



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° 7852

BUENOS AIRES, 25 SEP 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-007202-15-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

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

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

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Handwritten signature and initials.



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.*

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N° 7852

Que a fojas 174 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

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 N° 56.664 y Disposición N° 1836/12, propiedad de la firma PFIZER S.R.L., cuyos textos constan de fojas 68 a 115, para los prospectos y de fojas 134 a 145, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1836/12 los prospectos autorizados por las fojas 68 a 83 y la información para el paciente autorizada por las fojas 134 a 137, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

hp.  
d



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

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

**DISPOSICIÓN N° 7852**

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 N° 56.664 en los términos de la Disposición ANMAT N° 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 e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-007202-15-4

DISPOSICIÓN N°

**7852**

Jfs

**Ing. ROGELIO LOPEZ**  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

Rp.  
d



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....7852 a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 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 N° 1836/12.

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACIÓN AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	e Anexo de Disposición N° 6175/14.	Prospectos de fs. 68 a 115, corresponde desglosar de fs. 68 a 83. Información para el paciente de fs. 134 a 145, corresponde desglosar de fs. 134 a 137.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo 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 N° 56.664



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

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

25 SEP 2015

en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes  
de.....

Expediente N° 1-0047-0000-007202-15-4

DISPOSICIÓN N°

**7852**

Jfs

Ing. ROGELIO LOPEZ  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

Rep.  
o



PROYECTO DE PROSPECTO 25 SEP 2015

XALKORI  
CRIZOTINIB  
Cápsulas

## 7852

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

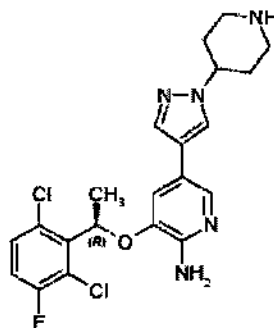
XALKORI es un inhibidor de quinasas indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico (CPCNP) cuyos tumores son positivos para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK, por sus siglas en inglés), determinado mediante un test aprobado por ANMAT.

### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### DESCRIPCIÓN

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

La estructura química de crizotinib se muestra a continuación:





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

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

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

## PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

### *Mecanismo de acción*

Crizotinib es un inhibidor de receptores de las tirosina quinasas, que incluyen ALK, el receptor del factor de crecimiento hepatocitario (HGFR, c-Met), ROS1 (c-ros) y Recepteur d'Origine Nantais (RON). Las traslocaciones pueden afectar el gen ALK con la consiguiente expresión de proteínas de fusión oncogénica. La formación de proteínas de fusión ALK tiene como consecuencia la activación y desregulación de la expresión y señalización del gen que puede contribuir a un aumento de la proliferación y supervivencia celular en tumores que expresan estas proteínas. Crizotinib demostró una inhibición dependiente de la concentración de la fosforilación de ALK, ROS1 y c-Met en ensayos basados en células en los que se utilizaron líneas celulares tumorales y demostró actividad antitumoral en ratones con xenoinjertos de tumores que expresaron proteínas de fusión EML4 o NPM-ALK o c-Met. <sup>1</sup>

### *Farmacodinamia*

#### Electrofisiología cardíaca

El potencial de prolongación del intervalo QT de 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 de equilibrio para evaluar el efecto de crizotinib en los intervalos QT. Dieciséis de 1167 pacientes (1,4%) tuvieron un QTcF (QT corregido por el método Fridericia) mayor o igual a 500 mseg y 51 de 1136 pacientes (4,4%) presentaron un aumento del QTcF respecto del nivel basal mayor o igual a 60 mseg según la evaluación automatizada con lectura automática de ECG.

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

## PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

### Absorción

Luego de una dosis única por vía oral, crizotinib se absorbió con una mediana de tiempo hasta la concentración máxima de 4 a 6 horas. Luego de la administración de 250 mg de crizotinib, dos veces al día, se alcanzó un estado estacionario al cabo de 15 días, y este permaneció estable, con una razón mediana de acumulación de 4,8. La exposición sistémica en estado de equilibrio ( $C_{min}$  y AUC) pareció aumentar en medida mayor que la proporcional a la dosis con un rango de dosis de 200-300 mg, dos veces al día.

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

Una comida de alto contenido graso redujo el  $AUC_{inf}$  y la  $C_{max}$  de crizotinib en aproximadamente un 14%. XALKORI puede administrarse con o sin comidas. (Ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).



7852

### Distribución

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

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

### Metabolismo

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

### Eliminación

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

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

La media de la depuración aparente ( $CL/F$ ) de crizotinib fue menor en el estado estacionario (60 l/h) luego de la administración de 250 mg, dos veces al día, que luego de una dosis única de 250 mg por vía oral (100 l/h), lo cual probablemente se debió a la autoinhibición de CYP3A por crizotinib luego de múltiples dosis.

