



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 14.1.

3. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Administración oral.

4. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas.

5. INDICACIONES Y USO

5.1 Cáncer Pulmonar Metastásico de Células no pequeñas Positivo para ALK o ROS1

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

5.2 Linfoma Anaplásico de Células Grandes Sistémico Positivo para ALK en Recaída o Resistente al Tratamiento

XALKORI se indica para el tratamiento de pacientes pediátricos de 1 año de edad y mayores y adultos jóvenes con linfoma anaplásico de células grandes (ALCL, por sus siglas en inglés) sistémico positivo para ALK en recaída o resistente al tratamiento.

Limitaciones de Administración: no se ha establecido la seguridad ni la eficacia de XALKORI en adultos mayores con ALCL sistémico positivo para ALK en recaída o resistente al tratamiento.

6. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

6.1 Selección del paciente

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

La información sobre las pruebas aprobadas por la FDA para la detección de las translocaciones de ALK y ROS1 en el NSCLC está disponible en <http://www.fda.gov/companiondiagnostics>.

6.2 Dosis recomendada para el Cáncer Pulmonar Metastásico de Células no pequeñas Positivo para ALK o ROS1

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

Trague las cápsulas enteras. Si olvida tomar una dosis de XALKORI, cubra esa dosis a menos que la siguiente dosis esté en el plazo de las 6 horas siguientes. Si ocurren vómitos después de recibir una dosis de XALKORI, tome la próxima dosis en el horario habitual.

6.3 Dosis Recomendada para Linfoma Anaplásico de Células Grandes Sistémico Positivo para ALK en Recaída o Resistente al Tratamiento

La dosis recomendada de XALKORI para los pacientes con ALCL es de 280 mg/m² por vía oral dos veces al día hasta la progresión de la enfermedad o hasta la toxicidad inaceptable. La dosis recomendada de XALKORI es en función del área de superficie corporal (BSA, por sus siglas en inglés) y se proporciona en la Tabla 1. Si es necesario, alcance la dosis deseada mediante la combinación de diferentes concentraciones de XALKORI cápsulas.

Evalúe la capacidad de los pacientes pediátricos de tragar cápsulas intactas antes de prescribir XALKORI. Administre XALKORI a pacientes pediátricos bajo supervisión de adultos.

Tome XALKORI con o sin alimentos. Trague las cápsulas enteras. Si olvida tomar una dosis de XALKORI, recupere la continuidad de esa dosis, a menos que la siguiente dosis deba tomarse en el plazo de 6 horas. Si se presentan vómitos después de tomar una dosis de XALKORI, tome la siguiente dosis en el horario habitual.

Tabla 1. Dosis Recomendada de XALKORI para Pacientes con ALCL

Área de superficie corporal*	Dosis recomendada de XALKORI
0,60 m ² -0,80 m ²	200 mg por vía oral dos veces al día
0,81 m ² -1,16 m ²	250 mg por vía oral dos veces al día
1,17 m ² -1,51 m ²	400 mg por vía oral dos veces al día
1,52 m ² -1,69 m ²	450 mg por vía oral dos veces al día
1,70 m ² o mayor	500 mg por vía oral dos veces al día

*No se ha establecido la dosis recomendada para pacientes con un BSA <0,60 m².

6.4 Tratamientos Concomitantes para Pacientes con ALCL

Proporcione agentes antieméticos y antidiarreicos estándar para toxicidades gastrointestinales. Se recomiendan antieméticos antes y durante el tratamiento con XALKORI para prevenir náuseas y vómitos.

Considere la hidratación intravenosa u oral para los pacientes con riesgo de deshidratación y reemplace los electrolitos según la indicación clínica (*ver Advertencias y Precauciones [8.6]*).

6.5 Modificación de la Dosis por Reacciones Adversas

Reducciones de la Dosis Recomendada

NSCLC metastásico positivo para ALK o ROS1

Las reducciones de dosis recomendadas para las reacciones adversas en pacientes con NSCLC metastásico son:

- 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 el tratamiento de manera permanente si es incapaz de tolerar XALKORI 250 mg una vez por día oralmente

ALCL sistémico positivo para ALK

Las reducciones de dosis recomendadas por reacciones adversas en pacientes con ALCL son provistas en la Tabla 2.

