



**XALKORI**  
(Crizotinib)  
Cápsula

## 1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO

XALKORI 200 mg Cápsula  
XALKORI 250 mg Cápsula

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula de XALKORI 200 mg y 250 mg contiene: 200 mg y 250 mg de crizotinib, respectivamente.

### *Excipiente(s)*

Para obtener una lista completa de excipientes, ver sección 15.1

## 3. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Administración oral

## 4. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas

## 5. INDICACIONES Y USO

XALKORI está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer pulmonar metastásico de células no pequeñas (NSCLC), cuyos tumores son positivos para cinasa del linfoma anaplásico (ALK) o ROS1-positivo detectado por una prueba aprobada por la FDA [ver *Dosis y Administración (6.1)*].

## 6. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

### 6.1 Selección del paciente

Seleccione los pacientes para el tratamiento de NSCLC metastásico con XALKORI con base en la presencia de positividad de ALK o ROS1 en especímenes tumorales.

Información sobre las pruebas aprobadas por la FDA para la detección del reordenamiento de ALK y ROS1 en NSCLC está disponible en:

<http://www.fda.gov/companiondiagnostics>.

### 6.2 Dosis recomendada

La dosis recomendada de XALKORI es 250 mg oralmente, dos veces al día, con o sin comida, hasta que progrese la enfermedad o hasta que el paciente no lo tolere más.

Deglutir las cápsulas completamente. Si se olvida una dosis de XALKORI, cubrir esa dosis a menos que la siguiente dosis esté en el plazo de las 6 horas. Si ocurren vómitos después de recibir una dosis de XALKORI, tomar la próxima dosis en el momento habitual.

### 6.3 Modificación de la Dosis para Reacciones Adversas

Las reducciones de dosis recomendadas se describen a continuación:

- Primera reducción de la dosis: XALKORI 200 mg tomado oralmente dos veces por día
- Segunda reducción de la dosis: XALKORI 250 mg tomado oralmente una vez por día

- Interrumpa la toma permanentemente si no puede tolerar XALKORI 250 mg una vez por día oralmente

Las modificaciones de las dosis a causa de las reacciones adversas con XALKORI son provistas en las Tablas 1 y 2.

**Tabla 1. Modificación de la Dosis de XALKORI – Toxicidades Hematológicas<sup>a</sup>**

Severidad de la reacción <sup>b</sup>	Modificación de la dosis de XALKORI
Grado 3	Suspender hasta la recuperación a Grado 2 o inferior, luego reanudar a la misma dosis
Grado 4	Suspender hasta la recuperación a Grado 2 o inferior, luego reanudar en la próxima dosis inferior

<sup>a</sup>Excepto linfopenia (a menos que esté asociado con eventos clínicos, por ejemplo, infecciones oportunistas)

<sup>b</sup>Grados definidos por los Criterios de Terminología Común para los eventos Adversos (CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI), versión 4.0.

Monitorear los hemogramas completos incluyendo los conteos diferenciales de células blancas mensualmente y como estén indicados clínicamente, con repetición más frecuente de la prueba si se observan anomalías de Grado 3 o Grado 4, o si ocurre fiebre o infecciones.

**Tabla 2. Modificación de la Dosis de XALKORI – Toxicidades no Hematológicas**

Severidad de la reacción adversa <sup>a</sup>	Modificación de la dosis de XALKORI
<b>Hepatotoxicidad</b> [ver Advertencias y Precauciones (8.1)]	
Alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) superior a 5 veces el límite superior normal (LSN) con bilirrubina total inferior o equivalente a 1,5 veces del LSN (Límite superior normal)	Suspender hasta la recuperación al momento basal o inferior o igual a 3 veces el LSN, luego reanudar la dosis próxima inferior.
Elevación de ALT o AST superior a 3 veces el límite superior normal (LSN) con concurrente elevación de bilirrubina total superior a 1,5 veces el LSN (en ausencia de colestasis o hemólisis)	Descontinuar permanentemente.
<b>Enfermedad Pulmonar intersticial</b> (Neumonitis) [ver Advertencias y Precauciones (8.2)]	
Cualquier enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis relacionada con el grado del medicamento	Descontinuar permanentemente
<b>Prolongación del intervalo QTc</b> [ver Advertencias y Precauciones (8.4)]	
QT corregido por la frecuencia cardíaca (QTc) superior a 500 ms en al menos 2 electrocardiogramas (ECG) por separado	Suspender hasta recuperación del período basal o a un QTc inferior a 481 ms, luego reanudar la dosis próxima inferior.
El QTc superior a 500 ms o superior o equivalente a 60 ms cambia del período basal con torsades de pointes o taquicardia ventricular polimórfica o signos/síntomas de arritmia grave	Descontinuar permanentemente.
<b>Bradicardia</b> [ver Advertencias y Precauciones (8.4)]	
Bradicardia <sup>b</sup> (sintomática, puede ser grave y médicamente importante, se indica intervención médica)	Suspender hasta la recuperación y lograr bradicardia asintomática o un ritmo cardíaco de 60 lpm o superior.  Evalúe los medicamentos concomitantes conocidos por causar bradicardia, así como medicamentos antihipertensivos.  Si se identifica o interrumpe la contribución del

	<p>medicamento concomitante, o se ajusta su dosis, se reinicia en una dosis previa tras la recuperación hasta lograr bradicardia asintomática o un ritmo cardíaco de 60 lpm o superior.</p> <p>Si no se identifica una contribución del medicamento concomitante, o si no se interrumpe la contribución de los medicamentos concomitantes o se modifica la dosis, reanudar a una dosis reducida tras la recuperación hasta lograr bradicardia asintomática o un ritmo cardíaco de 60 lpm o superior.</p>
Bradicardia <sup>b, c</sup> (Consecuencias potencialmente mortales, se indica intervención urgente)	<p>Interrumpa permanentemente si no se identifica la contribución del medicamento concomitante.</p> <p>Si se identifica e interrumpe el tratamiento de un medicamento concomitante que contribuya, o si se ajusta la dosis, reanude a 250 mg una vez por día tras la recuperación a la bradicardia asintomática o al ritmo cardíaco de 60 lpm o superior, con monitorización frecuente.</p>
<b>Pérdida de visión severa</b> [ver Advertencias y Precauciones (8.5)]	
Pérdida de la visión (Trastorno visual de Grado 4)	Interrumpa durante la evaluación de pérdida severa de la visión.

<sup>a</sup> Grados definidos por los Criterios de Terminología Común para los eventos Adversos (CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI), versión 4.0.