### Interacciones medicamentosas

#### *Inhibidores de la CYP3A:*

La administración concomitante de una dosis única de 150 mg por vía oral de crizotinib con ketoconazol (200 mg, dos veces por día), un inhibidor potente de la CYP3A, aumentó los valores de  $AUC_{inf}$  y de  $C_{máx}$  del crizotinib en aproximadamente 3,2 y 1,4 veces, respectivamente, en comparación con crizotinib solo. Sin embargo, no se ha evaluado la magnitud del efecto de los inhibidores de la CYP3A en la exposición a crizotinib en estado estacionario. (Ver PRECAUCIONES, Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

*Inductores de la CYP3A:* La administración concomitante de una dosis oral única de 250 mg de crizotinib con rifampicina (600 mg una vez al día), un inductor potente de la CYP3A, redujo el  $AUC_{inf}$  y la  $C_{máx}$  de crizotinib en un 82% y un 69%, respectivamente, en comparación con crizotinib solo. Sin embargo, no se ha evaluado la magnitud del efecto de los inductores de la CYP3A en la exposición a crizotinib en estado estacionario. (Ver PRECAUCIONES, Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

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

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

#### *Otros sustratos de la CYP:*





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

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

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

**Sustratos UGT:**

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

**Sustratos transportadores:**

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

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

A concentraciones clínicamente relevantes, *in vitro*, crizotinib no inhibió las proteínas transportadoras de captación hepática humana OATP1B1 u OATP1B3 ni las proteínas transportadoras de captación renal OAT1 u OAT3.

**Efecto sobre otras proteínas transportadoras:**

A concentraciones clínicamente relevantes, *in vitro*, crizotinib no inhibió a la bomba exportadora de sales biliares hepática (BSEP).

**Farmacocinética en poblaciones especiales**

**Deterioro de la función hepática:** dado que crizotinib se metaboliza extensamente en el hígado, es probable que el deterioro de la función hepática aumente las concentraciones de crizotinib en plasma. Sin embargo, no se ha estudiado el uso de XALKORI en pacientes con deterioro de la función hepática. Se excluyeron de los estudios clínicos los pacientes con 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 (ver PRECAUCIONES). El análisis farmacocinético de la población utilizando datos de los Estudios 1, 2 y 3 sugirió que el valor basal de la bilirrubina total (0,1 a 2,1 mg/dl) o los niveles de AST (7 a 124 U/l) no tuvieron un efecto clínicamente relevante en la exposición a crizotinib.

**Deterioro de la función renal:** se evaluó la farmacocinética de crizotinib utilizando el análisis farmacocinético de la población en pacientes con deterioro de la función renal leve (CLcr 60-89 ml/min, N= 433) y moderado (CLcr 30-59 ml/min, N= 137) inscriptos en los Estudios 1, 2 y 3. El deterioro de la función renal leve o moderado no tuvo un efecto clínicamente relevante en la exposición a crizotinib.

Se realizó un estudio en 7 pacientes con deterioro de la función renal severo (CLcr <30 ml/min) a quienes no fue necesario realizar diálisis, y 8 pacientes con función renal normal (CLcr ≥90 ml/min). Todos los pacientes recibieron una dosis oral única de 250 mg de XALKORI. El AUC<sub>inf</sub> medio para crizotinib aumentó en 79% y la C<sub>máx</sub> 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<sub>inf</sub> y C<sub>máx</sub> para el metabolito activo de crizotinib. (Ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN Y USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS).



7852

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

**Edad:** la edad no tiene efecto en la exposición a crizotinib en base al análisis farmacocinético de la población de los Estudios 1, 2 y 3.

**Peso y género:** no hubo un efecto clínicamente relevante del peso corporal o del género en la exposición a crizotinib en base al análisis farmacocinético de la población de los Estudios 1, 2 y 3.

**Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de fertilidad**

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con crizotinib.

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

No se han realizado estudios específicos con crizotinib en animales para evaluar su efecto sobre la fertilidad. Sin embargo, se considera que crizotinib puede potencialmente reducir la función reproductiva y la fertilidad en humanos, sobre la base de hallazgos de estudios de toxicidad con dosis repetidas en ratas. Los hallazgos observados en el tracto reproductivo de los machos incluyeron degeneración de espermatocitos paquitenos testiculares en ratas que recibieron una dosis igual o mayor de 50 mg/kg/día durante 28 días (más de 1,7 veces el AUC con la dosis humana recomendada). Los hallazgos observados en el tracto reproductivo de hembras incluyeron necrosis unicelular de folículos ováricos en una rata que recibió 500 mg/kg/día (aproximadamente 10 veces la dosis humana recomendada por mg/m<sup>2</sup>) durante 3 días.

**ENSAYOS CLÍNICOS**

**Estudio 1 CPCNP metastásico ALK-positivo**

Se demostró la eficacia y seguridad de XALKORI como monoterapia para el tratamiento de 347 pacientes con CPCNP ALK-positivo metastásico, previamente tratados con un régimen quimioterápico basado en platino, en un estudio aleatorizado, multicéntrico, de etiqueta abierta, con control activo (Estudio 1). El resultado principal de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP) según la evaluación de la revisión radiológica independiente (RRI). Los resultados adicionales de eficacia incluyeron la tasa de respuesta objetiva (TRO) según la evaluación de la RRI y la supervivencia global (SG).