Tabla 2. Reducciones Recomendadas de la Dosis de XALKORI en Pacientes con ALCL

Área de superficie corporal	Primera reducción de la dosis	Segunda reducción de la dosis
	Dosis	Dosis
0,60 m ² -0,80 m ²	250 mg una vez al día	Interrumpa de manera permanente
0,81 m ² -1,16 m ²	200 mg dos veces al día	250 mg una vez al día*
1,17 m ² -1,69 m ²	250 mg dos veces al día	200 mg dos veces al día*
1,70 m ² o mayor	400 mg dos veces al día	250 mg dos veces al día*

*Interrumpa el tratamiento de manera permanente en pacientes que no puedan tolerar XALKORI después de 2 reducciones de dosis.

Modificaciones de la Dosis Recomendadas para Pacientes con NSCLC

Las modificaciones de dosis recomendadas para las reacciones adversas hematológicas y no hematológicas para pacientes con NSCLC se proporcionan en las Tablas 3 y 4.

Tabla 3. Pacientes con NSCLC: Modificación de la Dosis de XALKORI - Toxicidades Hematológicas^a

Severidad de la reacción ^b	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

^aExcepto linfopenia (a menos que esté asociado con eventos clínicos, por ejemplo, infecciones oportunistas).

^bGrados 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 4. Pacientes con NSCLC: Modificación de la Dosis de XALKORI: Toxicidades no Hematológicas

Severidad de la Reacción Adversa ^a	Modificación de la dosis de XALKORI
Hepatotoxicidad [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 del valor inicial 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.
Enfermedad Pulmonar intersticial (Neumonitis) [ver Advertencias y Precauciones (8.2)]	
Cualquier grado de enfermedad pulmonar intersticial	Descontinuar permanentemente

o neumonitis relacionada con el medicamento	
Prolongación del intervalo QTc [ver Advertencias y Precauciones (8.3)]	
QT corregido por la frecuencia cardíaca (QTc) superior a 500 ms en al menos 2 electrocardiogramas (ECG) por separado	Suspender hasta recuperación del valor inicial 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 valor inicial con Torsade de pointes o taquicardia ventricular polimórfica o signos/síntomas de arritmia grave	Descontinuar permanentemente.
Bradicardia [ver Advertencias y Precauciones (8.4)]	
Bradicardia ^b (sintomática, puede ser grave y médicamente importante, se indica intervención médica)	<p>Suspender hasta la recuperación y lograr bradicardia asintomática o un ritmo cardíaco de 60 lpm o superior.</p> <p>Evalúe los medicamentos concomitantes conocidos por causar bradicardia, así como medicamentos antihipertensivos.</p> <p>Si se identifica o interrumpe la contribución del 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 ^{b, c} (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>
Pérdida severa de visión [ver Advertencias y Precauciones (8.5)]	
Pérdida de la visión (Trastorno visual de Grado 4)	Interrumpa el tratamiento durante la evaluación de la pérdida severa de visión.

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

^b Ritmo cardíaco inferior a 60 latidos por minuto (lpm).

^c Interrumpa permanentemente en caso de recurrencia.

Modificaciones de la Dosis Recomendadas para Pacientes con ALCL

Las modificaciones de dosis recomendadas para las reacciones adversas hematológicas y no hematológicas para pacientes con ALCL se proporcionan en las Tablas 5 y 6.

