testosterona en sangre, hipogonadismo, hipogonadismo secundario).

Trastornos oculares

Durante los ensayos clínicos (n= 1225) 691 (56%) pacientes presentaron trastornos oculares, más comúnmente deterioro visual, fotopsia, visión borrosa, flóculos del humor vítreo. La mayoría (99%) de estos pacientes tuvieron reacciones adversas visuales de grado 1 o 2. Durante los ensayos clínicos, un paciente presentó una anomalía visual de grado 3 relacionada con el tratamiento.

Basándose en el Cuestionario de evaluación de síntomas visuales (VSAQ-ALK), los pacientes tratados con crizotinib en el Estudio 1 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 ocurre dentro de la primera semana de la administración del medicamento. La mayoría de los pacientes en la rama con crizotinib en el Estudio 1 (>50%) informaron disturbios visuales; estas alteraciones visuales 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 para el paciente (puntajes de 0 a 3 de un puntaje máximo de 10).

Neuropatía

La neuropatía, más comúnmente de naturaleza sensorial, ocurrió en 235 (19%) de 1225 pacientes. La mayoría de los eventos (95%) fue de severidad grado 1 o grado 2.

Quistes renales

Los quistes renales se presentaron en 7 (4%) de los pacientes tratados con crizotinib y en 1 (1%) paciente tratado con quimioterapia en el Estudio 1. La mayoría de los quistes renales en pacientes tratados con crizotinib 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.

SOBREDOSIS

No hay casos conocidos de sobredosificación con crizotinib. No existe un antídoto para el crizotinib. 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
Optativamente otros centros de intoxicaciones.



PRESENTACIONES

CRIZOX 200 mg: envase conteniendo 6 blíster por 10 cápsulas duras.

CRIZOX 250 mg: envase conteniendo 6 blíster por cápsulas duras.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente, inferior a 30°C, en su estuche 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°xx.xxx

Laboratorios Aspen S.A

Directora Técnica: Farm. Lorena N. Durante (MN 13.291)

Elaborado en: Laprida 43, Avellaneda, Pcia de Buenos Aires, Argentina.

Acondicionamiento secundario en: Laprida 43, Avellaneda, Pcia de Buenos Aires, Argentina o

Remedios 3439/43 – CABA, Argentina



DURANTE Lorena Natalia
CUIL 27225819705



JUAREZ Miriam Patricia
CUIL 27144337595



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



Proyecto de Rótulo Primario

**CRIZOX
CRIZOTINIB 200 MG
CAPSULAS DURAS**

Lote: xxxxxx

Fecha de vencimiento: xxxxx

Laboratorios Aspen S.A.



**JUAREZ Miriam Patricia
CUIL 27144337595**



**DURANTE Lorena Natalia
CUIL 27225819705**



**LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932**



Proyecto de Rótulo Primario

**CRIZOX
CRIZOTINIB 250 MG
CAPSULAS DURAS**

Lote: xxxxxx

Fecha de vencimiento: xxxxx

Laboratorios Aspen S.A.



**JUAREZ Miriam Patricia
CUIL 27144337595**



**DURANTE Lorena Natalia
CUIL 27225819705**



**LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932**



Proyecto de Rótulo Primario

**CRIZOX
CRIZOTINIB 250 MG
CAPSULAS DURAS**

Lote: xxxxxx

Fecha de vencimiento: xxxxx

Laboratorios Aspen S.A.



**JUAREZ Miriam Patricia
CUIL 27144337595**



**DURANTE Lorena Natalia
CUIL 27225819705**



**LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932**



Proyecto Rótulo Secundario

CRIZOX

CRIZOTINIB 250 MG
Capsulas Duras

ENVASE X 60 CAPSULAS

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Composición:

Cada capsula dura de CRIZOX 250 mg contiene:

Crizotinib	250 mg
Dióxido de Silicio coloidal	2,5 mg
Celulosa microcristalina	103,75 mg
Fosfato de Calcio Dibásico Anhidro	103,75 mg
Almidón sódico Glicolato	25,0 mg
Estearato de Magnesio	15,0 mg

Cada Capsula de Gelatina Número 0 de cuerpo de cuerpo rosa y tapa rosa conteniendo:

Óxido de Hierro Rojo CI 77491	0,7252 mg
Dióxido de Titanio CI 77.891	0,2476 mg
Gelatina	97,0272 mg

Posología: ver prospecto adjunto

Lote: xxxxxx

Fecha de vencimiento: xxxxx

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO: Conservar a temperatura ambiente, inferior a 30°C, en su estuche original.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado en: Laprida 43, Avellaneda, Buenos Aires, Argentina (CP1870)

Directora Técnica: Farm. Lorena Durante (MN 13.291)

Laboratorios Aspen S.A.