Se aleatorizaron los pacientes para recibir XALKORI 250 mg en forma oral dos veces al día (n= 173) o quimioterapia (n= 174). La quimioterapia consistió en pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> (para pacientes sin tratamiento previo con pemetrexed, n= 99) o docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> (n= 72) intravenoso (IV) cada 21 días. Los pacientes en ambas ramas de tratamiento continuaron con el tratamiento hasta la progresión documentada de la enfermedad, intolerancia al tratamiento o hasta que el investigador determinara que el paciente ya no experimentaba un beneficio clínico. La aleatorización se estratificó por el estado de desempeño del ECOG (0-1, 2), metástasis cerebrales (presentes, ausentes) y tratamiento previo con un inhibidor de la tirosina quinasa EGFR (sí, no). Era necesario que los pacientes tuvieran un CPCNP ALK-positivo identificado por el ensayo aprobado de la FDA, el kit Vysis ALK Break-Apart FISH Probe, antes de la aleatorización. Un total de 112 (64%) pacientes aleatorizados a la rama de quimioterapia luego recibió XALKORI después de la progresión de la enfermedad.

Las características demográficas de toda la población del estudio fueron de 56% mujeres, mediana de edad 50 años, valor basal del estado de desempeño ECOG 0 (39%) o 1 (52%), 52% de raza blanca y 45% asiática, 4% fumadores actuales, 33% ex fumadores y 63% no fumadores. Las características de la enfermedad reflejaron una enfermedad metastásica en al menos 95% de los pacientes y al menos el 93% de los tumores de los pacientes se clasificaron como una histología de adenocarcinoma.



7852

El Estudio 1 demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLP de los pacientes tratados con XALKORI. La Tabla 1 y la Figura 1 resumen los resultados de eficacia.

**Tabla 1. CPCNP ALK-positivo metastásico - Resultados de eficacia**

	XALKORI (N= 173)	Quimioterapia (N= 174)
<b>Supervivencia libre de progresión (en base a la RRI)</b>		
Número de eventos (%)	100 (58%)	127 (73%)
Enfermedad progresiva	84 (49%)	119 (68%)
Muerte	16 (9%)	8 (5%)
Mediana, meses (IC del 95%)	7,7 (6,0; 8,8)	3,0 <sup>a</sup> (2,6; 4,3)
HR (IC del 95%) <sup>b</sup>	0,49 (0,37; 0,64)	
Valor p <sup>c</sup>	<0,001	
<b>Supervivencia global<sup>d</sup></b>		
Número de eventos (%)	49 (28%)	47 (27%)
Mediana, meses (IC del 95%)	20,3 (18,1,NA)	22,8 (18,6,NA)
HR <sup>d</sup> (IC del 95%)	1,02 (0,68; 1,54)	
Valor p <sup>c</sup>	0,54	
<b>Respuestas del tumor (con base en RRI)</b>		
Tasa de respuesta objetiva % (IC del 95%)	65% (58; 72)	20% (14; 26)
RC, n (%)	1 (0,6%)	0
RP, n (%)	112 (65%)	34 (20%)
Valor p <sup>e</sup>	<0,001	
<b>Duración de la respuesta</b>		
Mediana, meses (IC del 95%)	7,4 (6,1; 9,7)	5,6 (3,4; 8,3)

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

<sup>a</sup>Para pemetrexed la SLP mediana fue de 4,2 meses. Para docetaxel la SLP mediana fue de 2,6 meses.

<sup>b</sup>Con base en el análisis de riesgos proporcionales de Cox estratificado

<sup>c</sup>Con base en el test de rango logarítmico estratificado

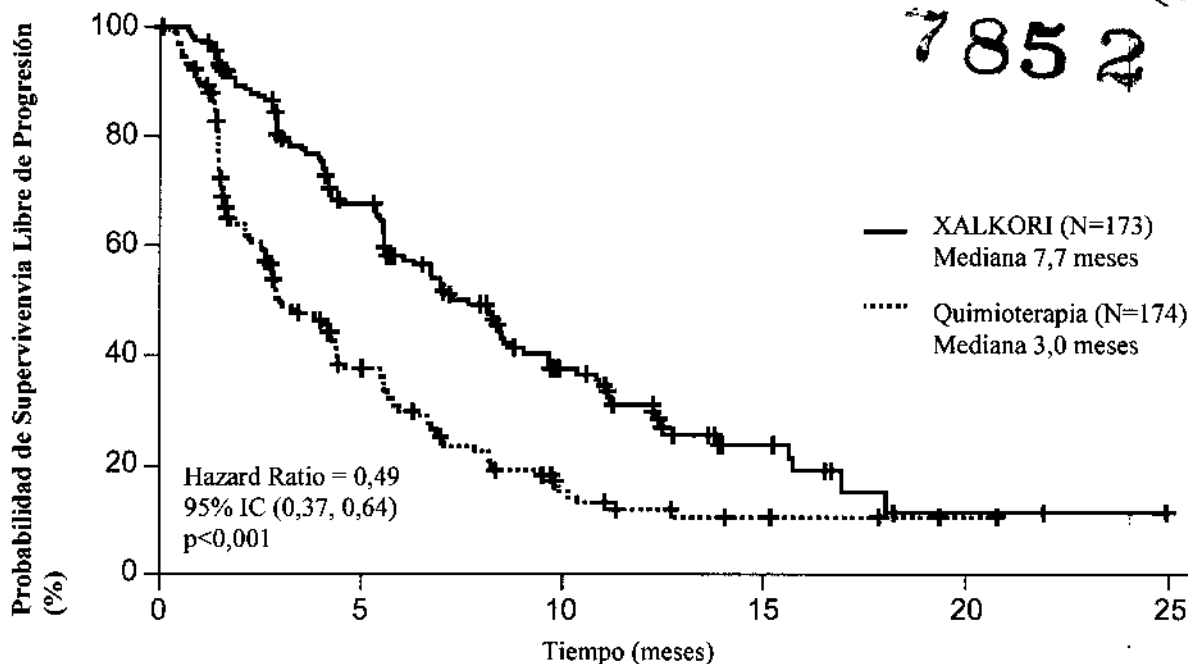
<sup>d</sup>Análisis intermedio de SG realizado en el 40% de los eventos totales requeridos para el análisis final

