Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 1836

BUENOS AIRES, 28 MAR 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-000496-12-0 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones PFIZER S.R.L. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art.4º de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto 150/92 (T.O.Decreto 177/93).

DISPOSICIÓN Nº 1836

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

DISPOSICIÓN Nº 1836

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial XALKORI y nombre/s genérico/s CRIZOTINIB, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.3., por PFIZER S.R.L. con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

DISPOSICIÓN Nº 1836

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO Nº , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación 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.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-000496-12-0

DISPOSICIÓN Nº: 1836

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 1836

Nombre comercial: XALKORI

Nombre/s genérico/s: CRIZOTINIB

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ALEMANIA

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

Domicilio de los establecimientos elaboradores: Betriebsstäte Freiburg Mooswaldallee 1 Freiburg –Alemania-.

País de procedencia: ESTADOS UNIDOS.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: DIRECTORIO 701, HAEDO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: CAPSULAS.

Nombre Comercial: XALKORI.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Clasificación ATC: LO1XE16.

Indicación/es autorizada/s: ES UN INHIBIDOR DE QUINASAS INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO (CPCNP) CON RESULTADO POSITIVO PARA LA QUINASA DEL LINFOMA ANAPLASICO (ALK) DETERMINADO MEDIANTE UN TEST APROBADO POR FDA. ESTA INDICACION ESTA BASADA EN LA TASA DE RESPUESTA. NO HAY DATOS DISPONIBLES QUE DEMUESTREN MEJORAS EN LOS RESULTADOS INFORMADOS POR LOS PACIENTES NI EN LA SOBREVIDA.

Concentración/es: 200 mg de CRIZOTINIB.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CRIZOTINIB 200 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 12 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 83 mg, ALMIDON GLICOLATO SODICO 20 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 2 mg, FOSFATO DE CALCIO DIBASICO ANHIDRO 83 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FCO. DE POLIETILENO DE ALTA DENSIDAD.

Presentación: 60 CAPSULAS.

Contenido por unidad de venta: 60 CAPSULAS.

Período de vida Útil: 15 meses

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE DE 20° A 25°C; SE PERMITEN EXCURSIONES DE 15°C a 30°C. ALMACENAR EN SU ENVASE ORIGINAL.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: CAPSULAS.

Nombre Comercial: XALKORI.

Clasificación ATC: LO1XE16.

Indicación/es autorizada/s: ES UN INHIBIDOR DE QUINASAS INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO (CPCNP) CON RESULTADO POSITIVO PARA LA QUINASA DEL LINFOMA ANAPLASICO (ALK) DETERMINADO MEDIANTE UN TEST APROBADO POR FDA. ESTA INDICACION ESTA BASADA EN LA TASA DE RESPUESTA. NO HAY DATOS DISPONIBLES QUE DEMUESTREN MEJORAS EN LOS RESULTADOS INFORMADOS POR LOS PACIENTES NI EN LA SOBREVIDA.

Concentración/es: 250 mg de CRIZOTINIB.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CRIZOTINIB 250 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 15 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 103.75 mg, ALMIDON GLICOLATO SODICO 25 mg, DIOXIDO DE SILICIO

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

COLOIDAL 2.50 mg, FOSFATO DE CALCIO DIBASICO ANHIDRO 103.75 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FCO. DE POLIETILENO DE ALTA DENSIDAD CON TAPA PILFER A ROSCA. GOTERO GRADUADO.

Presentación: 60 CAPSULAS.

Contenido por unidad de venta: 60 CAPSULAS.

Período de vida Útil: 15 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE DE 20ºC A 25ºC; SE PERMITEN EXCURSIONES DE 15°C a 30°C; ALMACENAR EN SU ENVASE ORIGINAL.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN Nº: 1836

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 1836

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-000496-12-0

El Interventor de la Administración Nacional de, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 1836, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.3, por PFIZER S.R.L., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: XALKORI

Nombre/s genérico/s: CRIZOTINIB

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ALEMANIA

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

Domicilio de los establecimientos elaboradores: Betriebsstäte Freiburg Mooswaldallee 1 Freiburg –Alemania-.

País de procedencia: ESTADOS UNIDOS.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: DIRECTORIO 701, HAEDO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

detallan a continuación:

Forma farmacéutica: CAPSULAS.

Nombre Comercial: XALKORI.

Clasificación ATC: LO1XE16.

Indicación/es autorizada/s: ES UN INHIBIDOR DE QUINASAS INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO (CPCNP) CON RESULTADO POSITIVO PARA LA QUINASA DEL LINFOMA ANAPLASICO (ALK) DETERMINADO MEDIANTE UN TEST APROBADO POR FDA. ESTA INDICACION ESTA BASADA EN LA TASA DE RESPUESTA. NO HAY DATOS DISPONIBLES QUE DEMUESTREN MEJORAS EN LOS RESULTADOS INFORMADOS POR LOS PACIENTES NI EN LA SOBREVIDA.

Concentración/es: 200 mg de CRIZOTINIB.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CRIZOTINIB 200 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 12 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 83 mg, ALMIDON GLICOLATO SODICO 20 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 2 mg, FOSFATO DE CALCIO DIBASICO ANHIDRO 83 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Envase/s Primario/s: FCO. DE POLIETILENO DE ALTA DENSIDAD.

