DISPOSICIÓN N° 2781

BUENOS AIRES, 06 MAY 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-020937-13-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada XALKORI / CRIZOTINIB, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, CRIZOTINIB 200 mg – 250 mg, aprobada por Certificado Nº 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 Nº 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 Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 139 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada XALKORI / CRIZOTINIB, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, CRIZOTINIB 200 mg – 250 mg, aprobada por Certificado Nº 56.664 y Disposición Nº 1836/12, propiedad de la firma PFIZER S.R.L., cuyos textos constan de fojas 51 a 92, para los prospectos y de fojas 130 a 138, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 1836/12 los prospectos autorizados por las fojas 51 a 64 y la información para el paciente autorizada por las fojas 130 a 132, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

DISPOSICIÓN 2781

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 56.664 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, información para el paciente y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-020937-13-1

DISPOSICIÓN Nº 2781

js

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº....2781.. a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 56.664 y de acuerdo a lo solicitado por la firma PFIZER S.R.L., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: XALKORI / CRIZOTINIB, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, CRIZOTINIB 200 mg – 250 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 1836/12.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-000496-12-0.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 5754/13.-	Prospectos de fs. 51 a 92, corresponde desglosar de fs. 51 a 64. Información para el paciente de fs. 130 a 138, corresponde desglosar de fs. 130 a 132.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma PFIZER S.R.L., Titular del Certificado de Autorización Nº 56.664 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días 06 MAY 2014 del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-020937-13-1

DISPOSICIÓN Nº 2781

Js

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

Dirección de ... ANMAT FOLIO 130

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

2781

XALKORI
Crizotinib
Cápsulas

"CONSULTE A SU MÉDICO"

QUÉ ES XALKORI Y PARA QUÉ SE UTILIZA

XALKORI es un medicamento de venta bajo receta, utilizado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) localmente avanzado o 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). Se desconoce si XALKORI es seguro o efectivo en niños.

ANTES DE USAR XALKORI

Antes de usar XALKORI debería informarle a su médico si:

- tiene problemas cardíacos, incluyendo una condición denominada síndrome del QT largo
- tiene problemas de hígado o riñón
- 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 y los hombres que toman XALKORI deben usar un método anticonceptivo durante el tratamiento y hasta 3 meses 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 quedan embarazados, informe a su médico inmediatamente.
- está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si XALKORI pasa a la leche materna. Usted y su médico deberían decidir si tomar XALKORI o amamantar. No debería hacer ambos.

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. Informe especialmente a su médico si toma:

- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)
- Medicamentos para:
  - Depresión (Antidepresivos)
  - Infecciones por hongos (antifúngicos)
  - Infecciones bacterianas (Antibióticos)
  - Tuberculosis (TBC)
  - VIH o SIDA
  - Problemas cardíacos
  - Hipertensión arterial
  - Convulsiones

Sepa los medicamentos que está recibiendo. Tenga una lista de los mismos para mostrarle a su médico o farmacéutico cuando usted reciba un nuevo medicamento.

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

2781

CÓMO USAR XALKORI

- Tome XALKORI exactamente como se lo indicó su médico
- Tome la cápsula de XALKORI entera
- No triture, disuelva ni abra las cápsulas
- Puede tomar XALKORI con o sin alimentos
- No modifique ni interrupa su dosis de XALKORI a menos que se lo indique su médico
- Si se pierde una dosis, tómela tan pronto lo recuerde. No la tome si está muy cerca de su próxima dosis (dentro de las 6 horas). En estos últimos casos ingiera sólo la dosis siguiente, respetando el horario regular
- No tome más de una dosis de XALKORI a la vez
- Si tomó demasiado XALKORI, llame a su médico inmediatamente.
- Su médico controlará su sangre y su corazón mientras reciba XALKORI.

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, tenga cuidado cuando maneje, utilice maquinarias o realice cualquier tarea que requiera alerta

MODO DE CONSERVACIÓN

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

EFECTOS INDESEABLES

XALKORI puede causar efectos indeseables serios, incluyendo:

- **Problemas en el hígado:** XALKORI puede causar daño amenazante para la vida o fatal al hígado. Su médico debería realizarle análisis de sangre todos los meses para controlar su hígado mientras reciba XALKORI. Informe a su médico de inmediato si presentara alguno de los siguientes:
  - La porción blanca (escleróticas) de sus ojos o su piel se tornara amarillenta
  - Cansancio
  - Orina de color oscuro o marrón (similar al color del té)
  - Náuseas o vómitos
  - Disminución del apetito
  - Dolor en el área derecha del estómago
  - Presentara sangrado o moretones con mayor facilidad que lo normal
  - Picazón

- **Inflamación de los pulmones (Neumonitis):** XALKORI puede causar inflamación amenazante para la vida o fatal de los pulmones durante el tratamiento. Los síntomas pueden ser similares a los síntomas del cáncer de pulmón. Informe a su médico inmediatamente si presentara algún síntoma nuevo o empeoramiento de los mismos, incluyendo:
  - Dificultad para respirar o falta de aire
  - Tos con o sin mucosidad
  - Fiebre

- **Cambios en el ritmo cardíaco (denominado prolongación del intervalo QT):** Ritmo cardíaco muy acelerado o latidos cardíacos anormales. Su médico debería controlar su corazón durante el tratamiento con XALKORI.
- **Ritmo cardíaco lento (bradicardia)**

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

Informe inmediatamente a su médico si tiene ritmo cardíaco anormal o lento, presenta mareos, debilidad o desmayos. Estos síntomas pueden estar relacionados con la prolongación del intervalo QT o la bradicardia.