<sup>b</sup> Ritmo cardíaco inferior a 60 latidos por minuto (lpm).

<sup>c</sup> Interrumpa permanentemente en caso de recurrencia.

#### 6.4 Modificación de la dosis en insuficiencia hepática moderada y severa

La dosis recomendada de XALKORI en pacientes con deterioro hepático moderado preexistente [cualquier aspartato aminotransferasa (AST) y bilirrubina total mayor a 1,5 veces el límite superior normal (LSN) y menor o igual a 3 veces el LSN], es de 200 mg orales dos veces al día.

La dosis recomendada de XALKORI en pacientes con deterioro hepático severo preexistente (cualquier AST y bilirrubina total mayor a 3 veces el LSN) es de 250 mg oral una vez al día [ver *Uso en Poblaciones específicas (11.6)* y *Farmacología Clínica (12.3)*].

#### 6.5 Modificación de la dosis en insuficiencia renal

La dosis de XALKORI recomendada en pacientes con deterioro renal severo [depuración de creatinina (CLcr) menor a 30 ml/min calculado por la fórmula de Cockcroft-Gault] que no requieren diálisis es de 250 mg vía oral, una vez al día [ver *Uso en poblaciones específicas (11.6)* y *Farmacología Clínica (12.3)*].

#### 6.6 Modificación de la dosis para el uso concomitante de inhibidores fuertes del CYP3A

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores fuertes del CYP3A. Si el uso concomitante de inhibidores fuertes del CYP3A es inevitable, se debe reducir la dosis de XALKORI a 250 mg por vía oral 1 vez al día [ver *Interacciones medicamentosas (10.1)*]. Luego de discontinuar el inhibidor fuerte del CYP3A, se debe iniciar la dosis de XALKORI, utilizada antes de la administración concomitante con el inhibidor fuerte del CYP3A.

### 7. CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

### 8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

#### 8.1 Hepatotoxicidad

Ocurrió hepatotoxicidad inducida por el fármaco con resultado fatal en 0,1% de los 1719 pacientes tratados con XALKORI en ensayos clínicos [ver *Reacciones Adversas (9.1)*]. Las elevaciones concurrentes en ALT o de AST  $\geq 3$  veces el LSN y la bilirrubina total  $\geq 2$  veces el LSN, con fosfatasa alcalina normal, ocurrió en <1% de los pacientes en tratamiento con XALKORI. Elevaciones en el ALT o AST  $>5$  veces el límite superior normal (LSN) ocurrieron en un 11% y 6% de los pacientes, respectivamente. El 1,0% de los pacientes requirieron una interrupción permanente debido a las transaminasas elevadas. Las elevaciones de transaminasa generalmente ocurrieron dentro de los primeros 2 meses del tratamiento.

Monitorear con pruebas de función hepática incluyendo ALT, AST y bilirrubina total cada 2 semanas durante los primeros 2 meses de tratamiento, luego una vez al mes, y como este indicado clínicamente, con repetición más frecuente de la prueba para transaminasas hepáticas elevadas, fosfatasa alcalina, o bilirrubina total en pacientes que desarrollan elevaciones de transaminasas. Suspenda, reduzca la dosis, o interrumpa permanentemente XALKORI en caso de hepatotoxicidad [ver *Dosis y Administración (6.3)*].

## **8.2 Enfermedad Pulmonar Intersticial (Neumonitis)**

La enfermedad pulmonar intersticial (ILD)/neumonitis severa, amenazante para la vida, o mortal puede ocurrir en pacientes tratados con XALKORI. Entre los ensayos clínicos (n=1719), 2,9% de los pacientes tratados con XALKORI presentaron ILD de algún grado, el 1,0% presentó ILD de Grado 3 o 4, y el 0,5% presentó ILD que resultó mortal [ver *Reacciones Adversas (9.1)*]. La enfermedad pulmonar intersticial generalmente ocurrió dentro de los 3 meses después del inicio con XALKORI.

Monitorear a los pacientes para síntomas pulmonares indicadores de ILD/neumonitis. Excluya otras posibles causas de ILD/neumonitis, e interrumpa permanentemente XALKORI en pacientes diagnosticados con ILD/neumonitis relacionada al medicamento [ver *Dosis y Administración (6.3)*]

## **8.3 Prolongación del Intervalo QT**

La prolongación de QTc puede ocurrir en pacientes tratados con XALKORI. Entre los ensayos clínicos, se observó en el 2,1% de 1616 pacientes un QTcF (QT corregido por la frecuencia cardiaca según el método de Fridericia) superior o igual a 500 ms y en el 5% de los 1582 pacientes un aumento de QTcF inicial superior o igual a 60 ms según lo indicado por la evaluación mediante lectura automática por un equipo del ECGs.

Evitar el uso de XALKORI en pacientes con síndrome QT largo congénito. Monitorear el ECG y los electrolitos en pacientes con falla cardiaca congestiva, bradiarritmias, anormalidades electrolíticas, o quienes toman medicamentos que se conoce prolongan el intervalo QT. Se recomienda suspender, reducir la dosis o discontinuar en forma permanente XALKORI en caso de prolongación del intervalo QT/QTc [ver *Dosis y Administración (6.3)* y *Farmacología Clínica (12.2)*]

## **8.4 Bradicardia**

Bradicardia sintomática puede ocurrir en pacientes que reciben XALKORI. Entre los ensayos clínicos, la bradicardia ocurrió en 13% de 1719 pacientes tratados con XALKORI. El síncope de Grado 3 ocurrió en 2,4% de los pacientes tratados con XALKORI y en 0,6% de los pacientes tratados con quimioterapia [ver *Reacciones Adversas (9.1)*].

Evite utilizar XALKORI en combinación con otros medicamentos que se sabe causan bradicardia (por ejemplo, betabloqueadores, bloqueadores del canal del calcio diferentes de dihidropiridina, clonidina y digoxina) tanto como sea posible. Monitorear el pulso cardiaco y la presión sanguínea regularmente. En caso de bradicardia, vuelva a evaluar el uso de medicamentos de los cuales se sabe causan bradicardia. Se recomienda suspender, reducir la dosis o discontinuar en forma permanente XALKORI en caso de bradicardia [ver *Dosis y Administración (6.3)*].

## **8.5 Pérdida Severa de la Visión**

En todos los ensayos clínicos, la incidencia del defecto de campo visual de Grado 4 con pérdida de la visión fue 0,2% de 1719 pacientes [ver *Reacciones Adversas (9.1)*]. La atrofia óptica y el trastorno del nervio óptico se informaron como causas potenciales de la pérdida de la visión.