<sup>e</sup>Con base en el test estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel

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



7852



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

### Estudios de una sola rama en CPCNP ALK-positivo metastásico los Estudios 2 y 3

En dos estudios multinacionales (Estudios 2 y 3), de una sola rama, se demostró la seguridad y la actividad antitumoral de XALKORI como único agente en el tratamiento de CPCNP ALK-positivo metastásico. El resultado principal en ambos estudios fue la TRO evaluada por el investigador de acuerdo a RECIST. Los pacientes de ambos estudios recibieron 250 mg de XALKORI vía oral dos veces al día.

En el Estudio 2 (n= 934) las características demográficas fueron: 57% mujeres, mediana de edad 52 años, valor basal del estado de desempeño ECOG de 0/1 (82%) o 2/3 (18%), 52% de raza blanca y 44% asiática, 4% fumadores actuales, 30% ex fumadores y 66% no fumadores. Las características de la enfermedad reflejaron metástasis en el 92%, 94% de los cánceres se clasificaron como histología de adenocarcinoma.

De los 934 pacientes con CPCNP ALK-positivo metastásico que recibieron XALKORI en el Estudio 2, 765 fueron ALK-positivos identificados por el kit Vysis ALK Break-Apart FISH Probe, y evaluables para la respuesta, las características demográficas fueron similares a las de la población total para este estudio. La mediana de duración del tratamiento fue de 5,5 meses. Sobre la base de las evaluaciones de los investigadores, hubo 8 respuestas completas y 357 respuestas parciales con una TRO de 48% (IC de 95%: 44; 51) y la mediana de la DR fue de 11,0 meses.

En el Estudio 3 (n= 119) las características demográficas fueron: 50% mujeres, mediana de edad 51 años, valor basal de estado de desempeño ECOG de 0 (35%) o 1 (53%), 62% de raza blanca y 29% asiática, menos del 1% fueron fumadores actuales, 27% ex fumadores y 72% no fumadores. Las características de la enfermedad reflejaron un 96% de metástasis, 98% de cánceres se clasificaron como histología de adenocarcinoma y 13% no habían recibido terapia sistémica previa para la enfermedad metastásica.

En el Estudio 3, 119 pacientes con CPCNP ALK-positivo metastásico se trataron con XALKORI con una duración mediana del tratamiento de 32 semanas. Con base en la evaluación del investigador, la TRO fue de 61% ((IC de 95%: 52%, 70%) y la mediana de la DR fue de 11,1 meses.

### POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

LLD\_Arg\_USPI\_20Mar2015\_v1.0

Pfizer S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal



7852

### Posología recomendada

La dosis recomendada de XALKORI es de 250 mg por vía oral, dos veces al día hasta la progresión de la enfermedad o hasta que el paciente no lo tolere. La dosis de XALKORI recomendada en pacientes con deterioro renal severo (depuración de creatinina <30 ml/min) que no requieren diálisis es de 250 mg vía oral, una vez al día (Ver USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS y CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Propiedades farmacodinámicas).

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

### Modificación de la dosis

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

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

En las tablas 2 y 3, se proporcionan pautas para la reducción de la dosis

**Tabla 2: Modificación de la dosis de XALKORI - Toxicidades hematológicas<sup>a</sup>**

Grado de CTCAE	Posología de XALKORI
Grado 3	Discontinuar hasta la recuperación hasta un grado 2 o menor, luego retomar con la misma posología
Grado 4	Discontinuar hasta la recuperación hasta un grado 2 o menor, luego retomar con la dosis menor siguiente

<sup>a</sup>Salvo linfopenia (a menos que esté relacionada con eventos clínicos, p. ej. infecciones oportunistas).

**Tabla 3: Modificación de la dosis de XALKORI - Toxicidades no hematológicas**

Criterio	Posología de XALKORI
Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) o de la aspartato aminotransferasa (AST) mayor a 5 veces el límite superior normal (LSN) con una bilirrubina total menor o igual a 1,5 veces el LSN	Discontinuar hasta la recuperación hasta el nivel basal o menor o igual a 3 veces el LSN, luego retomar con una dosis reducida
Aumento de la ALT o de la AST mayor a 3 veces el LSN con elevación concurrente de la bilirrubina total mayor a 1,5 veces el LSN (en ausencia de colestasis o hemólisis)	Discontinuar permanentemente.
Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis de cualquier grado relacionada con el medicamento	Discontinuar permanentemente.
QTc mayor a 500 ms en al menos 2 ECG diferentes	Discontinuar hasta la recuperación hasta el valor basal o hasta un QTc menor a 481 ms, luego retomar con una dosis reducida.
QTc mayor a 500 ms o un cambio mayor o igual a 60 ms desde el valor basal con Torsade de pointes o taquicardia ventricular polimórfica o signos/síntomas de arritmia seria	Discontinuar permanentemente.