Tabla 5. Pacientes con ALCL: Modificación de la Dosis de XALKORI por Reacciones Adversas Hematológicas

Severidad de la reacción adversa	Modificación de la dosis de XALKORI
Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)	
<0,5 × 10 ⁹ /L	Primera ocurrencia: detenga la administración hasta que el ANC se recupere >1,0 × 10 ⁹ /L, luego reanude la administración con la siguiente dosis más baja. Segunda ocurrencia: <ul style="list-style-type: none"> • Interrumpa el tratamiento de manera permanente por recurrencia complicada por neutropenia febril o infección. • En el caso de neutropenia de Grado 4 sin complicaciones, interrumpa el tratamiento de manera permanente o detenga el tratamiento hasta la recuperación a un ANC >1,0 × 10⁹/L, luego reanude la administración con la siguiente dosis más baja.^a
Recuento de plaquetas	
25 a 50 × 10 ⁹ /L con sangrado concurrente	Detenga el tratamiento hasta que el recuento de plaquetas sea >50 × 10 ⁹ /L y el sangrado se resuelva, luego reanude la administración con la misma dosis.
<25 × 10 ⁹ /L	Detenga la administración hasta que la recuperación al recuento de plaquetas sea >50 × 10 ⁹ /L, luego reanude la administración con la siguiente dosis más baja. Interrumpa de manera permanente por recurrencia.
Anemia	
Hemoglobina <8 g/dL	Detenga la administración hasta lograr una recuperación a 8 g/dL de hemoglobina o más, luego reanude el mismo cronograma de dosis.
Anemia potencialmente mortal; se indica intervención urgente	Detenga la administración hasta lograr una recuperación a 8 g/dL de hemoglobina o más, luego reanude la administración con la siguiente dosis más baja. Interrumpa de manera permanente por recurrencia.

^aInterrumpa el tratamiento de manera permanente en pacientes que no puedan tolerar XALKORI después de 2 reducciones de dosis, a menos que se indique lo contrario en la Tabla 2.

Monitoree los hemogramas completos, incluido el diferencial semanal durante el primer mes de tratamiento y luego al menos mensualmente, con monitoreo más frecuente si se producen alteraciones, fiebre o infección de Grado 3 o 4.

Tabla 6. Pacientes con ALCL: Modificación de la Dosis de XALKORI por Reacciones Adversas No Hematológicas

Severidad de la reacción adversa ^a	Modificación de la dosis de XALKORI
Hepatotoxicidad (ver <i>Advertencias y Precauciones [8.1]</i>)	
Valores de alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) >5 veces el límite superior normal (LSN) con un valor de bilirrubina total ≤1,5 veces el LSN	Detenga la administración hasta lograr una recuperación al valor inicial o un valor ≤3 veces el LSN, luego reanude la administración con la siguiente dosis más baja.
Valores de ALT o AST >3 veces el LSN con un valor concurrente de bilirrubina total >1,5 veces el LSN (en ausencia de colestasis o hemólisis)	Interrumpa el tratamiento de manera permanente.
Enfermedad pulmonar intersticial (neumonitis) (ver <i>Advertencias y Precauciones [8.2]</i>)	
Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis de cualquier grado relacionada con el medicamento	Interrumpa el tratamiento de manera permanente.
Prolongación del intervalo QT (ver <i>Advertencias y Precauciones [8.3]</i>)	