Interrumpa el tratamiento con XALKORI en pacientes con una nueva aparición de pérdida grave de la visión (la mejor visión corregida menor que 20/200 en uno o ambos ojos). Realice una evaluación oftalmológica que conste de mejor agudeza visual corregida, fotografías retinales, campos visuales, tomografía de coherencia óptica (TCO) y otras evaluaciones apropiadas para una nueva aparición de pérdida grave de la visión. La información para caracterizar los riesgos de la continuación de XALKORI en pacientes con pérdida grave de la visión no es suficiente; una decisión de retomar la terapia con XALKORI debería considerar los beneficios potenciales para el paciente.

## 8.6 Toxicidad Embrio-fetal

Basado en su mecanismo de acción, XALKORI puede causar daño fetal cuando es administrado a mujeres embarazadas. En estudios de reproducción animal, la administración oral de crizotinib a ratas preñadas durante la organogénesis a exposiciones similares a aquellas observadas a la máxima dosis clínica recomendada en humanos resultó en embriotoxicidad y fetotoxicidad. Advertir a mujeres embarazadas del riesgo potencial al feto. Advertir a las mujeres con potencial reproductivo sobre el uso de anticoncepción efectiva durante el tratamiento con XALKORI y por al menos 45 días después de la dosis final. Asesorar a los pacientes varones con parejas femeninas con capacidad de reproducción de usar preservativos durante el tratamiento con XALKORI y durante al menos 90 días después de la última dosis [ver *Uso en Poblaciones específicas (11.1 y 11.3)*, *Toxicología No Clínica (14.1)*].

## 9. REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otras secciones del inserto:

- Hepatotoxicidad [ver *Advertencias y Precauciones (8.1)*]
- Enfermedad pulmonar intersticial (neumonitis) [ver *Advertencias y Precauciones (8.2)*]
- Prolongación del intervalo de QT [ver *Advertencias y Precauciones (8.3)*]
- Bradicardia [ver *Advertencias y Precauciones (8.4)*]
- Pérdida severa de la visión [ver *Advertencias y Precauciones (8.5)*]

### 9.1 Experiencia en Ensayos Clínicos

Dado que los ensayos clínicos son realizados bajo amplias condiciones variantes, las proporciones de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden ser comparadas directamente a las proporciones en los ensayos clínicos de otro fármaco y no puede reflejar las proporciones observadas en la práctica clínica.

Los datos en Advertencias y Precauciones reflejan la exposición a XALKORI en 1719 pacientes que recibieron XALKORI 250 mg dos veces al día inscritos en el Estudios 1 (incluyendo 109 pacientes adicionales que cruzaron desde el grupo control), 2, 3, un ensayo de un solo grupo (n= 1063) de NSCLC ALK-positivo, y una expansión adicional del estudio de cohorte para encontrar la dosis de NSCLC ALK-positivo (n=154).

Los datos descritos arriba, se basan principalmente en 343 pacientes con NSCLC metastásico ALK-positivo, que recibieron XALKORI 250 mg dos veces por día por vía oral de 2 ensayos abiertos, aleatorizados, controlados con principio activo (Estudios 1 y 2). La seguridad de XALKORI también se evaluó en 50 pacientes con NSCLC metastásico ROS1-positivo sobre un solo grupo de estudio (Estudio 3).

Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 25\%$ ) de XALKORI son trastornos de la visión, náuseas, diarrea, vómitos, edema, estreñimiento, transaminasas elevadas, fatiga, disminución del apetito, infección respiratoria superior, mareos y neuropatía.

Estudio 1 de NSCLC Metastásico ALK-positivo Sin Tratamiento Previo (Perfil 1014)

Los datos en la Tabla 3 se derivan de 340 pacientes con NSCLC metastásico ALK-positivo que no hayan estado bajo tratamiento sistémico previo a la enfermedad avanzada que recibieron tratamiento en un ensayo aleatorizado, multicéntrico, controlado con principio activo y abierto (Estudio 1). Los pacientes en el grupo de XALKORI (n=171) recibieron XALKORI 250 mg oralmente dos veces por día hasta que se documentó la progresión de la enfermedad, la intolerancia al tratamiento, o que el investigador determinó que el paciente no presentaba más beneficios clínicos. Un total de 169 pacientes en el grupo de quimioterapia recibieron 500 mg/m<sup>2</sup> de pemetrexed con cisplatino (n=91) 75 mg/m<sup>2</sup> o carboplatino a una dosis calculada para producir un ABC de 5 o 6 mgxmin/mL (n=78). La quimioterapia se administró mediante infusión intravenosa cada 3 semanas por hasta 6 ciclos, en ausencia de toxicidades limitantes de la dosis relacionadas con la quimioterapia. Luego de los 6 ciclos, los pacientes permanecieron en el estudio sin tratamientos anti-cáncer adicionales, y las evaluaciones de los tumores continuaron hasta que se documentó la progresión de la enfermedad.

La mediana de la duración del tratamiento del estudio fue de 10,9 meses para los pacientes del grupo que recibió XALKORI y de 4,1 meses para los pacientes del grupo que recibió quimioterapia. La mediana de la duración del tratamiento fue de 5,2 meses para pacientes que recibieron XALKORI luego del cruce desde quimioterapia. Entre los 340 pacientes que fueron tratados en el Estudio 1, la edad mediana era de 53 años; 16% de los pacientes eran mayores de 65 años. Un total del 62% de los pacientes eran mujeres y el 46% provenían de Asia.

Se informaron reacciones adversas graves en 34% de los pacientes tratados con XALKORI. Las reacciones adversas graves más frecuentes informadas en pacientes tratados con XALKORI fueron disnea (4,1%) y embolia pulmonar (2,9%). Las reacciones adversas mortales en pacientes tratados con XALKORI ocurrieron en 2,3% pacientes, que comprendían: shock séptico, insuficiencia respiratoria aguda, y cetoacidosis diabética.

Se requirieron reducciones de la dosis debido a las reacciones adversas en el 6% de los pacientes tratados con XALKORI. Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a la reducción de la dosis en los pacientes tratados con XALKORI fueron náuseas (1,8%) y transaminasas elevadas (1,8%).

La interrupción del tratamiento en pacientes tratados con XALKORI por reacciones adversas fue del 8%. Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a la interrupción en pacientes tratados con XALKORI fueron transaminasas elevadas (1,2%), hepatotoxicidad (1,2%) e ILD (1,2%).