Los efectos indeseables más comunes del tratamiento con XALKORI incluyen:

- Problemas visuales. Estos problemas normalmente aparecen dentro de las 2 semanas de comenzado el tratamiento con XALKORI. Informe a su médico inmediatamente si presenta algún cambio en la visión, tales como:
  - Destellos de luz
  - Visión borrosa
  - La luz le lastima los ojos
  - Nuevos flóculos del humor vítreo o incremento de los mismos ("moscas volantes")
  - Náuseas
  - Diarrea
  - Vómitos
  - Inflamación/ de manos y pies
  - Constipación

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 o farmacéutico. Pregunte a su médico por recomendaciones médicas sobre estos efectos indeseables.

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas".

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, Virrey Loreto 2477, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica.

Fecha última revisión:
LPD: octubre de 2013

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:
htpp:// www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp ***o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"***

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

ORIGINAL

A.N.M.A.T. FOLIO 51 PASA DE ENTRADAS

2781

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

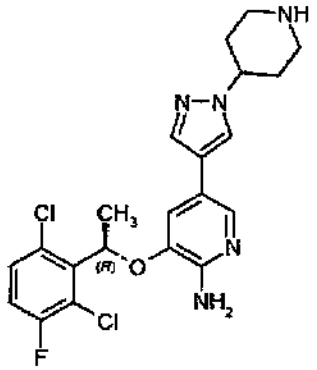
El XALKORI (crizotinib) es un inhibidor de receptores de las tirosina quinasas, de administración oral. La fórmula molecular del crizotinib es $C_{21}H_{22}Cl_2FN_5O$. El peso molecular es de 450,34 Da. El crizotinib se describe químicamente como (R)-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-5-[1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il]piridina-2-amina.

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

A.N.M.A.T. FOLIO 52 MESA DE ENTRADAS

La estructura química del crizotinib se muestra a continuación:

2781



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.

FARMACODINAMIA

Electrofisiología cardíaca

El potencial de prolongación del intervalo QT del crizotinib se evaluó en 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 de equilibrio 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*].

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

D.N.M.A.T. FOLIO 53 FECHA DE ENTRADA
278

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 de equilibrio ($C_{min.}$ 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 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 1772 l luego de la administración intravenosa de una dosis de 50 mg, lo cual indica una distribución extensiva en los tejidos desde el plasma.

La unión 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 fueron recuperados 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 de la depuración 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*].

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

A.N.M.A.T. FOLIO 54 MESA DE ENTRADAS

2781

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 $C_{máx}$ 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 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 $C_{máx}$ 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, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6.

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

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, CYP2B6 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: en el Estudio B, las concentraciones mínimas en el estado de equilibrio en pacientes con deterioro de la función renal leve (CLcr 60 a 89 ml/min, N=47) y moderado (CLcr 30 a 59 ml/min, N=27) fueron similares a aquellas observadas en pacientes con función renal normal (CLcr ≥90 ml/min, N=33). Se realizó un estudio en 7 pacientes con deterioro de la función renal severo (CLcr <30

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

A.N.M.A.T. FOLIO 55 INGRESADAS

ml/min) a quienes no fue necesario realizar diálisis, y 8 pacientes con función renal normal. Todos los pacientes recibieron una dosis única oral de 250 mg de XALKORI. El AUC_{inf} medio para el 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 principal del crizotinib. [*véase Posología y forma de administración y Uso en poblaciones específicas*]

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

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.

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)

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

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)
Tratamiento sistémico previo 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 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
Tasa de respuesta objetiva (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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 57 PASA DE ENTRADAS

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. Continúe el tratamiento siempre y cuando el paciente obtenga beneficio clínico con éste. XALKORI puede administrarse con o sin las comidas. 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.

Modificación de la dosis

Puede requerirse la interrupción o reducción de la dosis según la seguridad y la tolerabilidad individuales. En caso de que se requiera una reducción de la dosis, reduzca la dosis de XALKORI 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 ulterior recidiva de grado 4.

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.
Bradicardia de grado 2 (sintomática, requiere de intervención médica) Bradicardia de grado 3 (severa, médicamente significativa, requiere de intervención médica)	Suspender hasta la recuperación a grado ≤1, evaluar medicación concomitante, luego reanudar a dosis de 200 mg dos veces al día

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

A.N.M.A.T. FOLIO 58 ENTRADA

Bradicardia de grado 4 debida a XALKORI (consecuencias con riesgo de vida, requiere de intervención urgente)	Discontinuar permanentemente
Bradicardia de grado 4 asociada a medicación concomitante que se sabe causa bradicardia o hipotensión (consecuencias con riesgo de vida, requiere de intervención urgente)	Suspender hasta la recuperación a grado ≤1, y si la medicación concomitante puede ser discontinuada, reanudar a dosis de 250 mg una vez al día con monitoreo frecuente

[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.