Intervalo QT corregido (QTc) para la frecuencia cardíaca >500 ms en al menos 2 electrocardiogramas separados (ECG)	Detenga la administración hasta lograr una recuperación al valor inicial o a un QTc <481 ms, luego reanude la administración con la siguiente dosis más baja.
QTc >500 ms o cambio ≥60 ms desde el valor inicial con Torsade de pointes o taquicardia ventricular polimórfica o signos/síntomas de arritmia severa	Interrumpa el tratamiento de manera permanente.
Bradicardia (ver <i>Advertencias y Precauciones</i> [8.4])	
Bradicardia ^b (sintomática, puede ser severa y médicamente significativa, con indicación de intervención médica)	Detenga la administración hasta la recuperación a una frecuencia cardíaca en reposo de acuerdo con la edad del paciente (en función del percentil 2,5 por normas específicas de la edad) de la siguiente manera: <ul style="list-style-type: none"> • de 1 a <2 años: 91 lpm o más • de 2 a 3 años: 82 lpm o más • de 4 a 5 años: 72 lpm o más • de 6 a 8 años: 64 lpm o más • >8 años: 60 lpm o más
Bradicardia ^{b,c} (consecuencias potencialmente mortales, se indica intervención urgente)	Interrumpa el tratamiento de manera permanente si no se identifican medicamentos concomitantes que contribuyan. Si se identifica y suspende la administración de un medicamento concomitante que contribuya, o si se ajusta la dosis, reanude en el nivel de segunda reducción de la dosis en la Tabla 2 ^c hasta lograr una recuperación a una bradicardia asintomática o hasta alcanzar los criterios de frecuencia cardíaca enumerados para el manejo terapéutico de bradicardia sintomática o severa médicamente significativa, con monitoreos frecuentes.
Toxicidad ocular, incluida la pérdida de visión [ver <i>Advertencias y Precauciones</i> (8.5)]	
Síntomas visuales, Grado 1 (síntomas leves) o Grado 2 (síntomas moderados que afectan la capacidad de realizar actividades de la vida diaria adecuadas para la edad)	Monitoree los síntomas e informe cualquier síntoma a un especialista ocular. Considere la reducción de la dosis para los trastornos visuales de Grado 2.
Pérdida de visión (trastorno ocular de Grado 3 o 4, reducción marcada de la visión)	Detenga la evaluación pendiente de la pérdida severa de visión. Interrumpa de manera permanente el tratamiento con XALKORI por trastornos oculares de Grado 3 o 4, si no se encuentra otra causa en la evaluación.
Toxicidad gastrointestinal (ver <i>Advertencias y Precauciones</i> [8.6])	
Náuseas (Grado 3: ingesta oral inadecuada durante más de 3 días, se requiere intervención médica)	Grado 3 (a pesar del tratamiento médico máximo): detenga la administración hasta que se resuelva y luego reanude en el siguiente nivel más bajo de la dosis. ^d
Vómitos (Grado 3: más de 6 episodios en 24 horas durante más de 3 días, se requirió intervención médica; es decir, alimentación por sonda u hospitalización; Grado 4: consecuencias potencialmente mortales, se indicó intervención urgente)	Grado 3 o 4 (a pesar del tratamiento médico máximo): detenga la administración hasta que se resuelva y luego reanude en el siguiente nivel más bajo de la dosis. ^d
Diarrea (Grado 3: incremento de 7 o más deposiciones por día sobre el valor inicial; incontinencia; se indica hospitalización;	Grado 3 o 4 (a pesar del tratamiento médico máximo): detenga la administración hasta que se resuelva y luego reanude en el siguiente nivel más

Grado 4: consecuencias potencialmente mortales, se indica intervención urgente)	bajo de la dosis. ^d
---------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------

^a Grado según los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos (CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI), versión 4.0.

^b Pacientes adultos: frecuencia cardíaca <60 latidos por minuto (lpm); Pacientes pediátricos: frecuencia cardíaca en reposo de menos del percentil 2,5 por normas específicas de edad.

^c Interrumpa el tratamiento de manera permanente por recurrencia.

^d Interrumpa el tratamiento de manera permanente en pacientes que no puedan tolerar XALKORI después de 2 reducciones de dosis, a menos que se indique lo contrario en la Tabla 2.

6.6 Modificación de la dosis en insuficiencia hepática moderada y severa

NSCLC metastásico positivo para ALK o ROS1

La dosis recomendada de XALKORI en pacientes con insuficiencia hepática moderada [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 por vía oral dos veces al día.

La dosis recomendada de XALKORI en pacientes con insuficiencia hepática severa (cualquier AST y bilirrubina total mayor a 3 veces el LSN) es de 250 mg por vía oral una vez al día [ver *Uso en Poblaciones Específicas (11.6)* y *Farmacología Clínica (12.3)*].

ALCL sistémico positivo para ALK

La dosis recomendada de XALKORI para pacientes con insuficiencia hepática moderada (cualquier valor de aspartato aminotransferasa [AST] y bilirrubina total >1,5 veces el límite superior normal [LSN] y ≤3 veces el LSN) es la primera reducción de la dosis en función del BSA, tal como se muestra en la Tabla 2 [ver *Dosis y Administración (6.5)*, *Uso en Poblaciones Específicas (11.6)*, *Farmacología Clínica (12.3)*].