Presentación: 60 CAPSULAS.

Contenido por unidad de venta: 60 CAPSULAS.

Período de vida Útil: 15 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE DE 20° A 25°C; SE PERMITEN EXCURSIONES DE 15°C a 30°C. ALMACENAR EN SU ENVASE ORIGINAL.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: CAPSULAS.

Nombre Comercial: XALKORI.

Clasificación ATC: LO1XE16.

Indicación/es autorizada/s: ES UN INHIBIDOR DE QUINASAS INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO (CPCNP) CON RESULTADO POSITIVO PARA LA QUINASA DEL LINFOMA ANAPLASICO (ALK) DETERMINADO MEDIANTE UN TEST APROBADO POR FDA. ESTA INDICACION ESTA BASADA EN LA TASA DE RESPUESTA. NO HAY DATOS DISPONIBLES QUE DEMUESTREN MEJORAS EN LOS RESULTADOS INFORMADOS POR LOS PACIENTES NI EN LA SOBREVIDA.

Concentración/es: 250 mg de CRIZOTINIB.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CRIZOTINIB 250 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 15 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 103.75 mg, ALMIDON GLICOLATO SODICO 25 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 2.50 mg, FOSFATO DE CALCIO DIBASICO ANHIDRO 103.75 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FCO. DE POLIETILENO DE ALTA DENSIDAD CON TAPA PILFER A ROSCA. GOTERO GRADUADO.

Presentación: 60 CAPSULAS.

Contenido por unidad de venta: 60 CAPSULAS.

Período de vida Útil: 15 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE DE 20ºC A 25ºC; SE PERMITEN EXCURSIONES DE 15°C a 30°C; ALMACENAR EN SU ENVASE ORIGINAL.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a PFIZER S.R.L. el Certificado Nº 56664, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 28 MAR 2012 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: 1836

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS FOLIO 282

PROYECTO DE PROSPECTO

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
XALKORI es un inhibidor de quinasas indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico (CPCNP) con resultado positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK, por sus siglas en inglés), determinado mediante un test aprobado por FDA.

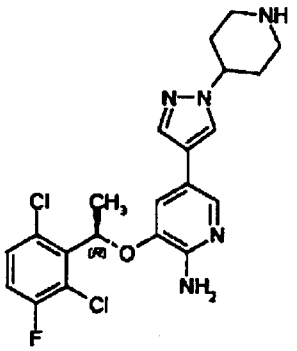
Esta indicación está basada en la tasa de respuesta. No hay datos disponibles que demuestren mejoras en los resultados informados por los pacientes ni en la sobrevida con XALKORI.

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

Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS FOLIO 283

La estructura química del crizotinib se muestra a continuación:



El crizotinib es un polvo blanco a amarillo claro con un pKa de 9,4 (catión piperidinio) y de 5,6 (catión piridinio). La solubilidad del 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

El crizotinib en un inhibidor de receptores de las tirosina quinasas, que incluyen ALK, el receptor del factor de crecimiento hepatocitario (HGFR, c-Met), 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 celular y la sobrevida en tumores que expresan estas proteínas. El crizotinib demostró una inhibición dependiente de la concentración de la fosforilación de ALK 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.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Absorción

Luego de la administración con una dosis única por vía oral, el 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 estacionario ($C_{min.}$ 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.

Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T. FOLIO 284 MESA DE ENTRADAS

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

Una comida de alto contenido graso redujo el AUC_{inf} y la $C_{máx.}$ del crizotinib en aproximadamente un 14%. XALKORI puede administrarse con o sin comidas. [*Véase Posología y forma de administración*]

Distribución
La media geométrica del volumen de distribución (Vss) del crizotinib fue de 1.772 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 del 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 el crizotinib es un sustrato de la glicoproteína p (P-gp). La razón de la concentración de sangre a plasma fue de aproximadamente 1.

Metabolismo
Los estudios *in vitro* demostraron que el 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.

Los estudios *in vitro* en microsomas hepáticos humanos demostraron que el crizotinib es un inhibidor dependiente del tiempo de la CYP3A.

Eliminación
Luego de dosis únicas de crizotinib, la vida media terminal plasmática aparente del 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 fue recuperada en las heces y en la orina, respectivamente. El crizotinib inalterado representó aproximadamente un 53% y un 2,3% de la dosis administrada en heces y en orina, respectivamente.

La media del *clearance* aparente (CL/F) del 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 el crizotinib luego de múltiples dosis.

Interacciones medicamentosas
Administración concomitante de crizotinib y sustratos de la CYP3A
El crizotinib inhibe la CYP3A tanto *in vitro* como *in vivo*. La administración concomitante de crizotinib (250 mg, dos veces al día durante 28 días) en los pacientes tuvo como consecuencia una media geométrica del AUC del midazolam por vía oral que fue 3,7 veces mayor que la observada cuando el midazolam se administró solo, lo cual sugiere que el crizotinib es un inhibidor moderado de la CYP3A. [*Véase Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*].