Deterioro de la función renal
Administre XALKORI a una dosis inicial de 250 mg una vez al día, oralmente, en pacientes con deterioro de la función renal severo (depuración de creatinina <30 ml/min) que no requieran diálisis [véanse *Uso en poblaciones específicas* y *Propiedades farmacodinámicas*].

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 produjeron 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 con fosfatasa alcalina normal en menos de 1% de los pacientes con datos de laboratorio disponibles en ambos estudios.
Se produjo un aumento de la ALT de más de 5 veces el límite superior normal en un 7% de los pacientes en el Estudio A y en un 4% de los pacientes en el Estudio B. Dichos resultados de laboratorio 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. Las elevaciones en los niveles de las transaminasas ocurrieron generalmente dentro de los primeros 2 meses de tratamiento. Deberán realizarse análisis de función hepática que incluyan ALT y bilirrubina total 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. [*Véanse Posología y forma de administración y Reacciones adversas*].

Neumonitis
XALKORI ha estado asociado a casos de neumonitis severa, amenazante para la 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. Debe controlarse a los pacientes para detectar síntomas pulmonares de neumonitis. Debe

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

A.N.M.A.T. FOLIO 2781 ENTRADAS

excluirse otras causas de neumonitis y discontinuar 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. Evite administrar XALKORI a pacientes con síndrome de QT largo congénito. Considere el control periódico con electrocardiogramas (ECG) y electrolitos en el caso de pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias o anomalías electrolíticas o en aquellos que reciban medicamentos de los cuales se conoce que prolongan el intervalo QT. Discontinuar permanentemente el uso de 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*].

Bradicardia
Puede producirse bradicardia sintomática en pacientes bajo tratamiento con XALKORI. Se observó bradicardia con frecuencias cardíacas de <50 latidos por minutoen el 10% de 890 pacientes y en el 14% de 114 pacientes tratados con XALKORI en los Estudios A y B, respectivamente. 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. Monitorice la frecuencia cardíaca y la tensión arterial regularmente. En casos de bradicardia sintomática de grado 2 y 3, suspenda XALKORI, vuelva a evaluar el uso de medicación concomitante y ajuste la dosis de XALKORI. Discontinúe permanentemente ante bradicardia de grado 4 causada por XALKORI. En caso de bradicardia de grado 4 asociada con medicación concomitante de la cual se sabe causa bradicardia o hipotensión, suspenda XALKORI hasta grado 1 o menos, y, si la medicación concomitante puede ser discontinuada, reanude XALKORI a dosis oral de 250 mg una vez al día con monitoreo frecuente [véanse *Dosificación y administración* y *Reacciones adversas*].

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*]. 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.

M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

A.N.M.A.T. FOLIO 2781 VISADO DE ENTRADAS

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*]. Evite el uso 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. Evite 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.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
EMBARAZO
Embarazo Categoría D
Categoría D de embarazo
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 de la administración 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.

Recomiende a las mujeres en edad fértil que 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 el tratamiento y por al menos 90 días luego de completarlo. En caso de que se utilice este medicamento durante el embarazo, o si la paciente o la pareja del paciente queda embarazada durante el tratamiento con este medicamento, informe al paciente del riesgo potencial para el feto.

Lactancia
Se desconoce si 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, piense en la posibilidad de discontinuar 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
Los estudios clínicos de XALKORI no incluyeron suficiente cantidad de pacientes de 65 años y más de edad, con el fin de determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes. De los 136 pacientes en el Estudio A, 19 (14%) tenían 65 años o más. De los 136 pacientes en el Estudio B, 16 (13%) tenían 65 años o más.

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

2781

A.N.M.A.T. FOLIO 61 VISTA DE ENTRADA

Insuficiencia hepática
No se ha estudiado la administración 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 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 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 (depuración de creatinina [CLcr] de 60 a <89 ml/min) y moderado (CLcr de 30 a <59 ml/min), ya que las concentraciones mínimas en el estado de equilibrio en estos dos grupos fueron similares a las de pacientes con función renal normal (CLcr ≥90 ml/min) en el Estudio B. 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 inicial de XALKORI de 250 mg una vez al día, oralmente, en pacientes con deterioro de la función renal severo que no requieran diálisis . [véase *Posología y forma de administración* y *Advertencias*].

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.

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

A.N.M.A.T. FOLIO 62 2781 PRUEBA DE ENTRADAS

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

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 63 PASA DE ENTRADAS

[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 abdominal.
[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 tales como 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. Considere 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 o de la fotopsia también pueden ser signos de orificios en la retina o de un desprendimiento incipiente de la retina. Aconseje a los pacientes que tengan precaución al conducir u operar maquinarias, debido al riesgo de desarrollar trastornos visuales.

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 han producido 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 ha producido 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.
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.

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

ORIGINAL

FOLIO 64

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, Virrey Loreto 2477, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica.

Fecha última revisión:
LPD: octubre de 2013

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

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