La dosis recomendada de XALKORI para pacientes con insuficiencia hepática severa (cualquier valor de AST y bilirrubina total >3 veces el LSN) es la segunda reducción de la dosis en función del BSA, tal como se muestra en la Tabla 2 [ver *Dosis y Administración (6.5)*, *Uso en Poblaciones Específicas (11.6)*, *Farmacología Clínica (12.3)*].

6.7 Modificación de la dosis en insuficiencia renal severa

NSCLC metastásico positivo para ALK o ROS1

La dosis de XALKORI recomendada en pacientes con insuficiencia renal severa [depuración de creatinina (CL_{cr}) 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 (11.7)* y *Farmacología Clínica (12.3)*].

ALCL sistémico positivo para ALK

La dosis recomendada de XALKORI en pacientes con insuficiencia renal severa (CL_{cr}) <30 mL/min, calculada con la ecuación de Cockcroft-Gault modificada para pacientes adultos y con la ecuación de Schwartz para pacientes pediátricos que no requieren diálisis es la segunda reducción de la dosis en función del BSA, tal como se muestra en la Tabla 2 [ver *Dosis y Administración (6.5)*, *Uso en Poblaciones Específicas (11.7)*, *Farmacología Clínica (12.3)*].

6.8 Modificación de la dosis para el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A

NSCLC metastásico positivo para ALK o ROS1

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A. Si el uso concomitante de inhibidores potentes 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 potente del

CYP3A, se debe iniciar la dosis de XALKORI, utilizada antes de la administración concomitante con el inhibidor potente del CYP3A.

ALCL sistémico positivo para ALK

Evite la administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A. Si no se puede evitar la administración concomitante de inhibidores potentes de CYP3A, reduzca la dosis de XALKORI a la segunda reducción de la dosis en función del BSA, tal como se muestra en la Tabla 2 [ver *Dosis y Administración (6.5), Interacciones Medicamentosas (10.1)*]. Tras la interrupción de la administración de un inhibidor potente del CYP3A, reanude la dosis de XALKORI empleada antes de iniciar la administración del inhibidor potente 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 para NSCLC en los ensayos clínicos [ver *Reacciones Adversas (9.1)*]. Las elevaciones concurrentes en ALT o de AST ≥ 3 veces el LSN y la bilirrubina total ≥ 2 veces el LSN, con fosfatasa alcalina normal, ocurrió en <1% de los pacientes tratados 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 requirió una interrupción permanente debido a las transaminasas elevadas. Las elevaciones de transaminasa generalmente ocurrieron dentro de los primeros 2 meses del tratamiento.

En el Estudio ADVL0912, de 121 pacientes de 1 a ≤ 21 años de edad tratados con XALKORI para tumores en recaída o resistentes al tratamiento, incluidos ALCL, el 71% y el 79% presentaron incrementos de AST y ALT, respectivamente, con incrementos de ALT o AST >5 veces el LSN en el 6% cada uno. De los 26 pacientes con ALCL tratados con XALKORI, un 65% y un 81% presentaron incrementos de AST y ALT, respectivamente, con incrementos >5 veces el LSN en un 4% cada uno.

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 esté 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 (6.5)*].

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 en pacientes con NSCLC (n=1719), el 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.

En el Estudio ADVL0912, entre 121 pacientes de 1 a ≤ 21 años de edad con tumores en recaída o resistentes al tratamiento, incluido ALCL, la ILD se produjo en el 0,8% de los pacientes.

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 (6.5)*].

8.3 Prolongación del Intervalo QT

La prolongación de QTc puede ocurrir en pacientes tratados con XALKORI. Entre los ensayos clínicos en pacientes con NSCLC, se observó en el 2,1% de 1616 pacientes un QTcF (QT corregido por la frecuencia cardíaca 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 de ECGs.