Administración concomitante de crizotinib e inhibidores de la CYP3A
La administración concomitante de una dosis única de 150 mg por vía oral de crizotinib en presencia de ketoconazol (200 mg, dos veces por día), un inhibidor potente del la CYP3A, tuvo como consecuencia aumentos en la exposición sistémica al crizotinib, con valores de AUC_{inf} y de C_{max} del crizotinib que fueron aproximadamente 3,2 y 1,4 veces, respectivamente, mayores que los observados al administrar crizotinib solo. Sin embargo, no se ha evaluado la magnitud del efecto de los inhibidores de la CYP3A en la

Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

M.A.T. MESA DE ENTRADAS 285

exposición al crizotinib en estado estacionario. [*Véase Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*].

Administración concomitante de crizotinib e inductores de la CYP3A
La administración concomitante de una dosis única de 250 mg de crizotinib con rifampicina (600 mg por día), un inductor potente de la CYP3A, redujo el AUC_{inf} y la C_{max} del crizotinib en un 82% y un 69%, respectivamente, en comparación con el crizotinib solo. Sin embargo, no se ha evaluado el efecto de los inductores de la CYP3A en la exposición al crizotinib en estado estacionario. [*Véase Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*].

Administración concomitante de crizotinib y antiácidos
La solubilidad acuosa del crizotinib es dependiente del pH, con una solubilidad menor a un pH mayor. Los medicamentos que aumentan el pH gástrico (tales como los inhibidores de la bomba de protones, los bloqueadores H_2 o los antiácidos) pueden reducir la solubilidad del crizotinib y, como consecuencia, reducir la biodisponibilidad. Sin embargo, no se han realizado estudios formales.

Administración concomitante con otros sustratos de la CYP
Los estudios *in vitro* indicaron que es improbable que ocurran interacciones medicamentosas clínicas como consecuencia de la inhibición mediada por el crizotinib del metabolismo de sustratos de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6.
Un estudio *in vitro* en hepatocitos humanos indicó que es improbable que ocurran interacciones medicamentosas clínicas como consecuencia de la inducción mediada por el crizotinib del metabolismo de sustratos de la CYP1A2 o CYP3A.

Administración concomitante con sustratos transportadores
El crizotinib es un inhibidor de la glicoproteína p (P-gp) *in vitro*. Por lo tanto, el crizotinib podría potencialmente aumentar las concentraciones plasmáticas de sustratos de la P-gp administrados de forma concomitante.
En estudios *in vitro*, el crizotinib no inhibió las proteínas transportadoras de absorción hepática humana OATP1B1 u OATP1B3 en concentraciones terapéuticas. Por lo tanto, es improbable que ocurran interacciones medicamentosas clínicas como consecuencia de la inhibición mediada por el crizotinib de la absorción hepática de los sustratos de estos transportadores.

Farmacocinética en poblaciones especiales
Insuficiencia hepática: Dado que el crizotinib se metaboliza extensamente en el hígado, es probable que la insuficiencia hepática aumente las concentraciones de crizotinib en plasma. Sin embargo, no se ha estudiado el uso de XALKORI en pacientes con insuficiencia hepática. Se excluyeron de los estudios clínicos los pacientes con un nivel de AST o ALT mayor de 2,5 veces el LSN, o mayor de 5 veces el LSN, si se debía a metástasis hepáticas. También se excluyeron pacientes con una bilirrubina total mayor de 1,5 veces el LSN. [*Véase Precauciones*]

Deterioro de la función renal: No se han realizado estudios destinados a evaluar el uso de XALKORI en pacientes con deterioro de la función renal. En el estudio B, las concentraciones mínimas en el estado estacionario en pacientes con deterioro de la función renal leve (CLcr 60 a 90 ml/min, N=47) y moderado (CLcr 30 a 60 ml/min, N=27) fueron similares a aquellas observadas en pacientes con función renal normal (CLcr mayor de 90 ml/min, N=33). Existen datos limitados (N=1) en pacientes con deterioro de la función renal severo, y no hay datos disponibles en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal. [*Véase Precauciones*]

Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T. FOLIO 286 MESA DE ENTRADAS

Grupo étnico: Luego de la administración de 250 mg, dos veces al día, la $C_{máx.}$ y el AUC_{τ} del crizotinib en estado estacionario en pacientes asiáticos fue 1,57 y 1,50 veces mayor que los observados en pacientes no asiáticos, respectivamente.

Electrofisiología cardíaca
El potencial de prolongación del intervalo QT del crizotinib se evaluó en todos los pacientes que recibieron 250 mg de XALKORI dos veces al día. Se realizaron registros triplicados de ECG en serie luego de una dosis única y en el estado estacionario para evaluar el efecto del crizotinib en los intervalos QT. Cuatro de 308 pacientes (1,3%) tuvieron un QTcF (QT corregido por el método Fridericia) mayor o igual a 500 mseg, y 10 de 289 pacientes (3,5%) 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. [*Véase Advertencias*]

Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de fertilidad
No se han realizado estudios de carcinogenicidad con crizotinib.

El 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. El 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 el 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 espermatocitos paquitenos testiculares en ratas que recibieron una dosis igual o mayor de 50 mg/kg/día durante 28 días (más de 3 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/m^2) durante 3 días.