Criterio	Posología de XALKORI
Bradicardia <sup>a</sup> (sintomática, puede ser severa y médicamente significativa, requiere de intervención médica)	<p style="text-align: right; font-size: 2em; font-weight: bold;">7852</p> <p>Suspender hasta la recuperación a una bradicardia asintomática o a una frecuencia cardíaca de 60 lpm o superior</p> <p>Evaluar los medicamentos concomitantes que se sabe causan bradicardia, así como también los medicamentos antihipertensivos</p> <p>Si se identifica e interrumpe la medicación concomitante contribuyente, o se ajusta su dosis, retomar a la dosis previa luego de la recuperación a una bradicardia asintomática o hasta una frecuencia cardíaca de 60 lpm o superior</p> <p>Si no se identifica la medicación concomitante contribuyente, o no se discontinúa o modifica la dosis de dicha medicación, retomar con una dosis reducida luego de la recuperación a una bradicardia asintomática o hasta una frecuencia cardíaca de 60 lpm o superior</p>
Bradicardia <sup>a,b</sup> (consecuencias con riesgo de vida, requiere de intervención urgente)	<p>Discontinuar permanentemente si no se identifica la medicación concomitante contribuyente.</p> <p>Si se identifica la medicación concomitante contribuyente y se discontinúa, o se ajusta su dosis, retomar a una dosis de 250 mg una vez al día luego de la recuperación a una bradicardia asintomática o hasta una frecuencia cardíaca de 60 lpm o superior con monitoreo frecuente</p>

<sup>a</sup> Frecuencia cardíaca menor a 60 latidos por minuto (lpm).

<sup>b</sup> Discontinuar permanentemente en caso de recurrencia.

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

### CONTRAINDICACIONES

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

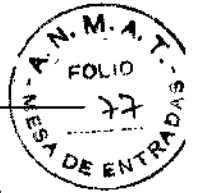
### ADVERTENCIAS

#### Hepatotoxicidad

Se reportó hepatotoxicidad derivada del uso del medicamento con resultado fatal en 2 (0,2%) de los 1225 pacientes tratados con XALKORI a lo largo de tres estudios clínicos principales. Se produjeron aumentos concurrentes de la alanina aminotransferasa (ALT) de más de tres veces el límite superior normal y de la bilirrubina total de más de dos veces el límite superior normal, con fosfatasa alcalina normal en 7 pacientes (0,6%).

Además, se produjeron aumentos de la ALT de más de cinco veces el límite superior normal en 109 pacientes (9,2%). Ocho pacientes (0,7%) necesitaron discontinuar el tratamiento en forma permanente debido a elevación de las transaminasas. Dichos resultados de laboratorio generalmente fueron reversibles con la interrupción de la dosis. 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 cada 2 semanas durante los primeros 2 meses del tratamiento, luego una vez al mes y según indicación clínica, con un aumento de la frecuencia de análisis en caso de aumento de transaminasas hepáticas, fosfatasa alcalina o bilirrubina total. Suspenda temporalmente, reduzca la dosis o discontinúe en forma permanente XALKORI según se describe en la Tabla 3 (Ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN y REACCIONES ADVERSAS).



7852

### Enfermedad pulmonar intersticial (Neumonitis)

En pacientes tratados con XALKORI puede ocurrir enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis severa, amenazante para la vida o letal. Durante los ensayos clínicos (n= 1225), 31 pacientes tratados con XALKORI (2,5%) presentaron algún grado de EPI, 11 pacientes (0,9%) presentaron un grado 3 ó 4 y 6 pacientes (0,5%) fueron casos mortales. Estos casos ocurrieron generalmente dentro de los dos meses luego del inicio del tratamiento.

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

### Prolongación del intervalo QT

Puede ocurrir una prolongación del intervalo QTc en pacientes tratados con XALKORI. Durante los ensayos clínicos (n= 1225), se observó en 34 (2,7%) pacientes una prolongación del intervalo QTc (todos los grados) y en 17 (1,4%) pacientes se observó un intervalo QTc mayor a 500 ms en al menos 2 ECG diferentes.

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 un intervalo QTc mayor a 500 ms o un cambio en el valor basal mayor o igual a 60 ms con Torsade de pointes o taquicardia ventricular polimórfica o signos/síntomas de arritmia seria. Discontinuar el uso de XALKORI en pacientes que desarrollen un intervalo QTc mayor a 500 ms en al menos 2 ECG diferentes hasta la recuperación a un QTc menor o igual a 480 ms luego retomar el uso de XALKORI con una dosis reducida como se describe en la Tabla 3. (Ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN Y CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

### Bradicardia

Puede producirse bradicardia sintomática en pacientes bajo tratamiento con XALKORI. Durante los ensayos clínicos se observó bradicardia con frecuencias cardíacas menores a 50 latidos por minuto en 11% de 1174 pacientes tratados con XALKORI. En el Estudio 1, ocurrió síncope de grado 3 en 2,9% de los pacientes tratados con XALKORI y en ninguno de los pacientes tratados con quimioterapia.

Evite administrar XALKORI en combinación con otros agentes de los cuales se sabe causan bradicardia (por ejemplo, betabloqueantes, bloqueantes cálcicos no dihidropiridínicos, clonidina y digoxina) tanto como sea posible. Monitoree la frecuencia cardíaca y la tensión arterial regularmente. En casos de bradicardia sintomática que no amenaza la vida, suspenda XALKORI hasta la recuperación a una bradicardia asintomática o hasta una frecuencia cardíaca de 60 lpm o superior, vuelva a evaluar el uso de medicaciones concomitantes y ajuste la dosis de XALKORI. Discontinúe permanentemente ante bradicardia que amenaza la vida causada por XALKORI, sin embargo, si se asocia con medicaciones concomitantes de las cuales se sabe causan bradicardia o hipotensión, suspenda XALKORI hasta la recuperación a una bradicardia asintomática o hasta una frecuencia cardíaca de 60 lpm o superior, y, si la medicación concomitante puede ser ajustada o discontinuada, reanude XALKORI a dosis de 250 mg una vez al día con monitoreo frecuente (Ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN Y REACCIONES ADVERSAS).

### Toxicidad embriofetal

XALKORI puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas con base en función de su mecanismo de acción. En estudios no clínicos en ratas, el crizotinib resultó embriotóxico y fetotóxico a exposiciones similares a aquellas observadas en humanos a la dosis clínica recomendada de 250 mg dos veces al día. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas que reciben XALKORI. Si este medicamento se administra durante el embarazo o la paciente queda embarazada mientras recibe este medicamento, se le debe advertir a la paciente sobre el potencial riesgo para el feto (Ver USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS).



7852

## PRECAUCIONES

### INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

#### Medicamentos que pueden aumentar la concentración de crizotinib en plasma

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

#### Medicamentos que pueden reducir la concentración de crizotinib en plasma

La administración concomitante de crizotinib con inductores potentes de la CYP3A reduce las concentraciones de crizotinib en plasma (ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS). Evite el uso concomitante de inductores potentes de la CYP3A, incluyendo, a título informativo, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampina e hipérico.

#### Medicamentos cuyas concentraciones plasmáticas pueden verse alteradas por crizotinib

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

## USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### 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, crizotinib fue tóxico para embriones y fetos en niveles de exposición similares a los observados en humanos con la dosis clínica recomendada de 250 mg, dos veces al día. Se administró crizotinib en ratas y conejas preñadas durante la organogénesis para estudiar los efectos sobre el desarrollo embrio-fetal. Hubo un aumento de las pérdidas posteriores a la implantación con dosis  $\geq 50$  mg/kg/día (aproximadamente 0,6 veces el AUC de la dosis humana recomendada) en ratas. No se observaron efectos teratogénicos en ratas con dosis de hasta la dosis materna tóxica de 200 mg/kg/día (aproximadamente 2,7 veces el AUC de la dosis humana recomendada) ni en conejas con dosis de hasta 60 mg/kg/día (aproximadamente 1,6 veces el AUC de la dosis humana recomendada), aunque se redujeron los pesos corporales de los fetos con estas dosis.

Recomiende a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas durante el tratamiento con 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

LLD\_Arg\_USPI\_20Mar2015\_v1.0

Prizer S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co- Directora Técnica  
Apoderada Legal



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 5,4 veces el AUC en pacientes adultos con la dosis humana recomendada). Otras toxicidades que pueden afectar potencialmente a los pacientes pediátricos no se han evaluado en animales inmaduros.

#### Uso geriátrico

De los pacientes tratados con XALKORI en el Estudio 1, 27 (16%) tenían 65 años o más, en el Estudio 2, 152 (16%) tenían 65 años o más y en el Estudio 3, 16 (13%) tenían 65 años o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad o eficacia entre estos pacientes y pacientes más jóvenes.

#### Deterioro de la función hepática

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

#### Deterioro de la función renal

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

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

#### REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se examinan en mayor detalle en otras secciones del prospecto: <sup>1</sup>

- Hepatotoxicidad (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES).
- Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES).
- Prolongación del intervalo QTc (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES).
- Bradicardia (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES).

#### Experiencia en ensayos clínicos

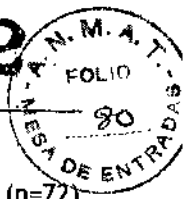
Dado que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variadas, los índices de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente a los índices en estudios clínicos de otro medicamento y es posible que no reflejen los índices observados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

La evaluación de la seguridad de XALKORI se basa en más de 1200 pacientes con CPCNP ALK-positivo metastásico que recibieron XALKORI como monoterapia con una dosis inicial vía oral de 250 mg dos veces al día en forma continua.

Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 25\%$ ) de XALKORI fueron trastornos visuales, náuseas, diarrea, vómitos, constipación, edema, elevación de las transaminasas y fatiga.

#### CPCNP ALK-positivo metastásico - Estudio 1

Los datos en la Tabla 4 provienen de 343 pacientes con CPCNP ALK-positivo metastásico inscritos en un ensayo (Estudio 1) aleatorizado, multicéntrico, de etiqueta abierta y con control activo. Los pacientes en la rama de XALKORI (n= 172) recibieron XALKORI 250 mg vía oral dos veces al día hasta una progresión documentada de la enfermedad, intolerancia al tratamiento o hasta que el investigador determinó que el paciente ya no experimentaba un beneficio clínico. Un total de 171 pacientes en la



rama de quimioterapia recibieron pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> (n= 99) o docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> (n=72) mediante infusión intravenosa cada tres semanas hasta una progresión documentada de la enfermedad, intolerancia al tratamiento o hasta que el investigador determinó que el paciente ya no experimentaba un beneficio clínico. Los pacientes en la rama de quimioterapia recibieron pemetrexed a menos que hubieran recibido pemetrexed como parte de un tratamiento de primera línea o mantenimiento.

La duración mediana del tratamiento del estudio fue de 7,1 meses para los pacientes que recibieron XALKORI y 2,8 meses para los pacientes que recibieron quimioterapia. A lo largo de los 347 pacientes que fueron aleatorizados al tratamiento del estudio (343 recibieron al menos una dosis del tratamiento del estudio), la edad mediana fue de 50 años; 84% de los pacientes en la rama de XALKORI y el 87% de los pacientes en la rama de quimioterapia fueron menores de 65 años. Un total de 57% de los pacientes con XALKORI y el 55% de los pacientes con quimioterapia fueron mujeres. Cuarenta y seis por ciento (46%) de los tratados con XALKORI y el 45% de los pacientes tratados con quimioterapia provenían de Asia.

Se reportaron reacciones adversas serias en 64 pacientes (37,2%) tratados con XALKORI y en 40 pacientes (23,4%) en la rama de quimioterapia. Las reacciones adversas serias más frecuentes notificadas en pacientes tratados con XALKORI fueron neumonía (4,1%), embolia pulmonar (3,5%), disnea (2,3%) y enfermedad pulmonar intersticial (EPI: 2,9%). En 9 (5%) de los pacientes tratados con XALKORI en el Estudio 1, ocurrieron reacciones adversas mortales: síndrome de distrés respiratorio agudo, arritmias, disnea, neumonía, neumonitis, embolia pulmonar, EPI, insuficiencia respiratoria y sepsis.

Se requirieron reducciones de dosis debidas a reacciones adversas en el 16% de los pacientes tratados con XALKORI. Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a la reducción de la dosis en los pacientes tratados con XALKORI fueron elevación (7,6%) de la alanina aminotransferasa (ALT) incluidos algunos pacientes con elevación concurrente de la aspartato aminotransferasa (AST), prolongación del intervalo QTc (2,9%) y neutropenia (2,3%).

La discontinuación del tratamiento en pacientes tratados con XALKORI debido a reacciones adversas fue del 17,0%. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la discontinuación en pacientes tratados con XALKORI fueron EPI (1,7%), elevación de ALT y AST (1,2%), disnea (1,2%), y embolia pulmonar (1,2%). Las Tablas 4 y 5 resumen las reacciones adversas comunes y las anomalías de laboratorio en los pacientes tratados con XALKORI.

Tabla 4. Reacciones adversas notificadas con una incidencia mayor (≥5% mayor para todos los grados o ≥2% mayor para los grados 3/4) con XALKORI que con quimioterapia en el Estudio 1

Reacción adversa	XALKORI N= 172		Quimioterapia (pemetrexed o docetaxel) N= 171	
	Todos los grados (%)	Grado 3/4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3/4 (%)
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Mareos <sup>a</sup>	22	1	8	0
Disgeusia	26	0	9	0
Síncope	3	3	0	0
<b>Trastornos oculares</b>				
Trastornos visuales <sup>b</sup>	60	0	9	0
<b>Trastornos cardíacos</b>				
Prolongación del QT en el electrocardiograma	5	3	0	0
Bradicardia <sup>c</sup>	5	0	0	0
<b>Estudios complementarios</b>				
Disminución de peso	10	1	4	0

Reacción adversa	XALKORI N= 172		Quimioterapia (pemetrexed o docetaxel) N= 171	
	Todos los grados (%)	Grado 3/4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3/4 (%)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Vómitos	47	1	18	0
Náuseas	55	1	37	1
Diarrea	60	0	19	1
Constipación	42	2	23	0
Dispepsia	8	0	3	0
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Infección de las vías respiratorias superiores <sup>d</sup>	26	0	13	1
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>				
Embolia pulmonar <sup>e</sup>	6	5	2	2
<b>Trastornos generales y en el sitio de administración</b>				
Edema <sup>f</sup>	31	0	16	0

Incluye los casos reportados dentro de los términos agrupados:

<sup>a</sup> Mareos (trastornos del equilibrio, mareos, mareo postural)

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

<sup>c</sup> Bradicardia (bradicardia, bradicardia sinusal)

<sup>d</sup> Infección en las vías respiratorias superiores (laringitis, nasofaringitis, faringitis, rinitis, infección de las vías respiratorias superiores)

<sup>e</sup> Embolia pulmonar (trombosis de la arteria pulmonar, embolia pulmonar)

<sup>f</sup> Edema (edema facial, edema generalizado, hinchazón local, edema localizado, edema, edema periférico, edema periorbitario)

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

**Tabla 5. Resumen de las anomalías de laboratorio emergentes del tratamiento con incidencia de grado 3 ó 4  $\geq$ 4% en los pacientes tratados con XALKORI**