En el Estudio ADVL0912, la prolongación del intervalo QTc se informó como una reacción adversa en el 4,1% de los pacientes, incluido el 8% de los pacientes con ALCL.

Evitar el uso de XALKORI en pacientes con síndrome QT largo congénito. Monitorear el ECG y los electrolitos en pacientes con falla cardíaca 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 (6.5) y Farmacología Clínica (12.2)]

8.4 Bradicardia

Puede ocurrir bradicardia sintomática en pacientes que reciben XALKORI. Entre los ensayos clínicos en pacientes con NSCLC, 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)].

En el Estudio ADVL0912, entre 121 pacientes de 1 a ≤ 21 años de edad tratados con XALKORI, se informó bradicardia en un 14%, incluida bradicardia de Grado 3 en un 0,8% de los pacientes. De los 26 pacientes con ALCL tratados con XALKORI, se informó bradicardia (todos de Grado 1) en un 19%.

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 cardíaco y la presión sanguínea regularmente. En caso de bradicardia, vuelva a evaluar el uso de medicamentos concomitantes 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 (6.5)].

8.5 Pérdida Severa de la Visión

En todos los ensayos clínicos en pacientes con NSCLC, 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.

En el Estudio ADVL0912, se presentaron trastornos visuales en el 46% de 121 pacientes con XALKORI, incluido el 65% de 26 pacientes con ALCL. De los 56 pacientes que presentaron trastornos visuales, un paciente presentó trastorno del nervio óptico de Grado 3. Los síntomas visuales más frecuentes fueron visión borrosa y deterioro visual.

En el caso de los pacientes con ALCL, obtenga un examen oftalmológico inicial antes de comenzar el tratamiento con XALKORI. Se recomienda realizar un examen oftalmológico de seguimiento, incluido un examen de retina, en el plazo de 1 mes desde el inicio del tratamiento con XALKORI, cada 3 meses a partir de entonces y con cualquier síntoma visual nuevo. Se recomienda realizar una evaluación mensual de los síntomas visuales durante el tratamiento. Informe cualquier síntoma visual a un especialista ocular. Detenga el tratamiento con XALKORI a la espera de la evaluación de cualquier trastorno ocular de Grado 3 o 4 e interrumpa de manera permanente el tratamiento con XALKORI por trastornos oculares de Grado 3 o 4, a menos que se identifique otra causa [ver Dosis y Administración (6.5)].

Interrumpa el tratamiento con XALKORI en cualquier paciente 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 de la visión y otros síntomas visuales, según se justifique clínicamente [ver *Dosis y Administración (6.5)*, *Reacciones Adversas (9.1)*].

La información para caracterizar los riesgos de la continuación de XALKORI en pacientes que desarrollan síntomas visuales o pérdida de la visión no es suficiente. La decisión de retomar la terapia con XALKORI debería considerar los beneficios potenciales frente al riesgo para el paciente.

8.6 Toxicidad Gastrointestinal en Pacientes con ALCL

XALKORI puede causar toxicidades gastrointestinales severas en pacientes con ALCL [ver *Reacciones Adversas (9.1)*]. En pacientes con ALCL (n = 26), la toxicidad gastrointestinal se produjo en el 100% de los pacientes; la toxicidad gastrointestinal de Grado 3 se produjo en el 27% de los pacientes e incluyó diarrea, náuseas, vómitos y estomatitis.

Proporcione agentes antieméticos y antidiarreicos estándar para toxicidades gastrointestinales en pacientes con ALCL. Se recomiendan antieméticos antes y durante el tratamiento con XALKORI para prevenir náuseas y vómitos. Si los pacientes desarrollan náuseas de Grado 3 que duran 3 días o diarrea o vómitos de Grado 3 o 4 a pesar del tratamiento médico máximo, detenga el tratamiento con XALKORI hasta que se resuelva y luego reanude la administración en el siguiente nivel de dosis más bajo. Considere asistencia sintomática como hidratación, suplemento de electrolitos y apoyo nutricional según la indicación clínica [ver *Dosis y Administración (6.5)*].