Ensayos clínicos
El uso de XALKORI como agente único en el tratamiento de pacientes con CPCNP ALK-positivo localmente avanzado o metastásico se investigó en 2 estudios multicéntricos de un grupo único de tratamiento (Estudios A y B). Los pacientes enrolados en estos estudios habían recibido terapia sistémica previa, con la excepción de 15 pacientes en el Estudio B que no habían recibido tratamiento sistémico previo para enfermedad localmente avanzada o metastásica. En el Estudio A, se identificó el CPCNP ALK-positivo por medio del Kit Vysis ALK Break-Apart FISH Probe. En el Estudio B, se identificó el CPCNP ALK-positivo por medio de una cantidad de ensayos de estudios clínicos locales. El criterio primario de valoración en ambos estudios fue la tasa de respuesta objetiva (TRO), conforme a los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST). La respuesta fue evaluada por el investigador y por un panel de revisión radiológica independiente. También se evaluó la duración de la respuesta (DR). Los pacientes recibieron 250 mg de XALKORI por vía oral, dos veces al día. En la tabla 1, se proporcionan las características demográficas y patológicas de los Estudios A y B.

Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS FOLIO 287

Tabla 1: Características demográficas y patológicas de los Estudios A y B

Características	Estudio A N = 136	Estudio B N = 119
Sexo, n (%)		
masculino	64 (47)	59 (50)
femenino	72 (53)	60 (50)
Edad (años)		
mediana (rango)	52 (29-82)	51 (21-79)
Raza, n (%)		
blanca	87 (64)	74 (62)
negra	5 (4)	3 (3)
asiática	43 (32)	34 (29)
otra	1 (1)	8 (7)
PS según ECOG en el nivel basal, n (%)		
0	37 (27)	41 (35)
1	74 (54)	63 (53)
2 - 3[a]	25 (18)	15 (13)
Tabaquismo, n (%)		
nunca fumó	92 (68)	86 (72)
fumaba	39 (29)	32 (27)
fuma actualmente	5 (4)	1 (1)
Estadio de la enfermedad, n (%)		
localmente avanzada	9 (7)	5 (4)
metastásica	127 (93)	114 (96)
Clasificación histológica, n (%)		
adenocarcinoma	130 (96)	116 (98)
carcinoma de células grandes	1 (1)	1 (1)
carcinoma de células escamosas	0	1 (1)
carcinoma adenoescamoso	3 (2)	0
otro	2 (2)	1 (1)
Terapia sistémica previa para enfermedad localmente avanzada o metastásica - cantidad de regímenes, n (%)		
0	0	15 (13)
1	13 (10)	34 (29)
2	37 (27)	20 (17)
3	37 (27)	17 (14)
≥4	49 (36)	33 (28)

[a]Incluye a 1 paciente con un PS según ECOG de 1 en la selección, pero de 3 en el nivel basal.

Ciento treinta y seis pacientes con CPCNP ALK-positivo localmente avanzado o metastásico del Estudio A fueron analizados en el momento del cierre de la base de datos. La mediana de duración del tratamiento fue de 22 semanas. Sobre la base de las evaluaciones de los investigadores, hubo 1 respuesta completa y 67 respuestas parciales con una TRO de 50% (IC de 95%: 42%, 59%). El setenta y nueve por ciento de las respuestas objetivas del tumor se lograron durante las primeras 8 semanas de tratamiento. La mediana de la duración de respuesta fue de 41,9 semanas.

Ciento diecinueve pacientes con CPCNP ALK-positivo localmente avanzado o metastásico habían sido enrolados en el Estudio B en el momento del cierre de la base de datos. La mediana de la duración de tratamiento fue de 32 semanas. Sobre la base de las evaluaciones de los investigadores, hubo 2 respuestas completas y 69 respuestas parciales con una TRO de 61% (IC de 95%: 52%, 70%). El cincuenta y cinco por

Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

M.S.A.N. FOLIO 288 MESA DE ENTRADAS

ciento de las respuestas objetivas del tumor se logró durante las primeras 8 semanas de tratamiento. La mediana de duración de la respuesta fue de 48,1 semanas.

En la tabla 2, se proporcionan datos de eficacia de los Estudios A y B.

Tabla 2: Resultados de eficacia contra CPCNP ALK-positivo localmente avanzado o metastásico de los Estudios A y B[a]

Parámetro de eficacia	Estudio A N = 136	Estudio B N = 119
TRO (RC+RP)[b] [%(IC de 95%)]	50% (42%, 59%)	61% (52%, 70%)
Cantidad de respondedores	68	71
Duración de la respuesta[c] [mediana (rango) semanas]	41,9 (6,1+, 42,1+)	48,1 (4,1+, 76,6+)

[a]Respuesta según la evaluación del investigador.
[b]Un paciente no fue evaluable para la respuesta en el Estudio A; 3 pacientes no fueron evaluables para la respuesta en el Estudio B.
[c]Estimación preliminar según el método Kaplan-Meier.
+Valores censurados

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología recomendada

La dosis y el régimen recomendados de XALKORI es de 250 mg por vía oral, dos veces al día. Continuar el tratamiento siempre y cuando el paciente obtenga beneficio clínico con la terapia. Las cápsulas deben ingerirse enteras. XALKORI puede administrarse con o sin las comidas. En caso de omisión de una dosis de XALKORI, deberá administrarse tan pronto como recuerde hacerlo el paciente, salvo que resten menos de 6 horas hasta la dosis siguiente, en cuyo caso el paciente no debe tomar la dosis omitida. El paciente no debe tomar 2 dosis en forma simultánea para compensar la dosis omitida.