Anormalidades de laboratorio	Crizotinib		Quimioterapia	
	Cualquier grado	Grado 3/4	Cualquier grado	Grado 3/4
<b>Hematología</b>				
Neutropenia	49%	12%	28%	12%
Linfopenia	51%	9%	60%	25%
<b>Química</b>				
Elevación de ALT	76%	17%	38%	4%
Elevación de AST	61%	9%	33%	0%
Hipocalcemia	18%	4%	10%	1%
Hipofosfatemia	28%	5%	25%	6%

**CPCNP ALK-positivo metastásico -Estudio 2**

LLD\_Arg\_USPI\_20Mar2015\_v1.0



Pfizer S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co- Directora Técnica  
Apoderada Legal

La población de análisis de seguridad en el Estudio 2 incluyó 934 pacientes con CPCNP ALK-positivo metastásico que recibieron XALKORI en un ensayo clínico. La duración mediana del tratamiento fue de 23 semanas. Se produjeron interrupciones de dosificación y reducciones debidas a eventos adversos relacionados con el tratamiento en el 23% y el 12% de los pacientes, respectivamente. La tasa de eventos adversos relacionados con el tratamiento que llevaron a la discontinuación permanente fue del 5%. Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 25\%$ ) incluyen trastornos de la visión (55%), náuseas (51%), vómitos (46%), diarrea (46%), edema (39%), constipación (38%) y fatiga (26%).

#### Descripción de reacciones adversas al medicamento seleccionadas

##### *Trastornos oculares*

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

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

##### **Neuropatía**

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

##### *Quistes renales*

Los quistes renales se presentaron en 7 (4%) de los pacientes tratados con XALKORI y en 1 (1%) paciente tratado con quimioterapia en el Estudio 1. La mayoría de los quistes renales en pacientes tratados con XALKORI eran complejos. Se produjo una invasión quística local más allá del riñón, en algunos casos con características de imagen indicativas de la formación de abscesos. Sin embargo, en los ensayos clínicos no se confirmaron abscesos renales mediante las pruebas de microbiología.

#### **SOBREDOSIS**

No hay casos conocidos de sobredosificación con XALKORI. No existe un antídoto para el XALKORI. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

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

#### **PRESENTACIONES**

XALKORI 200 mg: envase con 60 cápsulas.

XALKORI 250 mg: envase con 60 cápsulas.

#### **CONSERVACIÓN**

Conservar a temperatura ambiente de 20° a 25°C; se permiten excursiones de 15° a 30°C.

Almacenar en su envase original.

#### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

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



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

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

Fecha última revisión: .../.../...

LPD: 20/Marzo/2015

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

En Uruguay:

Importado y representado por Warner Lambert del Uruguay, Cebollatí 1474 of. 302 - Montevideo.  
DT: QF Laura Conti



**PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

**XALKORI  
CRIZOTINIB  
Cápsulas**

Venta bajo receta archivada

Industria Alemana

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

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

**COMPOSICIÓN**

Cada cápsula de XALKORI 200 mg contiene:

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

Cada cápsula de XALKORI 250 mg contiene:

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

**QUÉ ES XALKORI Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

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

Pfizer S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co- Directora Técnica  
Apoderada Legal



- Consulte a su médico a fin de decidir cuál es el método anticonceptivo adecuado para usted.
- Si usted o su pareja queda embarazada, informe a su médico inmediatamente.
- está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si XALKORI pasa a la leche materna. 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.**

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.

#### **CÓMO USAR XALKORI**

- Tome XALKORI exactamente como se lo indicó su médico.
- Tome la cápsula de XALKORI entera.
- Puede tomar XALKORI con o sin alimentos.
- No modifique ni interrumpa su dosis de XALKORI a menos que se lo indique su médico.
- Si se pierde una dosis, tómela tan pronto lo recuerde. 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 habitual.
- Si vomita después de tomar una dosis de XALKORI, no tome una dosis extra, sólo tome la próxima dosis a su horario habitual.
- 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, evite manejar, utilizar maquinarias o realizar cualquier tarea que requiera alerta

#### **EFFECTOS 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 como mínimo 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 tornaran amarillentas
  - 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
- **Problemas en 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

  
Prizer S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co- Directora Técnica  
Apoderada Legal

- **Problemas cardíacos:** XALKORI puede causar latidos muy lentos, muy rápidos o anormales. Su médico debería controlar su corazón durante el tratamiento con XALKORI. Informe inmediatamente a su médico si tiene ritmo cardíaco anormal, presenta mareos o desmayos. Informe a su médico si toma medicamentos para la presión o el corazón.

Los efectos indeseables más comunes del tratamiento con XALKORI incluyen:

- **Problemas visuales.** Estos problemas normalmente aparecen dentro de la primera semana de comenzado el tratamiento con XALKORI. Informe a su médico inmediatamente si presenta algún cambio en la visión, tales como:
  - Visión doble
  - 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
  - Constipación
  - Hinchazón (tumefacción) en manos y pies
  - Cansancio

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.

**SOBREDOSIFICACIÓN**

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

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

**PRESENTACIONES**

XALKORI 200 mg: envase con 60 cápsulas.

XALKORI 250 mg: envase con 60 cápsulas.

**CONSERVACIÓN**

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

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

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

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

Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica.

Fecha última revisión: .../.../...

LPD: 20/Marzo/2015

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

Pfizer S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co- Directora Técnica  
Apoderada Legal





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

Pfizer S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co- Directora Técnica  
Apoderada Legal