8.7 Toxicidad Embriofetal

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. Advertir 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 (13.1)*].

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)*]
- Toxicidad gastrointestinal en pacientes con ALCL [ver *Advertencias y Precauciones (8.6)*]

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 con NSCLC que recibieron XALKORI 250 mg dos veces al día inscritos en el Estudio 1 (incluyendo 109 pacientes adicionales que cruzaron desde el grupo control), 2, 3, un estudio de un solo grupo (n= 1063) de

NSCLC positivo para ALK, y una expansión adicional del estudio de cohorte para encontrar la dosis de NSCLC positivo para ALK (n=154). Los datos también reflejan la exposición a XALKORI en 121 pacientes de 1 a ≤ 21 años de edad con tumores en recaída o resistentes al tratamiento, incluidos 26 pacientes con ALCL sistémico, en un ensayo de un solo grupo (Estudio ADVL0912).

NSCLC Metastásico Positivo para ALK o ROS1

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 positivo para ROS1 sobre un solo grupo de estudio (Estudio 3).

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 25\%$) de XALKORI en pacientes con NSCLC 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 positivo para ALK Sin Tratamiento Previo (Perfil 1014)

Los datos en la Tabla 7 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/m² de pemetrexed con cisplatino (n=91) 75 mg/m² o carboplatino a una dosis calculada para producir un ABC de 5 o 6 mg x min/mL (n=78). La quimioterapia se administró mediante infusión intravenosa cada 3 semanas por hasta 6 ciclos, en ausencia de toxicidades limitantes de la dosis relacionadas con la quimioterapia. Luego de los 6 ciclos, los pacientes permanecieron en el estudio sin tratamientos anticancerígenos 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: choque 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 7 y 8 resumen las Reacciones Adversas comunes y las Anormalidades del Laboratorio en pacientes tratados con XALKORI.

Tabla 7. Reacciones Adversas informadas en una Incidencia Mayor ($\geq 5\%$ mayor para todos los grados o $\geq 2\%$ mayor para los Grados 3/4) con XALKORI que con Quimioterapia en el Estudio 1[†]

Reacción adversa	XALKORI (N = 171)		Quimioterapia (Pemetrexed/Cisplatino o Pemetrexed/Carboplatino) (N = 169)	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Cardíacas				
Bradicardia ^a	14	1	1	0
QT prolongado del Electrocardiograma	6	2	2	0
Oculares				
Trastorno de la visión ^b	71	1	10	0
Gastrointestinales				
Diarrea	61	2	13	1
Vómitos	46	2	36	3
Estreñimiento	43	2	30	0
Dolor abdominal ^c	26	0	12	0
Dispepsia	14	0	2	0
Disfagia	10	1	2	1
Esofagitis ^d	6	2	1	0
Generales				
Edema ^e	49	1	12	1
Pirexia	19	0	11	1
Infecciones				
Infección respiratoria superior ^f	32	0	12	1
Investigaciones				
Aumento de peso	8	1	2	0
Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Dolor en las extremidades	16	0	7	0
Espasmos musculares	8	0	2	1
Sistema Nervioso				
Disgeusia	26	0	5	0
Cefalea	22	1	15	0
Mareos ^g	18	0	10	1

[†]Las reacciones adversas se han agrupado utilizando NCI CTCAE versión 4.0.

Incluye casos informados en los términos agrupados:

^aBradicardia (Bradicardia, bradicardia sinusal).

^bTrastorno visual (Diplopía, fotofobia, fotopsia, agudeza visual reducida, visión borrosa, flotadores vítreos, disminución visual).

^cDolor abdominal (Molestia abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, sensibilidad en el abdomen).

^dEsofagitis (Esofagitis, úlcera esofágica).

^eEdema (Edema, edema periférico, edema facial, edema generalizado, hinchazón local, edema periorbitario).

^fInfección respiratoria superior (Nasofaringitis, faringitis, rinitis, infección de la vía respiratoria superior).

^gMareos (trastorno del equilibrio, mareos, mareos posturales, presíncope).