Las Tablas 3 y 4 resumen las Reacciones Adversas comunes y las Anormalidades del Laboratorio en pacientes tratados con XALKORI.

**Tabla 3. Reacciones Adversas informadas en una Incidencia Mayor ( $\geq 5\%$  mayor para todos los grados o  $\geq 2\%$  mayor para los Grados 3/4) con XALKORI que con Quimioterapia en el Estudio 1<sup>†</sup>**

Reacción adversa	XALKORI (N = 171)		Quimioterapia (Pemetrexed/Cisplatino o Pemetrexed/Carboplatino) (N = 169)	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
<b>Cardíacas</b>				
Bradycardia <sup>a</sup>				
QT prolongado del Electrocardiograma	14 6	1 2	1 2	0 0
<b>Oculares</b>				
Trastorno de la visión <sup>b</sup>	71	1	10	0
<b>Gastrointestinales</b>				
Diarrea	61	2	13	1
Vómitos	46	2	36	3

Estreñimiento	43	2	30	0
Dolor abdominal <sup>c</sup>	26	0	12	0
Dispepsia	14	0	2	0
Disfagia	10	1	2	1
Esofagitis <sup>d</sup>	6	2	1	0
<b>Generales</b>				
Edema <sup>e</sup>	49	1	12	1
Pirexia	19	0	11	1
<b>Infecciones</b>				
Infección respiratoria superior <sup>f</sup>	32	0	12	1
<b>Investigaciones</b>				
Aumento de peso	8	1	2	0
<b>Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo</b>				
Dolor en las extremidades	16	0	7	0
Espasmos musculares	8	0	2	1
<b>Sistema Nervioso</b>				
Disgeusia	26	0	5	0
Cefalea	22	1	15	0
Mareos <sup>g</sup>	18	0	10	1
<sup>f</sup> Las reacciones adversas se han agrupado utilizando NCI CTCAE versión 4.0 Incluye casos informados en los términos agrupados: <sup>a</sup> Bradicardia (Bradicardia, bradicardia sinusal) <sup>b</sup> Trastorno visual (Diplopía, fotofobia, fotopsia, agudeza visual reducida, visión borrosa, flotadores vítreos, disminución visual) <sup>c</sup> Dolor abdominal (Molestia abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, sensibilidad en el abdomen) <sup>d</sup> Esofagitis (Esofagitis, úlcera esofágica) <sup>e</sup> Edema (Edema, edema periférico, edema facial, edema generalizado, hinchazón local, edema periorbitario) <sup>f</sup> Infección respiratoria superior (Nasofaringitis, faringitis, rinitis, infección de la vía respiratoria superior) <sup>g</sup> Mareos (trastorno del equilibrio, mareos, mareos posturales, presíncope)				

Las reacciones adversas adicionales que ocurrieron en una incidencia total entre el 1% y el 60% en pacientes tratados con XALKORI incluían náuseas (56%), disminución del apetito (30%), fatiga (29%), neuropatía (21%; trastornos en la marcha, hipoestesia, debilidad muscular, neuralgia, neuropatía periférica, parestesia, neuropatía periférica sensitiva, polineuropatía, trastornos sensoriales), erupción (11%), quiste renal (5%), ILD (1%; ILD, neumonitis), síncope (1%), y disminución de la testosterona en sangre (1%; hipogonadismo).

**Tabla 4. Anormalidades del Laboratorio de Grado 3 o 4 de  $\geq 4\%$  que ocurrieron en pacientes tratados con XALKORI en el Estudio 1**

Anormalidad del Laboratorio	XALKORI		Quimioterapia	
	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)
<b>Hematología</b>				
Neutropenia	52	11	59	16
Linfopenia	48	7	53	13
<b>Química</b>				
Aumento de la ALT	79	15	33	2
Aumento de la AST	66	8	28	1
Hipofosfatemia	32	10	21	6

Una anomalía adicional en pruebas de laboratorio en pacientes tratados con XALKORI fue un incremento en creatinina (Cualquier grado: 99%; Grado 3: 2%; Grado 4: 0%) en comparación con el grupo de quimioterapia (Cualquier grado: 92%; Grado 3: 0%; Grado 4: 1%).

## Estudio 2 de NSCLC metastásico ALK-positivo con Tratamiento Previo (Perfil 1007)

Los datos en la Tabla 5 son derivados de 343 pacientes con NSCLC metastásico ALK-positivo que participaron en un ensayo aleatorizado, multicéntrico, controlado con principio activo y abierto (Estudio 2). Los pacientes en el grupo de XALKORI (n=172) recibieron XALKORI 250 mg oralmente dos veces por día hasta que se documentó la progresión de la enfermedad, la intolerancia al tratamiento, o que el investigador determinó que el paciente no presentaba más beneficios clínicos. Un total de 171 pacientes en el grupo de quimioterapia recibieron 500 mg/m<sup>2</sup> de pemetrexed (n=99) o 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel (n=72) mediante infusión intravenosa cada 3 semanas hasta que se documentó la progresión de la enfermedad, la intolerancia al tratamiento, o que el investigador determinó que el paciente no presentaba más beneficios clínicos. Los pacientes en el grupo de quimioterapia recibieron pemetrexed a menos que hayan recibido pemetrexed como parte del tratamiento de mantenimiento o primera línea.

La mediana de la duración del tratamiento del estudio fue de 7,1 meses para los pacientes que recibieron XALKORI y de 2,8 meses para los pacientes que recibieron quimioterapia. Entre los 347 pacientes que fueron aleatorizados para el tratamiento en estudio (343 recibieron al menos 1 dosis del tratamiento en estudio), la edad mediana era de 50 años; el 14% de los pacientes eran mayores de 65 años. Un total del 56% de pacientes eran mujeres y el 45% de los pacientes eran asiáticos.

Se informaron reacciones adversas graves en 37% de los pacientes tratados con XALKORI y un 23% de los pacientes en el grupo de quimioterapia. Las reacciones adversas graves más frecuentes informadas en pacientes tratados con XALKORI fueron: neumonía (4,1%), embolia pulmonar (3,5%), disnea (2,3%), e ILD (2,9%). Las reacciones adversas mortales en pacientes tratados con XALKORI en el Estudio 2, ocurrieron en un 5% de los pacientes, que comprendían: síndrome de dificultad respiratoria aguda, arritmia, disnea, neumonía, neumonitis, embolia pulmonar, ILD, insuficiencia respiratoria y sepsis.

Se requirieron reducciones de la dosis debido a las 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: el aumento de la ALT (8%) entre ellos algunos pacientes con AST concurrente aumentado, prolongación de QTc (2,9%) y neutropenia (2,3%).

XALKORI se interrumpió por reacciones adversas en el 15% de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a la interrupción de XALKORI fueron: ILD, (1,7%), aumento de la ALT y AST (1,2%), disnea (1,2%) y embolia pulmonar (1,2%).

Las Tablas 5 y 6 resumen las Reacciones Adversas comunes y las Anormalidades del Laboratorio en pacientes tratados con XALKORI.

**Tabla 5. Reacciones Adversas informadas en una Incidencia Mayor ( $\geq 5\%$  mayor para todos los grados o  $\geq 2\%$  mayor para los grados 3-4) con XALKORI que con Quimioterapia en el Estudio 2<sup>†</sup>**

Reacción adversa	XALKORI (N = 172)		Quimioterapia (Pemetrexed o Docetaxel) (N = 171)	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
<b>Sistema nervioso</b>				
Disgeusia	26	0	9	0
Mareos <sup>a</sup>	22	1	8	0
Síncope	3	3	0	0
<b>Oculares</b>				
Trastorno de la visión <sup>b</sup>	60	0	9	0
<b>Cardíacas</b>				
QT prolongado del Electrocardiograma	5	3	0	0
Bradycardia <sup>c</sup>	5	0	0	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>Investigaciones</b>				
Disminución de peso	10	1	4	0
<b>Gastrointestinales</b>				
Diarrea	60	0	19	1
Nauseas	55	1	37	1
Vómitos	47	1	18	0
Estreñimiento	42	2	23	0
Dispepsia	8	0	3	0
<b>Infecciones</b>				
Infección respiratoria superior <sup>d</sup>	26	0	13	1
<b>Respiratorios, torácicos y mediastinales</b>				
Embolia pulmonar <sup>e</sup>	6	5	2	2
<b>Generales</b>				
Edema <sup>f</sup>	31	0	16	0

<sup>†</sup>Las reacciones adversas se han agrupado utilizando NCI CTCAE versión 4.0

Incluye casos informados en los términos agrupados:

<sup>a</sup>Mareos (trastorno del equilibrio, mareos, mareos posturales)

<sup>b</sup>Trastorno visual (Diplopía, fotofobia, fotopsia, visión borrosa, agudeza visual reducida, disminución visual, flotadores vítreos)

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

<sup>d</sup>Infección respiratoria superior (Laringitis, nasofaringitis, faringitis, rinitis, infección de la vía respiratoria superior)

<sup>e</sup>Embolia pulmonar (Trombosis arterial pulmonar, embolia pulmonar)

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

Las reacciones adversas adicionales que ocurrieron en una incidencia total entre el 1% y el 30% en pacientes tratados con XALKORI incluían disminución del apetito (27%), fatiga (27%), neuropatía (19%; disestesia, trastornos en la marcha, hipoestesia, debilidad muscular, neuralgia, neuropatía periférica, parestesia, neuropatía periférica sensitiva, polineuropatía, sensación de ardor en la piel), erupción (9%), ILD (4%; síndrome de dificultad respiratoria aguda, ILD, neumonitis), quiste renal (4%), esofagitis (2%), insuficiencia hepática (1%), y disminución de la testosterona en sangre (1%, hipogonadismo).

**Tabla 6. Anormalidades del Laboratorio de Grado 3 o 4 que ocurrieron en  $\geq 4\%$  de los pacientes tratados con XALKORI en el Estudio 2**

Anormalidad del Laboratorio	XALKORI		Quimioterapia	
	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)
<b>Hematología</b>				
Linfopenia	51	9	60	25
Neutropenia	49	12	28	12
<b>Química</b>				
Aumento de la ALT	76	17	38	4
Aumento de la AST	61	9	33	0
Hipofosfatemia	28	5	25	6
Hipocalemia	18	4	10	1

Una anomalía adicional en pruebas de laboratorio en pacientes tratados con XALKORI fue un incremento en creatinina (Cualquier grado: 96%; Grado 3: 1%; Grado 4: 0%) en comparación con el grupo de quimioterapia (Cualquier grado: 72%; Grado 3: 0%; Grado 4: 0%).

Estudio 3 de NSCLC metastásico ROS1-positivo (Perfil 1001)

El perfil de seguridad de XALKORI en el Estudio 3, que se evaluó en 50 pacientes con NSCLC metastásico ROS1-positivo, fue generalmente consistente con el perfil de seguridad de XALKORI evaluado en pacientes con NSCLC metastásico ALK-positivo (n=1669). El trastorno de la visión se produjo en el 92% de los pacientes en el Estudio 3; 90% fueron de Grado 1 y 2% fueron de Grado 2. La mediana de la duración a la exposición de XALKORI fue 34.4 meses.

#### Descripción seleccionada de las reacciones adversas al medicamento

##### *Trastornos de la visión*

Los trastornos de la visión más comunes fueron deterioro visual, fotopsia, visión borrosa o vítreos flotantes y ocurrieron en un 63% de 1719 pacientes. La mayoría (95%) de estos pacientes presentaron reacciones adversas visuales de Grado 1. Se presentó un 0,8% de pacientes con deterioro visual de Grado 3 y 0,2% de pacientes con deterioro visual de Grado 4.

Con base en el Cuestionario de Evaluación de los Síntomas Visuales (VSAQ-ALK), los pacientes tratados con XALKORI en los Estudios 1 y 2 informaron una incidencia mayor de alteraciones visuales en comparación con los pacientes tratados con quimioterapia. La aparición de los trastornos visuales fue dentro de la primera semana de la administración del fármaco. La mayoría de los pacientes en los grupos de XALKORI en los Estudios 1 y 2 (>50%) informaron alteraciones visuales las cuales ocurrieron en una frecuencia de 4 a 7 días cada semana, duraron hasta 1 minuto, y presentaron impacto leve o ningún impacto (puntajes 0 a 3 en un puntaje máximo de 10) en las actividades diarias según aparecían en el cuestionario VSAQ-ALK.

##### *Neuropatía*

La neuropatía, comúnmente sensorial en la naturaleza, ocurrió en un 25% de 1719 pacientes. La mayoría de los eventos (95%) eran Grado 1 o Grado 2 en gravedad.

##### *Quistes renales*

El 3.0% de los 1719 pacientes experimentaron quistes renales.

La mayoría de los quistes renales en pacientes tratados con XALKORI eran complejos. Ocurrió una invasión quística local más allá del riñón, en algunos casos con características de imágenes que sugerían la formación de abscesos. Sin embargo, entre los ensayos clínicos no se confirmaron abscesos renales mediante pruebas microbiológicas.

##### *Toxicidad Renal*

La tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) disminuyó de una mediana base de 96.42 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (n=1681) a una mediana de 80.23 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> tras 2 semanas (n=1499) en pacientes con NSCLC avanzado ALK-positivo que recibieron XALKORI en ensayos clínicos. No hubo cambios clínicamente relevantes en la mediana de eGFR desde las 12 hasta las 104 semanas de tratamiento. La mediana de eGFR aumentó ligeramente (83.02 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) 4 semanas después de la última dosis de XALKORI. En general, 76% de los pacientes tuvo una disminución en eGFR hasta <90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, 38% tuvo una disminución en eGFR hasta <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, y 3.6% tuvo una disminución en eGFR hasta <30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.

## **9.2 Experiencia Post-comercialización**

La siguiente reacción adversa adicional se identificó durante el uso posterior a la aprobación de XALKORI. Debido a que esta reacción se reporta voluntariamente en una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable la frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Investigaciones: aumento de la creatina-fosfocinasa en sangre.

## **10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

## **10.1 Efectos de otros medicamentos sobre XALKORI**

### Inhibidores moderados o fuertes de la CYP3A

La coadministración de crizotinib con inhibidores fuertes del CYP3A incrementan las concentraciones plasmáticas de crizotinib [ver *Farmacología Clínica (12.3)*], las cuales pueden aumentar el riesgo de reacciones adversas de XALKORI. Evitar el uso concomitante de inhibidores fuertes de CYP3A. Si no se puede evitar el uso de inhibidores potentes de CYP3A, reduzca la dosis de XALKORI [ver *Dosis y Administración (6.4)*]. Evite el pomelo y el jugo de pomelo que también puede aumentar la concentración de crizotinib en plasma. Tenga cuidado con el uso concomitante de inhibidores moderados de CYP3A.

### Inductores fuertes del CYP3A

La coadministración de crizotinib con inductores fuertes de CYP3A disminuyen las concentraciones plasmáticas de crizotinib [ver *Farmacología Clínica (12.3)*], que puede reducir la eficacia de XALKORI. Evitar el uso concurrente de inductores fuertes de CYP3A.

## **10.2 Efectos de XALKORI sobre otros medicamentos**

### Sustratos de CYP3A

El uso concomitante de crizotinib aumenta la concentración en plasma de los sustratos de CYP3A [ver *Farmacología Clínica (12.3)*], que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas de dichos sustratos. Evite la administración concomitante de XALKORI con sustratos de CYP3A con rangos terapéuticos estrechos, ya que pueden llevar a manifestar reacciones adversas serias. Si el uso concomitante de XALKORI es inevitable, disminuya la dosis del sustratos de CYP3A de acuerdo con el inserto aprobado del producto.

## **10.3 Medicamentos que prolongan el intervalo QT**

XALKORI puede prolongar el intervalo QT/QTc. Evite el uso concomitante de XALKORI con medicamentos que prolongan el intervalo QT [ver *Advertencias y Precauciones (8.3)* y *Farmacología Clínica (12.2)*].

## **10.4 Medicamentos que causan bradicardia**

XALKORI puede causar bradicardia. Evite el uso concomitante de XALKORI con medicamentos que causan bradicardia (por ejemplo, bloqueadores beta, bloqueadores de los canales de calcio no dihidropiridínicos, clonidina y digoxina) [ver *Advertencias y Precauciones (8.4)*].

## **11. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

### **11.1 Embarazo**

#### Resumen de riesgos

Basado en los hallazgos de estudios en animales y su mecanismo de acción, XALKORI puede causar daño fetal cuando es administrado a mujeres embarazadas [ver *Farmacología Clínica (12.1)*]. No hay datos disponibles del uso de XALKORI durante el embarazo. En estudios de reproducción en animales, la administración oral de crizotinib en ratas preñadas durante la organogénesis a exposiciones similares a aquellas esperadas con la dosis máxima recomendada en humanos dio como resultado embriotoxicidad y fetotoxicidad [ver *Datos*]. Se debe informar a las mujeres embarazadas del riesgo potencial para el feto.

Para la población en general de los EE.UU. el riesgo de fondo estimado de defectos graves de nacimiento y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es de un 2% a un 4% y de un 15% a un 20% respectivamente.

## Datos

### *Datos en Animales*

Crizotinib fue administrado en ratas y conejas preñadas durante la organogénesis para estudiar los efectos en el desarrollo embrio-fetal. Se incrementó la pérdida de post-implantación a dosis  $\geq 50$  mg/kg/día (aproximadamente 0,6 veces la dosis humana recomendada con base en el ABC) en ratas. No se observaron efectos teratogénicos en ratas a dosis superiores a la dosis tóxica materna de 200 mg/kg/día (aproximadamente 2,7 veces la dosis humana recomendada con base en el ABC) o en conejas a dosis por encima de 60 mg/kg/día (aproximadamente 1,6 veces la dosis humana recomendada con base en el ABC), aunque se disminuyeron los pesos de los cuerpos fetales a estas dosis.

## **11.2 Lactancia**

### Resumen de Riesgos

No hay información sobre la presencia de crizotinib o sus metabolitos en la leche humana, los efectos en el lactante, o los efectos sobre la producción de leche. Dado su potencial de reacciones adversas en lactantes, advertir a las mujeres de no dar de lactar durante el tratamiento con XALKORI ni durante los 45 días después de la dosis final.

## **11.3 Mujeres y Hombres con Potencial Reproductivo.**

### Pruebas de embarazo

Verificar un posible embarazo en las mujeres en edad fértil, antes de iniciar el tratamiento con XALKORI [ver *Uso en Poblaciones Específicas (11.1)*]

### Anticoncepción

XALKORI puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas [ver *Uso en Poblaciones Específicas (11.1)*]

### *Mujeres*

Advertir a las mujeres con potencial reproductivo que deben usar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con XALKORI y por al menos 45 días después de la dosis final.

### *Hombres*

Dado el potencial genotóxico, advertir a los varones con parejas femeninas con potencial reproductivo que deben utilizar preservativos durante el tratamiento con XALKORI y por al menos 90 días después de la dosis final [ver *Toxicología No clínica (13.1)*].

### Infertilidad

Basado en los hallazgos en órganos reproductivos de animales, XALKORI puede reducir la fertilidad en mujeres y varones con potencial reproductivo. No se sabe si estos efectos sobre la fertilidad son reversibles [ver *Toxicología No clínica (13.1)*].

## **11.4 Uso Pediátrico**

La seguridad y eficacia de XALKORI en pacientes pediátricos no ha sido establecida.

## Datos de toxicidad en animales jóvenes

Se observó una disminución de la formación ósea en huesos largos en crecimiento, en ratas inmaduras después de una dosis diaria de 150 mg/kg/día durante 28 días (aproximadamente 5,4 veces la dosis humana recomendada con base en el ABC). Otras toxicidades potenciales concernientes a pacientes pediátricos no han sido evaluadas en animales juveniles.

### **11.5 Uso Geriátrico**

De la cantidad total de pacientes con NSCLC metastásico ALK-positivo en estudios clínicos de XALKORI (n=1669), un 16% tenía 65 años o más, y un 3,8% tenían 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad o eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes.

Los estudios clínicos de XALKORI en pacientes con NSCLC metastásico ROS1-positivo no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

### **11.6 Insuficiencia Hepática**

Las concentraciones de crizotinib aumentaron en pacientes con insuficiencia hepática moderada preexistente (cualquier AST y bilirrubina total mayor a 1,5 veces el LSN y menor o igual a 3 veces el LSN) o severa (cualquier AST y bilirrubina total mayor a 3 veces el LSN) [ver *Farmacología Clínica (12.3)*]. Reduzca la dosis de XALKORI en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa [ver *Dosis y Administración (6.2)*]. No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve preexistente (AST mayor al LSN y bilirrubina total menor o igual a 1 vez el LSN o cualquier AST y bilirrubina total mayor a 1 vez el LSN, pero menor o igual a 1,5 veces el LSN).

### **11.7 Insuficiencia renal**

La exposición al crizotinib puede aumentar en pacientes con insuficiencia renal severa pre-existente ( $CL_{cr}$  menor a 30 ml/min calculado usando la ecuación modificada de Cockcroft-Gault) que no requieren diálisis. Por lo tanto ajuste la dosis de XALKORI, en estos pacientes [ver *Dosis y Administración (6.2)* y *Farmacología Clínica (12.3)*]. No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada ( $CL_{cr}$  entre 30 y 89 ml/min).

## **12. FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

### **12.1 Mecanismo de Acción**

Crizotinib es un inhibidor de receptores de tirosina kinasa incluyendo ALK, Receptor del Factor de Crecimiento del Hepatocito (HGFR, c-Met), ROS1 (c-ros), y Receptor d'Origine Nantais (RON). Las translocaciones pueden afectar el gen ALK resultando en la expresión de proteínas de fusión oncogénicas. La formación de proteína de fusión ALK resulta en la activación y desregulación de la expresión y señalización de los genes, los cuales pueden contribuir a proliferación y sobrevivencia incrementadas de células en tumores que expresan estas proteínas. Crizotinib demostró inhibición de la fosforilación dependiente de la concentración de ALK, ROS1 y c-Met en ensayos basados en las células usando líneas de tumores celulares y demostró actividad antitumoral en ratones que tienen xeno-injertos tumorales que expresaron microtúbulos equinodermo asociados a 4 proteínas de fusión (EML4)- o nucleofosmin (NMP)-ALK, o c-Met.

### **12.2 Farmacodinamia**

#### Electrofisiología Cardiaca

En un sub-estudio de ECG, realizado en 52 pacientes con NSCLC ALK-positivo, la media máxima de cambio de QTcF (QT corregido según el método de Fridericia) desde el periodo basal fue de 12,3 ms (IC

bilateral superior del 90%: 19,5 ms) luego de la administración de una dosis de XALKORI de 250 mg dos veces al día. Un análisis de exposición/QT sugirió una concentración plasmática de crizotinib que depende del aumento de QTcF [ver *Advertencias y Precauciones (8.3)*].

### 12.3 Farmacocinética

Luego de una dosis de XALKORI de 250 mg dos veces al día, se alcanzó el estado estacionario dentro de los 15 días y permaneció estable, con una proporción de acumulación media de 4,8. La exposición sistémica del estado estacionario [concentración mínima observada ( $C_{\min}$ ) y ABC] se incrementó de manera superior proporcional a la dosis sobre el rango de dosis de 200 a 300 mg dos veces por día (de 0,8 a 1,2 veces la dosis recomendada aprobada).

#### Absorción

Una dosis única fue absorbida con un tiempo mediano de 4 a 6 horas para alcanzar la concentración pico. La biodisponibilidad absoluta promedio de crizotinib fue del 43% (rango: 32% a 66%).

#### *Efecto de la comida*

Una comida alta en grasas, redujo el  $ABC_{\inf}$  y la concentración plasmática observada máxima ( $C_{\max}$ ) de crizotinib en aproximadamente el 14%.

#### Distribución

El volumen promedio geométrico de distribución ( $V_{ss}$ ) de crizotinib fue 1772 L tras la administración intravenosa de una dosis única.

La unión a proteínas de crizotinib es del 91% y es independiente de la concentración del medicamento *in vitro*. Crizotinib es un sustrato de glicoproteína P (P-gp) *in vitro*. La proporción de la concentración de sangre en plasma es aproximadamente de 1.

#### Eliminación

La vida media promedio terminal aparente en plasma de crizotinib fue de 42 horas en los pacientes, luego de una dosis única de crizotinib. El promedio del aclaramiento aparente (CL/F) de crizotinib fue menor en estado estacionario (60 L/h) después de 250 mg dos veces al día, que después de una sola dosis oral de 250 mg (100 L/h).

#### *Metabolismo*

El crizotinib es predominantemente metabolizado por CYP3A.

#### *Excreción*

Después de la administración de una única dosis radiomarcada oral de 250 mg de crizotinib a sujetos sanos, el 63% (53% inalterado) de la dosis administrada, se recuperó en la heces y 22% (2,3% inalterado) en orina.

#### Poblaciones específicas

No se han observado diferencias clínicas significativas en la farmacocinética de crizotinib, en base a la edad, sexo, etnia (asiática o no asiática) o peso corporal.

#### *Pacientes con deterioro de la función hepática*

La media del estado estacionario de crizotinib ABC y  $C_{\max}$ , se redujo en un 9% en pacientes con deterioro hepático leve (AST mayor al LSN y bilirrubina total menor o igual a 1 vez el LSN o cualquier AST y bilirrubina total mayor a 1 vez el LSN, pero menor o igual a 1,5 veces el LSN), en comparación con los paciente con función hepática normal luego de una dosis de 250 mg oral de XALKORI dos veces al día.

La media del estado estacionario de crizotinib ABC aumento un 14% y la  $C_{\max}$  aumento un 9% en pacientes con insuficiencia hepática moderada (cualquier AST y bilirrubina total mayor a 1,5 veces el LSN y menor o

igual a 3 veces el LSN) luego de la administración de XALKORI 200 mg oral dos veces al día en comparación con pacientes con función hepática normal, luego de una dosis de XALKORI de 250 mg oral dos veces al día.

La media del ABC se redujo en un 35% y la  $C_{\max}$  se redujo en un 27% en pacientes con insuficiencia hepática severa (cualquier AST y bilirrubina total mayor a 3 veces el LSN), luego de una dosis de XALKORI de 250 mg oral 1 vez al día, en comparación con pacientes con función hepática normal, luego de una dosis de XALKORI de 250 mg oral dos veces al día [ver Dosis y Administración (6.3) y Uso en Poblaciones Específicas (11.6)].

#### *Paciente con deterioro de la función renal*

La insuficiencia renal leve o moderada ( $CL_{cr}$  60-89 ml/min o 30-59 ml/min, respectivamente calculado por la ecuación modificada de Cockcroft-Gault) no mostró un efecto clínicamente relevante en la exposición a crizotinib. Luego de una dosis única de 250 mg, la media  $ABC_{0-1NF}$  del crizotinib aumento un 79% y la media  $C_{\max}$  aumento un 34%, en pacientes con insuficiencia renal severa ( $CL_{cr} < 30$  ml/min) los cuales no requerían diálisis, en comparación con pacientes con función renal normal ( $CL_{cr} \geq 90$  ml/min). Se observaron cambios similares en  $ABC_{inf}$  y  $C_{\max}$  para el metabolito activo de crizotinib [ver Dosis y Administración (6.4) y Uso en Poblaciones Específicas (11.7)].

### Estudios de Interacciones medicamentosas

#### *Estudios Clínicos*

*Agentes reductor de ácido gástrico:* No se han observado diferencias clínicas significativas en la farmacocinética de crizotinib, cuando se utilizó concomitantemente con esomeprazol, un inhibidor de la bomba de protones.

*Inhibidores potentes de la CYP3A:* La administración concomitante de una dosis única de 150 mg por vía oral de crizotinib con ketoconazol, un inhibidor potente de la CYP3A, aumentó el  $ABC_{0-1NF}$  en un 216% y la  $C_{\max}$  en un 44%, en comparación con crizotinib solo. La coadministración de XALKORI 250 mg oral 1 vez al día con itraconazol, un inhibidor fuerte de la CYP3A, aumento el estado basal del ABC en un 57% y la  $C_{\max}$  en un 33%, en comparación con crizotinib solo [ver Interacciones medicamentosas (10.1)].

*Inductores potentes de la CYP3A:* La administración concomitante de XALKORI 250 mg oral dos veces al día con rifampicina, un inductor potente de la CYP3A, redujo el  $ABC_{0-Tau}$  en un 84% y la  $C_{\max}$  en un 79% del crizotinib, en comparación con crizotinib solo [ver Interacciones medicamentosas (10.1)].

*Sustratos de la CYP3A:* La coadministración de XALKORI 250 mg oral dos veces al día durante 28 días aumentó la  $ABC_{0-1NF}$  de midazolam oral (sustrato CYP3A) 3,7 veces en comparación con midazolam solo [ver Interacciones medicamentosas (10.2)].

#### *Estudios in vitro*

*Enzimas CYP:* Crizotinib es un inhibidor del CYP2B6 *in vitro*. El crizotinib no inhibe a CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6. El crizotinib no induce CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP3A.

*Glucuroniltransferasa UDP-(UGT):* El crizotinib no inhibe UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 o UGT2B7.

*Transportadores:* Crizotinib inhibe la P-gp, al transportador de cationes orgánicos (OCT)1 y al OCT2. El crizotinib no inhibe a los aniones orgánicos que transportan poliproteínas (OATP) B1, OATP1B3, a los aniones de transporte orgánico (OAT)1, OAT3, o la bomba exportadora de sales biliares hepática (BSEP).

## **13. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**

### **13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad**

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con crizotinib.

El crizotinib fue genotóxico en un ensayo de micronúcleo in vitro en cultivos de Ovarios de Hámster Chino, en un ensayo de aberración de cromosomas de linfocitos humanos in vitro y en ensayos in vivo de micronúcleos de médula ósea de rata. Crizotinib no fue mutagénico in vitro en el ensayo de mutación reversa bacteriana (Ames).

No se han realizado estudios específicos con crizotinib en animales para evaluar el efecto sobre la fertilidad; sin embargo, se considera que el crizotinib tiene el potencial de deteriorar la función reproductora y la fertilidad en humanos basándose en los hallazgos en estudios de toxicidad de dosis repetidas en la rata. Los hallazgos observados en el tracto reproductor masculino incluyeron degeneración testicular de espermatocitos paquítenos en ratas administradas durante o más de 50 mg/kg/día durante 28 días (más de 1,7 veces la dosis humana recomendada basada en ABC). Los hallazgos observados en el tracto reproductivo femenino incluyeron necrosis monocelular de folículos ováricos de una rata que recibió 500 mg/kg/día (aproximadamente 10 veces la dosis humana recomendada en base a la superficie corporal) durante 3 días.

## **14. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **14.1 Lista de excipientes**

XALKORI 200 mg y 250 mg Cápsulas

Dióxido de Silicio Coloidal, Celulosa microcristalina, Fosfato dibásico de calcio anhidro, Glicolato sódico de almidón, Estearato de magnesio.

### **14.2 Incompatibilidades**

Ninguna conocida

### **14.3 Tiempo de vida útil**

No sobrepasar la fecha de vencimiento indicada en el empaque

### **14.4 Precauciones especiales de conservación**

Almacénese a una temperatura menor a 30°C.

### **14.5 Naturaleza y contenido del envase**

XALKORI 200 mg Cápsulas

Caja de cartón x 60 cápsulas en frasco de polietileno de alta densidad blanco

XALKORI 250 mg Cápsulas

Caja de cartón x 60 cápsulas en frasco de polietileno de alta densidad blanco

### **14.6 Precauciones especiales de eliminación y manipulación**

Sin requisitos específicos

Teléfono: +511-615-2100

LLD\_Per\_USPI\_LAB-0440-22.0\_30Ene2019\_v1