Acondicionamiento secundario en: Laprida 43, Avellaneda, Pcia de Buenos Aires, Argentina o

Remedios 3439/43 – CABA, Argentina

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado Nro. xxxxx



JUAREZ Miriam Patricia
CUIL 27144337595



DURANTE Lorena Natalia
CUIL 27225819705



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

27 de abril de 2022

DISPOSICIÓN N° 3048**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)****CERTIFICADO N° 59653****TROQUELES****EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000320-18-3****Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica****Troquel**

CRIZOTINIB 200 mg - CAPSULA DURA

669900

CRIZOTINIB 250 mg - CAPSULA DURA

669913

SIERRAS Roberto Daniel
CUIL 20182858685Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Página 1 de 1



Buenos Aires, 27 DE ABRIL DE 2022.-

DISPOSICIÓN N° 3048

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)
CERTIFICADO N° 59653**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIOS ASPEN SA

Nº de Legajo de la empresa: 6903

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: CRIZOX

Nombre Genérico (IFA/s): CRIZOTINIB

Concentración: 250 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

CRIZOTINIB 250 mg

Excipiente (s)

DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 2,5 mg POLVO
CELULOSA MICROCRISTALINA 103,75 mg POLVO
FOSFATO DIBASICO DE CALCIO ANHIDRO 103,75 mg POLVO
GLICOLATO SODICO DE ALMIDON 25 mg POLVO
ESTEARATO DE MAGNESIO 15 mg POLVO
OXIDO DE HIERRO ROJO (CI 77491) 0,7252 mg CÁPSULA
COLORANTE DIOXIDO DE TITANIO (CI 77891) 0,2476 mg CÁPSULA
GELATINA 97,0272 mg CÁPSULA

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 10 CAPSULAS DURAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: CAJA CONTENIENDO 6 BLISTER DE 10 CAPSULAS DURAS CADA UNO

Presentaciones: 60

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE, INFERIOR A 30°C, EN SU ESTUCHE ORIGINAL

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE16

Acción terapéutica: Agente antineoplásico

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: CPCNP metastásico ALK positivo. CRIZOX 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. CRIZOX está indicado para el tratamiento de pacientes CPCNP metastásico, cuyos tumores son positivos para ROS1.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS ASPEN S.A.	2019-4751	REMEDIOS 3439/43	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: CRIZOX

Nombre Genérico (IFA/s): CRIZOTINIB

Concentración: 200 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

CRIZOTINIB 200 mg

Excipiente (s)

DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 2 mg POLVO CELULOSA MICROCRISTALINA 83 mg POLVO FOSFATO DIBASICO DE CALCIO ANHIDRO 83 mg POLVO GLICOLATO SODICO DE ALMIDON 20 mg POLVO ESTEARATO DE MAGNESIO 12 mg POLVO OXIDO DE HIERRO ROJO (CI 77491) 0,1125 mg CÁPSULA COLORANTE DIOXIDO DE TITANIO (CI 77891) 0,3683 mg CÁPSULA GELATINA 75,5192 mg CÁPSULA

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 10 CAPSULAS DURAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: CAJA CONTENIENDO 6 BLISTER DE 10

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



CAPSULAS DURAS CADA UNO

Presentaciones: 60

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE, INFERIOR A 30°C, EN SU ESTUCHE ORIGINAL

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE16

Acción terapéutica: Agente antineoplásico

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: CPCNP metastásico ALK positivo. CRIZOX 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. CRIZOX está indicado para el tratamiento de pacientes CPCNP metastásico, cuyos tumores son positivos para ROS1.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS ASPEN S.A.	2019-4751	REMEDIOS 3439/43 - CABA	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2000-000320-18-3

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA