



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-1490-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 16 de Febrero de 2018

Referencia: 1-0047-0000-003467-17-9

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-003467-17-9 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 – CRIZOTINIB 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 los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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 Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

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 – CRIZOTINIB 250 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2017-34011658-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2017-34011754-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 y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-003467-17-9

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.02.16 08:13:30 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, cn=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30745117564
Date: 2018.02.16 08:13:31 -0300'

ORIGINAL



Proyecto de prospecto

Xalkori Capsulas

Página 1 de 22

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

XALKORI (crizotinib) es un inhibidor de receptores de las tirosina quinasas de administración oral. 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.

PRIZER S.R.L.
M. GECILIA LEZCANO
COORDINADORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

ORIGINAL

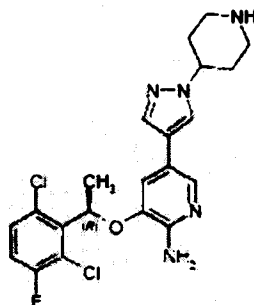


Proyecto de prospecto

Xalkori Capsulas

Página 2 de 22

La estructura química de crizotinib se muestra a continuación:



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 XALKORI 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 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 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 que recibieron crizotinib 250 mg dos veces al día, 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). Un análisis de exposición de QT indicó un aumento en el QTcF dependiente de las concentraciones plasmáticas de crizotinib (ver ADVERTENCIAS).

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Absorción

LLD_Arg_USPI_29Abr2016 y 24Ene2017_v1.0

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

IF-2017-34011658-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



Xalkori Capsulas

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 [concentración mínima observada (C_{min}) 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 desde el tiempo cero hasta infinito (AUC_{inf}) y la concentración máxima observada en plasma (C_{max}) de crizotinib en aproximadamente un 14%. XALKORI 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 extensa 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.

Eliminación

Luego de una dosis única 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.

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.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Deterioro de la función hepática: dado que crizotinib se metaboliza extensamente en el hígado, es probable que el deterioro de la función hepática aumente las concentraciones de crizotinib en plasma. Sin embargo, no se ha estudiado el uso de XALKORI en pacientes con deterioro de la función hepática. Se excluyeron de los estudios clínicos los pacientes con valores de AST o ALT mayor de 2,5 veces el LSN, o mayor de 5 veces el LSN, si se debía a metástasis hepáticas. Los pacientes con una bilirrubina total mayor de 1,5 veces el LSN (ver PRECAUCIONES) también fueron excluidos. El análisis farmacocinético de la población utilizando datos de aproximadamente 1200 pacientes con cáncer que recibieron XALKORI, sugirió que el valor basal de la bilirrubina total (0,1 a 2,1 mg/dl) o los niveles de AST (7 a 124 U/l) no tuvieron un efecto clínicamente relevante en la exposición a crizotinib.

Deterioro de la función renal: se evaluó la farmacocinética de crizotinib utilizando el análisis farmacocinético de la población en pacientes con deterioro de la función renal (CLcr 60-89 ml/min, $n=17$).

LLD_Arg_USPI_29Abr2016 y 24Ene2017_v1.0

MELECUMI ZEZANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

IF-2017-34011658-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



Proyecto de prospecto

Xalkori Capsulas

Página 4 de 22

N= 433) y moderado (CLcr 30-59 ml/min, N= 137). El deterioro de la función renal leve o moderado no tiene un efecto clínicamente relevante en la exposición a crizotinib.

Se realizó un estudio en 7 pacientes con deterioro de la función renal severo (CLcr <30 ml/min) los cuales no requerían diálisis, y 8 pacientes con función renal normal (CLcr ≥90 ml/min). Todos los pacientes recibieron una dosis oral única de 250 mg de XALKORI. El AUC_{inf} media para crizotinib aumentó en 79% y la C_{máx} media aumentó en 34% en pacientes con deterioro de la función renal severo, en comparación con los que presentaban función renal normal. Se observaron cambios similares en AUC_{inf} y C_{máx} para el metabolito activo de crizotinib (Ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN Y USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS).

Grupo étnico: no hubo diferencia clínicamente relevante en la exposición a crizotinib entre pacientes asiáticos (N= 523) y pacientes no asiáticos (N= 691).

Edad: la edad no tiene efecto en la exposición a crizotinib en base al análisis farmacocinético de la población.

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

Efecto de otras drogas sobre Crizotinib

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 C_{máx} del crizotinib en aproximadamente 3,2 y 1,4 veces, respectivamente, en comparación con crizotinib solo. Sin embargo, no se ha evaluado la magnitud del efecto de los inhibidores de la CYP3A en la exposición a crizotinib en estado estacionario (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 AUC_{inf} y la C_{máx} 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 AUC_{inf} en 10% y no hubo cambios en la C_{máx}).

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 AUC_{inf} de midazolam oral 3,7 veces en comparación con midazolam solo, lo que sugiere que crizotinib es un inhibidor moderado de CYP3A (Ver PRECAUCIONES, 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.

CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

LLD_Arg_USPI_29Abr2016 y 24Ene2017_v1.0

IF-2017-34011658-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



Proyecto de prospecto

Xalkori Capsulas

Página 5 de 22

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 uridina difosfato glucoronosiltransferasa (UGT)1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 o UGT2B7.

Sustratos transportadores:

Crizotinib inhibió la 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.

Crizotinib inhibió al transportador de captación hepático, transportador de cationes orgánicos (OCT)1 y al transportador de captación renal, OCT2 *in vitro* a concentraciones clínicamente relevantes. Por lo tanto, crizotinib posee el potencial de aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos coadministrados que sean sustratos de OCT1 u OCT2.

A concentraciones clínicamente relevantes, *in vitro*, crizotinib no inhibió las proteínas transportadoras de captación hepática humana polipéptidos transportadores de aniones (OATP) B1 u OATP1B3 o las proteínas transportadoras de captación renal; transportador de aniones orgánicos (OAT) 1 u OAT3.

Otros transportadores:

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 espermatoцитos 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.

ENSAYOS CLÍNICOS

CPCNP metastásico ALK-positivo sin tratamiento previo - Estudio 1

Se demostró la eficacia y seguridad 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).

LLD_Arg_USPI_29Abr2016 y 24Ene2017_v1.0

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

IF-2017-34011658-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



Proyecto de prospecto

Xalkori Capsulas

Página 6 de 22

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. De aquellos aleatorizados a quimioterapia, 70% recibió XALKORI luego de la progresión documentada por RRI.

El Estudio 1 demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLP de los pacientes tratados con XALKORI. El análisis de supervivencia global realizado al momento del análisis de la SLP, no sugirió una diferencia en la supervivencia entre las dos ramas.

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.

PRIZER S.R.L.
M. CECILIA VEZCANO
COORDINADORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

ORIGINAL



Proyecto de prospecto

Xalkori Capsulas

Página 7 de 22

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

	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%)
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 (%)	44 (26%)	46 (27%)
Mediana, meses (IC del 95%)	NA	NA
HR (IC del 95%) ^a	0.82 (0.54, 1.26)	
Valor p ^b	0.36	
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 logaritmico estratificado

^c No se ajustó el análisis de SG para la confusión potencial de los efectos de reacción cruzada.

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

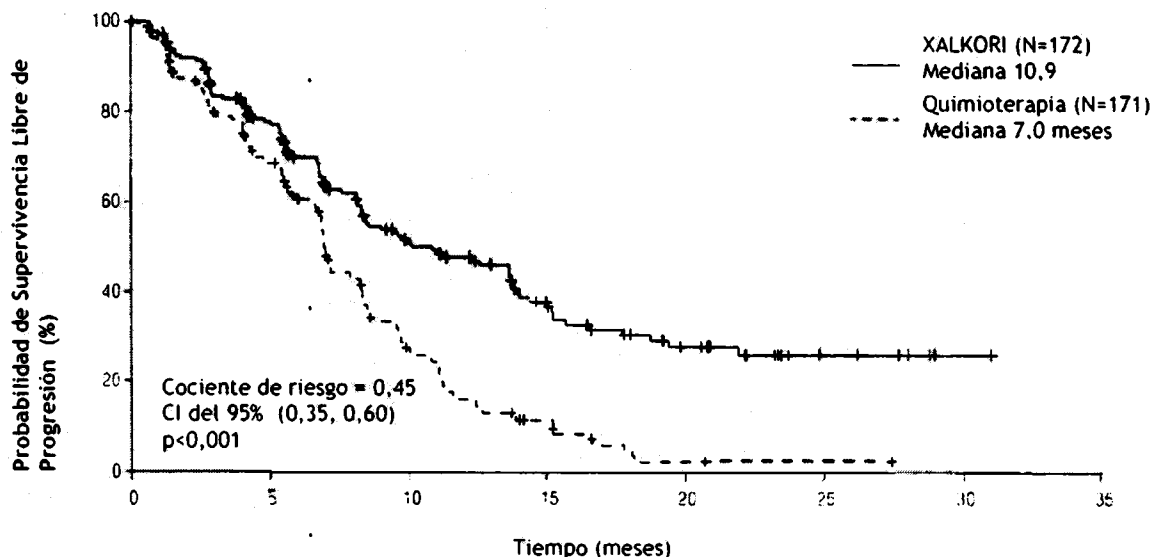
^e Estimativo utilizando el Método de Kaplan Meier

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

ORIGINAL



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	19	7	1	0
Quimioterapia	171	105	36	12	2	1	0	0

Se demostró la eficacia y seguridad 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. Un total de 112 (64%) pacientes aleatorizados a la rama de quimioterapia recibió subsecuentemente XALKORI después de la progresión de la enfermedad.

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.

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.

LLD_Arg_USPI_29Abr2016 y 24Ene2017_v1.0

M. GONZALEZ CANO
COORDINADORA TECNICA
APODERADA LEGAL

IF-2017-34011658-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



Proyecto de prospecto

Xalkori Capsulas

Página 9 de 22

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

	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 (%)	49 (28%)	47 (27%)
Mediana, meses (IC del 95%)	20,3 (18,1,NA)	22,8 (18,6,NA)
HR ^b (IC del 95%)	1,02 (0,68; 1,54)	
Valor p ^c	0,54	
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; NA= no alcanzado; 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.

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

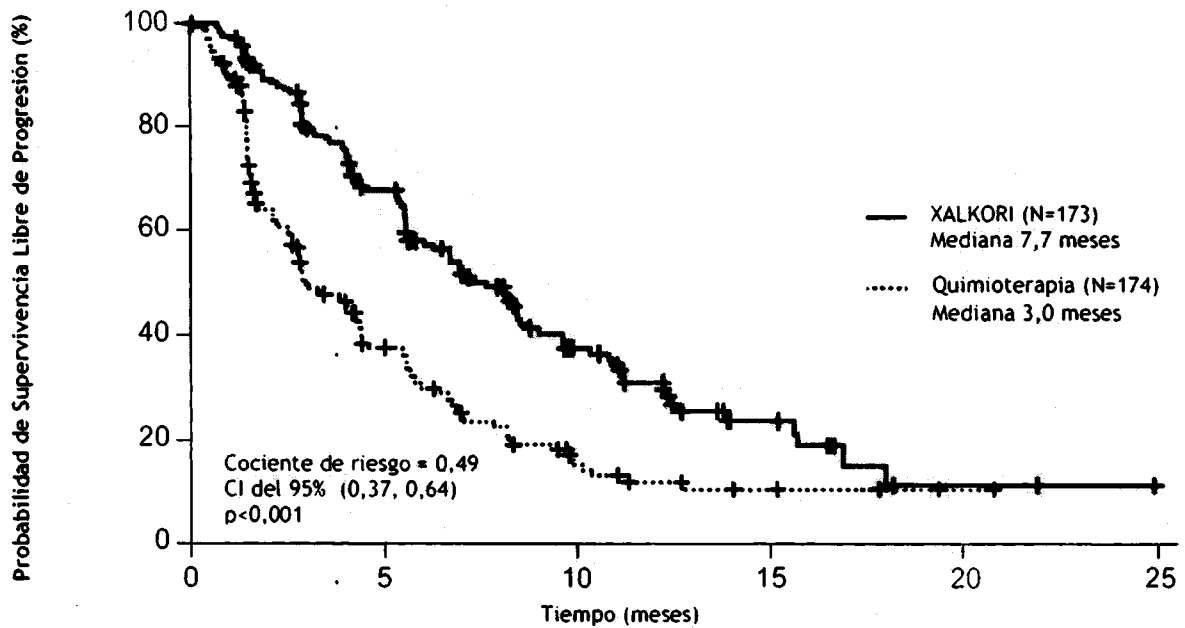
^c Con base en el test de rango logarítmico estratificado

^d Análisis intermedio de SG realizado en el 40% de los eventos totales requeridos para el análisis final

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

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

Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión evaluadas por la RRI en el Estudio 1



Número en riesgo		0	5	10	15	20	25
XALKORI	173	93	38	11	2	0	0
Quimioterapia	174	49	15	4	1	0	0

CPCNP metastásico ROS1 positivo

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, función orgánica adecuada 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

PFIZER S.R.L.
A. CECILIA VEZCANO
 CO-DIRECTORA TECNICA
 APODERADA LEGAL

ORIGINAL



Proyecto de prospecto

Xalkori Capsulas

Página 11 de 22

Tabla 3. Resultados de eficacia de CPCNC Metastásico ROS1 positivo*

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.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología recomendada

La dosis recomendada de XALKORI 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 de XALKORI 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 ESPECÍFICAS y CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Propiedades farmacodinámicas).

XALKORI puede administrarse con o sin alimentos. 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

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 ó 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: 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 pautas para la reducción de la dosis

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

Grado	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 dosis menor siguiente

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

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

Criterio	Posología de XALKORI
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	Discontinuar hasta la recuperación hasta el nivel basal o menor o igual a 3 veces el LSN, luego retomar con una dosis reducida

M. CECILIA VEZCANO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

LLD_Arg_USPI_29Abr2016 y 24Ene2017_v1.0

IF-2017-34011658-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



Proyecto de prospecto

Xalkori Capsulas

Página 12 de 22

Criterio	Posología de XALKORI
concurrente de la bilirrubina total mayor a 1,5 veces el LSN (en ausencia de colestasis o hemólisis)	
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.
Bradicardia ^a (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
Bradicardia ^{a,b} (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 de la visión (Trastorno visual de grado 4)	Discontinuar durante la evaluación de pérdida severa de visión

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

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS

LLD_Arg_USPI_29Abr2016 y 24Ene2017_v1.0

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

IF-2017-34011658-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



Proyecto de prospecto

Xalkori Capsulas

Página 13 de 22

Hepatotoxicidad

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

Además, se produjeron aumentos de la ALT o de la AST de más de 5 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.

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. Suspender temporalmente, reducir la dosis o discontinúe en forma permanente XALKORI según se describe en la Tabla 3 (Ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN Y REACCIONES ADVERSAS).

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), 50 pacientes tratados con XALKORI (2,9%) presentaron algún grado de EPI, 18 pacientes (1%) presentaron un EPI grado 3 ó 4 y 8 pacientes (0,5%) fueron casos mortales de EPI. 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 Y REACCIONES ADVERSAS).

Prolongación del intervalo QT

Puede ocurrir una prolongación del intervalo QTc en pacientes tratados con XALKORI. 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 XALKORI a pacientes con síndrome de QT largo congénito. Controle electrocardiogramas (ECG) y electrolitos en 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 XALKORI 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 XALKORI 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 XALKORI con una dosis reducida como se describe en la Tabla 3 (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 219 (12,7%) 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.

Evite administrar XALKORI 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. Monitoree la frecuencia cardíaca y la tensión arterial regularmente. En casos de bradicardia

LLD_Arg_USPI_29Abr2016 y 24Ene2017_v1.0

M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
AFIDERADA LEGAL

IF-2017-34011658-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



Proyecto de prospecto

Xalkori Capsulas

Página 14 de 22

sintomática que no amenaza la vida, suspenda XALKORI hasta la recuperación a una bradicardia asintomática o hasta una frecuencia cardíaca de 60 lpm o superior, vuelva a evaluar el uso de medicaciones concomitantes y ajuste la dosis de XALKORI. Discontinúe permanentemente ante bradicardia que amenaza la vida causada por XALKORI, sin embargo, si se asocia con medicaciones concomitantes de las cuales se sabe causan bradicardia o hipotensión, suspenda XALKORI hasta la recuperación a una bradicardia asintomática o hasta una frecuencia cardíaca de 60 lpm o superior, y, si la medicación concomitante puede ser ajustada o discontinuada, reanude XALKORI a dosis de 250 mg una vez al día con monitoreo frecuente (Ver POSOLOGÍA Y FORMA DE 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 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 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 embriofetal

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 (Ver USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS). 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.

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 del citocromo P450 (CYP) 3A 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, fenitoina, 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 XALKORI. Se requiere la administración concomitante de estos sustratos de la CYP3A de rangos terapéuticos estrechos en pacientes que reciban

M. CELIA DE ESPARANO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ABOGADA LEGAL

LLD_Arg_USPI_29Abr2016 y 24Ene2017_v1.0

IF-2017-34011658-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



Proyecto de prospecto

Xalkori Capsulas

Página 15 de 22

XALKORI, puede requerirse una reducción de la dosis de los sustratos de la CYP3A debido a reacciones adversas.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen de riesgos

Basado 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. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto.

El riesgo estimado de los principales defectos de nacimiento y el aborto involuntario de la población indicada es desconocido. 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 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.

Lactancia

Resumen de Riesgos

No hay información sobre la presencia de crizotinib 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, no dar de mamar durante el tratamiento con XALKORI y por 45 días luego de la dosis final.

Mujeres y Hombres en edad fértil

Mujeres

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

PEZER S.R.L.
M/CEC/RIA/LE/2016
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

LLD_Arg_USPI_29Abr2016 y 24Ene2017_v1.0

IF-2017-34011658-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



Proyecto de prospecto

Xalkori Capsulas

Página 16 de 22

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

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 clínico 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

No se ha estudiado la administración de XALKORI en pacientes con deterioro de la función hepática. Dado que crizotinib se metaboliza extensamente en el hígado, es probable que el deterioro de la función hepática aumente las concentraciones de crizotinib en plasma. Se excluyeron de los estudios clínicos los pacientes con un nivel de AST o ALT mayor que 2,5 veces el LSN, o mayor que 5 veces el LSN, si se debía a metástasis hepáticas. También se excluyeron pacientes con una bilirrubina total mayor que 1,5 veces el LSN. Por lo tanto, tenga precaución en el caso de pacientes con deterioro de la función hepática (Ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Deterioro de la función renal

No se requiere un ajuste de dosis inicial en pacientes con deterioro de la función renal leve (CLcr de 60-89 ml/min) o moderado (CLcr de 30-59 ml/min), en base a los análisis farmacocinéticos de la población.

En pacientes con deterioro de la función renal severo (CLcr < 30 ml/min) que no requieren diálisis se observó incremento en la exposición a crizotinib. Administre una dosis de XALKORI de 250 mg una vez al día, oralmente, en pacientes con deterioro de la función renal severo que no requieran diálisis (Ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS).

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se examinan en mayor detalle 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 observadas 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 la sección de advertencias y precauciones

Los datos en la sección 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 brazo de control), 2, 3, un ensayo de un solo brazo (n = 1063) de CPCNP ALK positivo, y un cohorte de expansión de estudio de hallazgos positivos en pacientes con CPCNP (n = 154) [ver Advertencias y Precauciones].

M. CECILIA ZECCANO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

LLD_Arg_USPI_29Abr2016 y 24Ene2017_v1.0

IF-2017-34011658-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



La data descripta 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, 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).

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

Estudio 1 de CPCNP Metastásico ALK-positivo Sin Tratamiento Previo

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 en combinación con cisplatino 75 mg/m² (n=91) o carboplatino a una dosis calculada para producir un área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) 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 58 pacientes (34%) 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 6,4% 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 8,2%. 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)
------------------	----------------------	---

~~PRIMER S.R.L.~~
M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

ORIGINAL



Proyecto de prospecto

Xalkori Capsulas

Página 18 de 22

	(N = 169)			
	Todos los grados (%)	Grado ¼ (%)	Todos los grados (%)	Grado ¼ (%)
Trastornos Cardíacos				
QT prolongado del ECG	6	2	2	0
Bradicardia ^a	14	1	1	0
Trastornos Oculares				
Trastorno de la visión ^b	71	1	10	0
Trastornos Gastrointestinales				
Vómitos				
Diarrea	46	2	36	3
Estreñimiento	61	2	13	1
Dispepsia	43	2	30	0
Disfagia	14	0	2	0
Dolor abdominal ^c	10	1	2	1
Esofagitis ^d	26	0	12	0
	6	2	1	0
Desórdenes 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
Trastornos Musculo esqueléticos y del Tejido Conectivo				
Dolor en las extremidades	16	0	7	0
Espasmos musculares	8	0	2	1
Trastornos del 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, fotopsia, agudeza visual reducida, visión borrosa, flotadores vitreos, 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).

M. CECILIA LEZCANO
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 ABOGADA LEGAL

LLD_Arg_USPI_29Abr2016 y 24Ene2017_v1.0

IF-2017-34011658-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



Proyecto de prospecto

Xalkori Capsulas

Página 19 de 22

Tabla 7 - Anormalidades del Laboratorio Emergentes del Tratamiento con Incidencia de Grado 3 o 4 de $\geq 4\%$ 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				
Elevación de la ALT	79	15	33	2
Elevación 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 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 64 pacientes (37,2%) tratados con XALKORI y en 40 pacientes (23,4%) en la rama 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 9 (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 elevación (7,6%) de la alanina aminotransferasa (ALT) incluidos algunos pacientes con elevación 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%), elevación de ALT y AST (1,2%), disnea (1,2%), y embolia pulmonar

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

LLD_Arg_USPI_29Abr2016 y 24Ene2017_v1.0

IF-2017-34011658-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



Proyecto de prospecto

Xalkori Capsulas

Página 20 de 22

(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 ($\geq 5\%$ mayor para todos los grados o $\geq 2\%$ 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 (%)
Trastornos del sistema nervioso				
Mareos ^a	22	1	8	0
Disgeusia	26	0	9	0
Síncope	3	3	0	0
Trastornos oculares				
Trastornos visuales ^b	60	0	9	0
Trastornos cardíacos				
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
Trastornos 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
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino				
Embolia pulmonar ^e	6	5	2	2
Trastornos generales y en el sitio de administración				
Edema ^f	31	0	16	0

* Las 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 (diplopia, fotofobia, fopsia, 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 local, edema, edema periférico, edema periorbitario)

M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

LLD_Arg_USPI_29Abr2016 y 24Ene2017_v1.0

IF-2017-34011658-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



Proyecto de prospecto

Xalkori Capsulas

Página 21 de 22

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 estrés 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 con incidencia de grado 3 ó 4 \geq 4% en 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
Linfopenia	51	9	60	25
Química				
Elevación de ALT	76	17	38	4
Elevación 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

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 1084 (63,1%) de 1719 pacientes. La mayoría (95%) de estos pacientes tuvieron reacciones adversas visuales de grado 1. Se presentaron 13 (0,8%) pacientes con deterioro visual de Grado 3, y 4 (0,2%) 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 (puntuajes de 0 a 3 de un puntaje máximo de 10).