Modificación de la dosis

Puede requerirse la interrupción y/o reducción de la dosis según la seguridad y la tolerabilidad individuales. En caso de que se requiera una reducción de la dosis, la dosis de XALKORI deberá reducirse a 200 mg por vía oral, dos veces al día. Si se requiere una reducción mayor, la dosis deberá reducirse a 250 mg por vía oral, una vez al día, según la seguridad y la tolerabilidad individuales. En las tablas 3 y 4, se proporcionan pautas para la reducción de la dosis en caso de toxicidades hematológicas y no hematológicas.

Tabla 3: Modificación de la dosis de XALKORI - Toxicidades hematológicas[a]

Grado de CTCAE[b]	Posología de XALKORI
Grado 3	Discontinuar hasta la recuperación hasta un grado ≤2, luego retomar con la misma posología
Grado 4	Discontinuar hasta la recuperación hasta un grado ≤2, luego retomar con una dosis de 200 mg, dos veces al día[c]

[a]Salvo linfopenia (a menos que esté relacionada con eventos clínicos, p. ej. infecciones oportunistas).
[b]Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del NCI (Instituto Nacional del Cáncer).
[c]En caso de recidiva, discontinuar hasta la recuperación hasta un grado ≤2, luego retomar con una dosis de 250 mg, una vez al día. Discontinuar permanentemente en caso de una recidiva de grado 4.

Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T. FOLIO 289 MESA DE ENTRADAS

Tabla 4: Modificación de la dosis de XALKORI - Toxicidades no hematológicas

Grado de CTCAE	Posología de XALKORI
Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) o de la aspartato aminotransferasa (AST) de grado 3 o 4, con una bilirrubina total de grado ≤1.	Discontinuar hasta la recuperación hasta un grado ≤1 o hasta el nivel basal, luego retomar con una dosis de 200 mg, dos veces al día[a].
Aumento de la ALT o de la AST de grado 2, 3 o 4 con aumento concurrente de la bilirrubina total de grado 2, 3 o 4 (en ausencia de colestasis o hemólisis)	Discontinuar permanentemente.
Neumonitis de cualquier grado[b]	Discontinuar permanentemente.
Prolongación del intervalo QTc de grado 3	Discontinuar hasta la recuperación hasta un grado ≤1, luego retomar con una dosis de 200 mg, dos veces al día[a].
Prolongación del intervalo QTc de grado 4	Discontinuar permanentemente.

[a]En caso de recidiva, discontinuar hasta la recuperación hasta un grado ≤1, luego retomar con una dosis de 250 mg, una vez al día. Discontinuar permanentemente en caso de nueva recidiva de grado 3 o 4.
[b]No atribuible a la progresión del CPCNP, otra enfermedad pulmonar, infección o efecto de radiación.

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. Deben realizarse análisis de función hepática en forma mensual y según indicación clínica, con un aumento de la frecuencia de repetición de análisis en caso de observarse anomalías de grado 2, 3 o 4.

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

ADVERTENCIAS

Hepatotoxicidad
Se ha reportado hepatotoxicidad derivada del uso del medicamento con resultado fatal. Estos casos ocurrieron en menos del 1% de los pacientes en tratamiento con XALKORI en estudios clínicos. Se detectaron aumentos concurrentes de la ALT de más de 3 veces el límite superior normal y de la bilirrubina total de más de 2 veces el límite superior normal sin un aumento de la fosfatasa alcalina en menos de 1% de los pacientes con datos de laboratorio disponibles en ambos estudios.
Se observó un aumento de la ALT de grado 3 o 4 en un 7% de los pacientes en el Estudio A y en un 4% de los pacientes en el Estudio B. Los aumentos de grado 3 o 4 generalmente fueron asintomáticos y reversibles con la interrupción de la dosis. Los pacientes generalmente retomaron el tratamiento con una dosis menor sin recurrencias. Sin embargo, en 3 pacientes del Estudio A (2%) y 1 paciente del Estudio B (menos del 1%) se requirió la discontinuación permanente del tratamiento.La elevación de las transaminasas ocurrió generalmente dentro de los primeros 2 meses de tratamiento. Deberán realizarse análisis de función hepática que incluyan ALT y bilirrubina total una vez al mes y según indicación clínica, con un aumento de la frecuencia de análisis en caso de aumentos de Grado 2, 3 o 4 en pacientes que experimenten aumentos de transaminasas. [*Véanse Posología y forma de administración y Reacciones adversas*].

Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS FOLIO 290

Neumonitis
XALKORI ha estado asociado a casos de neumonitis severa, con riesgo de vida o letal relacionada con el tratamiento en ensayos clínicos, con una frecuencia de 4 de 255 (1,6%) pacientes, tanto en el Estudio A como en el Estudio B. Todos estos casos ocurrieron dentro de los dos meses luego del inicio del tratamiento. Se deberá controlar a los pacientes para detectar síntomas pulmonares de neumonitis. Deberán excluirse otras causas de neumonitis. Deberá discontinuarse permanentemente el uso de XALKORI en pacientes con diagnóstico de neumonitis relacionada con el tratamiento. [*Véase Posología y forma de administración*].

Prolongación del intervalo QT
Se ha observado una prolongación del intervalo QTc. El uso de XALKORI debe evitarse en pacientes con síndrome de QT largo congénito. Debe considerarse 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 XALKORI en pacientes que desarrollen una prolongación del intervalo QTc de grado 4. Discontinuar el uso de XALKORI en pacientes que desarrollen una prolongación del intervalo QTc de grado 3 hasta la recuperación hasta un grado ≤1, luego retomar el uso de XALKORI con una dosis de 200 mg, dos veces al día. En caso de recidiva de la prolongación del intervalo QTc de grado 3, discontinuar el uso de XALKORI hasta la recuperación hasta un grado ≤1, luego retomar el uso de XALKORI con una dosis de 250 mg, una vez al día. Discontinuar el uso de XALKORI permanentemente en caso de recidiva de la prolongación del intervalo QTc de grado 3. [*Véanse Posología y forma de administración y Farmacología clínica*].

Análisis de ALK
Se requiere la detección de CPCNP ALK-positivo por medio de un análisis aprobado por la FDA, indicado para este uso, para la selección los pacientes que recibirán tratamiento con XALKORI. [*Véase Ensayos Clínicos*].

La evaluación del CPCNP ALK-positivo deberá realizarse en laboratorios con aptitud demostrada en el uso de la tecnología específica en cuestión. La realización inadecuada de los ensayos puede tener como consecuencia resultados poco confiables de los análisis.

Refiérase al prospecto del análisis aprobado por la FDA para obtener instrucciones para la identificación de pacientes elegibles para recibir tratamiento con XALKORI.

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 [*Véase Características farmacológicas*]. Debe evitarse 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. El pomelo o el jugo de pomelo también pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de crizotinib y deben evitarse. Se debe tener precaución con el uso 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. [*Véase Características farmacológicas*]. Debe evitarse el uso

Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS FOLIO 291

concomitante de inductores potentes de la CYP3A, incluyendo, a título informativo, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampina e hipérico.

Medicamentos cuyas concentraciones plasmáticas pueden verse alteradas por crizotinib
El crizotinib inhibe la CYP3A tanto *in vitro* como *in vivo*. [*Véase Características farmacológicas*]. Es posible que se requiera una reducción de la dosis para medicamentos concomitantes predominantemente metabolizados por la CYP3A. Debe evitarse la administración concomitante de crizotinib con sustratos de la CYP3A con índices terapéuticos estrechos, incluyendo, a título informativo, alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimus y tacrolimus.

EMBARAZO Y LACTANCIA
Embarazo Categoría D
Categoría D de embarazo
El uso de XALKORI puede provocar daños al feto al administrarse en mujeres embarazadas, como consecuencia de su mecanismo de acción. No existen estudios adecuados y bien controlados del uso de XALKORI en mujeres embarazadas. En estudios preclínicos en ratas, el crizotinib fue tóxico para embriones y fetos en niveles de exposición similares y mayores 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 1,2 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 5 veces el AUC de la dosis humana recomendada) ni en conejas con dosis de hasta 60 mg/kg/día (aproximadamente 3 veces el AUC de la dosis humana recomendada), aunque se redujeron los pesos corporales de los fetos con estas dosis.

Se recomienda que las mujeres en edad fértil eviten quedar embarazadas durante el tratamiento con XALKORI. 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 la terapia y por al menos 90 días luego de completar la terapia. 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, debe informarse al paciente del riesgo potencial para el feto.

Lactancia
Se desconoce si XALKORI 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 XALKORI, debe tomarse una decisión respecto de si se discontinuará la lactancia o el medicamento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Uso pediátrico
No se ha establecido la seguridad y la eficacia de XALKORI 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 10 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
De los 119 pacientes del Estudio A, 16 (13%) tenían 65 años de edad o más. De los 136 pacientes en el Estudio B, 19 (14%) tenían 65 años o más. No se observaron diferencias generales de seguridad o eficacia en comparación con los pacientes más jóvenes.

Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T. FOLIO 292 MESA DE ENTRADAS

Insuficiencia hepática
No se ha estudiado el uso de XALKORI en pacientes con insuficiencia hepática. Dado que el crizotinib se metaboliza extensamente en el hígado, es probable que la insuficiencia hepática aumente las concentraciones de crizotinib en plasma. Se excluyeron de los estudios clínicos los pacientes con un nivel de AST o ALT mayor de 2,5 veces el LSN, o mayor de 5 veces el LSN, si se debía a metástasis hepáticas. También se excluyeron pacientes con una bilirrubina total mayor de 1,5 veces el LSN. XALKORI debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. [*Véase Características farmacológicas*].

Deterioro de la función renal
No se requiere un ajuste de dosis inicial en pacientes con deterioro de la función renal leve (*clearance* de creatinina [CLcr] de 60 a 90 ml/min) y moderado (CLcr de 30 a 60 ml/min), ya que las concentraciones mínimas en el estado estacionario en estos dos grupos fueron similares a las de pacientes con función renal normal (CLcr mayor de 90 ml/min) en el Estudio B. No puede determinarse el requerimiento potencial de un ajuste de dosis inicial en pacientes con deterioro de la función renal severo, ya que sólo había datos clínicos y farmacocinéticos disponibles de un paciente. Además, no había datos disponibles de pacientes con enfermedad renal en etapa terminal. Por lo tanto, se debe tener precaución con los pacientes con deterioro de la función renal severo (CLcr menor a 30 ml/min) o pacientes con enfermedad renal en etapa terminal. [*Véase Características farmacológicas*].

REACCIONES ADVERSAS
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.

En los Estudios A y B, pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico ALK-positivo recibieron 250 mg de crizotinib por vía oral, dos veces al día de manera continua. Entre los 255 pacientes para quienes hay datos sobre reacciones adversas de grado 1-4 disponibles, la mediana de la exposición al medicamento del estudio fue de 5,1 meses en el Estudio A y de 7,8 meses en el Estudio B. Se produjeron interrupciones de dosis en un 36% y en un 45% de los pacientes en los Estudios A y B, y éstas duraron más de 2 semanas en un 13% y en un 19% de los pacientes de los Estudios A y B, respectivamente. Se produjeron reducciones de dosis en un 44% y en un 29% de los pacientes en los Estudios A y B, respectivamente. Los índices de eventos adversos relacionados con el tratamiento que tuvieron como consecuencia la discontinuación permanente fueron de un 6% en el Estudio A y de un 3% en el Estudio B. Las reacciones adversas más comunes (≥25%) en ambos estudios fueron trastornos visuales, náuseas, diarrea, vómitos, edema y estreñimiento. Las reacciones adversas de grado 3-4 que se produjeron en al menos un 4% de los pacientes en ambos estudios incluyeron aumento de la ALT y neutropenia.

Entre los 397 pacientes para quienes hay información disponible sobre muertes o reacciones adversas serias, se produjo la muerte de 45 pacientes dentro de los 28 días luego de la última dosis del medicamento del estudio. Diez (2,5%) pacientes murieron dentro de los 28 días luego de la primera dosis del medicamento del estudio. Las causas de muerte incluyeron progresión de la enfermedad (32 pacientes), eventos respiratorios (9), y otras (4). Las causas de muerte de origen respiratorio incluyeron neumonía (2), hipoxia (2), síndrome de dificultad respiratoria aguda (ADRS, por sus siglas en inglés) (1), disnea (1), neumonitis (1), empiema (1) y hemorragia pulmonar (1). Otras causas de muerte incluyeron *shock* séptico, coagulación intravascular diseminada, evento cardiovascular y muerte por causa desconocida (1 caso de cada una). Los eventos adversos serios que se produjeron en ≥2% de los pacientes incluyeron neumonía, disnea y embolia pulmonar.

La tabla 5 incluye las reacciones adversas comunes de los Estudios A y B en pacientes que recibieron XALKORI.

Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS FOLIO 293

Tabla 5: Reacciones adversas en ≥10% de pacientes con CPCNP ALK-positivo localmente avanzado o metastásico en los Estudios A y B[1]

Evento adverso	Emergente del tratamiento N=255		Relacionado con el tratamiento N=255	
	Todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)	Todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)
Trastornos oculares				
Trastornos visuales[2]	163 (64%)	0	159 (62%)	0
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	145 (57%)	2 (<1%)	136 (53%)	0
Diarrea	124 (49%)	1 (<1%)	109 (43%)	0
Vómitos	116 (45%)	3 (1%)	101 (40%)	0
Constipación	98 (38%)	2 (<1%)	69 (27%)	1 (<1%)
Trastorno esofágico[3]	51 (20%)	3 (1%)	29 (11%)	0
Dolor abdominal[4]	40 (16%)	1 (<1%)	20 (8%)	0
Estomatitis[5]	27 (11%)	1 (<1%)	15 (6%)	1 (<1%)
Trastornos generales				
Edema[6]	97 (38%)	2 (<1%)	72 (28%)	0
Fatiga	80 (31%)	6 (2%)	51 (20%)	4 (2%)
Dolor/malestar torácico[7]	30 (12%)	1 (<1%)	3 (1%)	0
Fiebre	30 (12%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0
Infecciones e infestaciones				
Infección de las vías respiratorias superiores[8]	50 (20%)	1 (<1%)	4 (2%)	0
Estudios complementarios				
Aumento de alanina aminotransferasa	38 (15%)	17 (7%)	34 (13%)	14 (5%)
Aumento de aspartato aminotransferasa	29 (11%)	7 (3%)	24 (9%)	5 (2%)
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	69 (27%)	3 (1%)	49 (19%)	0
Trastornos musculoesqueléticos				
Artralgia	29 (11%)	3 (1%)	4 (2%)	0
Dolor de espalda	28 (11%)	0	2 (<1%)	0
Trastornos del sistema nervioso				
Mareos[9]	60 (24%)	0	42 (16%)	0
Neuropatía[10]	58 (23%)	1 (<1%)	34 (13%)	1 (<1%)
Cefalea	34 (13%)	1 (<1%)	10 (4%)	0
Disgeusia	33 (13%)	0	30 (12%)	0
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	30 (12%)	0	8 (3%)	0
Trastornos respiratorios				
Disnea	57 (22%)	16 (6%)	5 (2%)	3 (1%)
Tos	54 (21%)	3 (1%)	9 (4%)	0
Trastornos de la piel				
Erupción cutánea	41 (16%)	0	25 (10%)	0

Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS FOLIO 294

[1]En el Estudio A se utilizó CTCAE v4.0 y en el Estudio B, CTCAE v3.0.
[2]Incluye diplopía, fotopsia, fotofobia, visión borrosa, defecto de campo visual, deterioro visual, flóculos del humor vítreo, destellos visuales y reducción de agudeza visual.
[3]Incluye dispepsia, disfagia, malestar/dolor/ardor epigástrico, esofagitis, obstrucción/dolor/espasmo/úlcera en el esófago, reflujo gastroesofágico, odinofagia y esofagitis por reflujo.
[4]Incluye malestar abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal superior y sensibilidad al tacto.
[5]Incluye ulceraciones orales, glosodinia, glositis, queilitis, inflamación de las mucosas, dolor/malestar orofaríngeo, dolor oral y estomatitis.
[6]Incluye edema, edema localizado y edema periférico.
[7]Incluye dolor torácico, malestar en el tórax y dolor torácico de tipo musculoesquelético.
[8]Incluye nasofaringitis, rinitis, faringitis e infección de las vías respiratorias superiores.
[9]Incluye trastorno del equilibrio, mareos y presíncope.
[10]Incluye sensación de ardor, disestesia, hiperestesia, hipoestesia, neuralgia, parestesia, neuropatía periférica, neuropatía motora periférica y neuropatía sensorial periférica.

Se informaron trastornos visuales incluyendo deterioro visual, fotopsia, visión borrosa, flóculos del humor vítreo, fotofobia y diplopía en 159 (62%) de los pacientes en estudios clínicos. Estos eventos generalmente comenzaron dentro de las dos semanas de la administración del medicamento. También deberá considerarse la evaluación oftalmológica, en particular si los pacientes desarrollan fotopsia o nuevos flóculos del humor vítreo, o un aumento de estos. Los estados severos o el empeoramiento de los flóculos del humor vítreo y/o de la fotopsia también pueden ser signos de orificios en la retina o de un desprendimiento incipiente de la retina. Los pacientes que desarrollen trastornos visuales deberán tener precaución al conducir u operar maquinarias.

Se informó neuropatía, según la definición de la tabla 5 y atribuida al medicamento del estudio por el investigador en 34 (13%) de los pacientes. Aunque la mayoría de los eventos fueron de Grado 1, se informaron neuropatías motoras de grado 2 y neuropatías periféricas de grado 3 en un paciente cada una. También se informaron muy frecuentemente en estos estudios mareos y disgeusia, pero todos estos eventos fueron de grado 1 o 2 de severidad.

Se ha informado bradicardia en 12 (5%) de los pacientes tratados con XALKORI. Todos estos casos fueron de grado 1 o 2 de severidad.

Se han informado quistes renales complejos en 2 (1%) de los pacientes tratados con XALKORI. No hubo informes de anomalías en los análisis de orina ni de insuficiencia renal en estos casos.

Anomalías de laboratorio

Se observaron neutropenia, trombocitopenia y linfopenia de grado 3 o 4 en un 5,2%, 0,4% y 11,4% de los pacientes, respectivamente.

SOBREDOSIS
No hay casos conocidos de sobredosificación con XALKORI. El tratamiento de la sobredosificación de XALKORI debe consistir en cuidados paliativos generales. 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.

Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS
295

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°

Elaborado por: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Freiburg, Alemania.
Importado por: Pfizer SRL, Virrey Loreto 2477, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica.

Fecha última revisión: _____
LPD: Enero 2012

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

Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS 29

PROYECTO DE ROTULOS

XALKORI
CRIZOTINIB
CÁPSULAS 250 mg

Venta bajo receta archivada

Industria Alemana

COMPOSICION

Cada cápsula contiene:	250 mg
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

LOTE

VENCIMIENTO

POSOLOGÍA: Ver prospecto adjunto

VIA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura entre 20 y 25°C, con excursiones permitidas entre 15 y 30°C.

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.

PRESENTACIÓN

Estuche con 60 cápsulas.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° ...

Elaborado por: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Freiburg, Alemania.
Importado por: PFIZER SRL, Virrey Loreto 2477, (1426) Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: Sandra Beatriz Maza, Farmacéutica.

Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T. FOLIO 298 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE ROTULOS

XALKORI
CRIZOTINIB
CÁPSULAS 200 mg

Venta bajo receta archivada

Industria Alemana

COMPOSICION

Cada cápsula contiene:	200 mg
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

LOTE

VENCIMIENTO

POSOLOGÍA: Ver prospecto adjunto

VIA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura entre 20 y 25°C, con excursiones permitidas entre 15 y 30°C.

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.

PRESENTACIÓN

Estuche con 60 cápsulas.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° ...

Elaborado por: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Freiburg, Alemania.

Importado por: PFIZER SRL, Virrey Loreto 2477, (1426) Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Sandra Beatriz Maza, Farmacéutica.

Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.