Neuropatía

La neuropatía, más comúnmente de naturaleza sensorial, ocurrió en 435 (25%) de 1719 pacientes. La mayoría de los eventos (95%) fue de severidad grado 1 o grado 2.

Quistes renales

LLD_Arg_USPI_29Abr2016 y 24Ene2017_v1.0

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

IF-2017-34011658-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



Proyecto de prospecto

Xalkori Capsulas

Página 22 de 22

52 (3%) 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.

Insuficiencia 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 <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.

SOBREDOSIS

No hay casos conocidos de sobredosificación con XALKORI. No existe un antídoto para el XALKORI.

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.

Fecha última revisión: .../.../...

LPD: 29/Abril/2016 y 24/Enero/2017

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

En Uruguay:

Importado y representado por Warner Lambert del Uruguay, Cebollati 1474 of. 302 - Montevideo.

DT: QF Laura Conti

PFIZER S.R.L.
M. CECILIA LETICANO
COORDINADORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

LLD_Arg_USPI_29Abr2016 y 24Ene2017_v1.0

IF-2017-34011658-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-34011658-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 20 de Diciembre de 2017

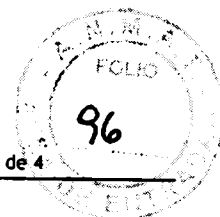
Referencia: prospectos 3467-17-9 Certif 56664

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 22 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.12.20 16:00:33 -0300

Valeria Pallavicini
Jefe I
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.12.20 16:00:35 -0300

**PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**
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 efectos adversos, 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.

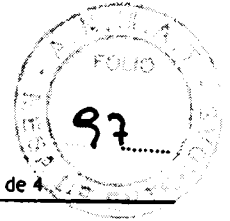
ANTES DE USAR XALKORI

Antes de usar XALKORI debería informarte 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.

María Cecilia Lezcano
 Co-Directora Técnica

IF-2017-3401735-APP-DEP#ANMAT
 Pfizer S R L



- 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.

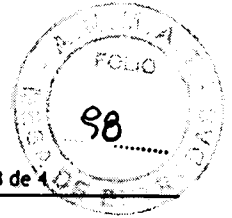
está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si XALKORI pasa a la leche materna. No amamantar durante el tratamiento con XALKORI y hasta 45 días luego de la dosis final. Consulte a su médico, sobre la mejor forma de alimentar a su bebe durante este tiempo. Informe a su médico acerca de todos los 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 amenazan 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 sintoma 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 sintoma 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

Maria Cecilia Leccano
 Co-Directora Técnica

IF-2017-340 PPSA/ANMAT/DERM#ANMAT
 Pfizer S.R.L.



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

EFFECTOS 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:

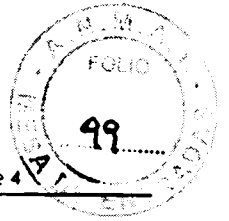
- Problemas visuales. Revise la sección "CUAL ES LA INFORMACIÓN MAS IMPORTANTE QUE DEBERIA CONOCER SOBRE XALKORI"
- Náuseas
- Diarrea
- Vómitos
- Constipación
- Hinchazón en manos, pies, cara y ojos
- Aumento de enzimas hepáticas. Revise la sección "CUAL ES LA INFORMACIÓN MAS IMPORTANTE QUE DEBERIA CONOCER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

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

Mania Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
IF-2017-340117-PP-ADM-LEP-ERM#ANMAT
Pfizer S.R.L



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: 11/Marzo/2016

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”

Maria Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica

IF-2017-340154-APN-DEP#ANMAT
Pfizer S R L



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-34011754-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 20 de Diciembre de 2017

Referencia: inf pacientes 3467-17-9 Certif 56664

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.12.20 16:00:51 -0300

Valeria Pallavicini
Jefe I
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.12.20 16:00:52 -0300