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

Las reacciones adversas clínicamente relevantes en <1% de los pacientes que recibieron XALKORI

incluyeron fotosensibilidad (0,3%).

Tabla 8. Anormalidades del Laboratorio de Grado 3 - 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 (%)
Hematología				
Neutropenia	52	11	59	16
Linfopenia	48	7	53	13
Química				
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 9 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/m² de pemetrexed (n=99) o 75 mg/m² 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 9 y 10 resumen las Reacciones Adversas comunes y las Anormalidades del Laboratorio en pacientes tratados con XALKORI.

Tabla 9. 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[†]

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

[†]Las reacciones adversas se han agrupado utilizando NCI CTCAE versión 4.0.

Incluye casos informados en los términos agrupados:

^aMareos (trastorno del equilibrio, mareos, mareos posturales).

^bTrastorno visual (Diplopía, fotofobia, fotopsia, visión borrosa, agudeza visual reducida, disminución visual, flotadores vítreos).

^cBradicardia (Bradicardia, bradicardia sinusal).

^dInfección respiratoria superior (Laringitis, nasofaringitis, faringitis, rinitis, infección de la vía respiratoria superior)

^eEmbolia pulmonar (Trombosis arterial pulmonar, embolia pulmonar).

^fEdema (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).

Las reacciones adversas clínicamente relevantes en <1% de los pacientes que recibieron XALKORI incluyeron fotosensibilidad (0,4%).

Tabla 10. Anormalidades del Laboratorio de Grado 3 - 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 (%)
Hematología				
Linfopenia	51	9	60	25
Neutropenia	49	12	28	12
Química				
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 positivo para ROS1 (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 en Pacientes con NSCLC Metastásico

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 m² (n=1681) a una mediana de 80.23 mL/min/1.73 m² tras 2 semanas (n=1499) en pacientes con NSCLC avanzado ALK-positivo que recibieron XALKORI en ensayos clínicos. No hubo cambios clínicamente relevantes en la mediana de eGFR desde las 12 hasta las 104 semanas de tratamiento. La mediana de eGFR aumentó ligeramente (83.02 mL/min/1.73 m²) 4 semanas después de la última dosis de XALKORI. En general, 76% de los pacientes tuvo una disminución en eGFR hasta

<90 mL/min/1.73 m², 38% tuvo una disminución en eGFR hasta <60 mL/min/1.73 m², y 3.6% tuvo una disminución en eGFR hasta <30 mL/min/1.73 m².

ALCL Sistémico Positivo para ALK en Recaída o Resistente al Tratamiento: Estudio ADVL0912

La seguridad de XALKORI se evaluó en el Estudio ADVL0912, que incluyó a 26 pacientes con ALCL sistémico en recaída o resistente al tratamiento después de al menos un tratamiento sistémico. Los pacientes elegibles tenían entre 1 y ≤21 años de edad y debían tener un recuento absoluto de neutrófilos ≥1000/mm³ (750/mm³ si la médula ósea estaba afectada), un recuento de plaquetas ≥75.000/mm³ (25.000/mm³ si la médula ósea estaba afectada), una depuración de creatinina ≥70 mL/min/1,73m² y un QTc ≤480 ms. El estudio excluyó a los pacientes con ALT >2,5 veces el límite superior normal (LSN), bilirrubina ≤1,5 veces el LSN y tumores en el sistema nervioso central.

Los pacientes con ALCL recibieron XALKORI 165 mg/m² o 280 mg/m² por vía oral dos veces al día hasta la progresión de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable. La mediana de la duración de la exposición fue de 5,4 meses (rango 1,8; 82,3 meses), con un 46% de los pacientes tratados durante al menos 6 meses y un 35% de los pacientes tratados durante al menos 12 meses.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 35% de los pacientes tratados con XALKORI. Las reacciones adversas serias más frecuentes fueron neutropenia (12%) e hipotensión (8%).

Las interrupciones de la dosis y las reducciones de la dosis ocurrieron en el 77% y 19% de los pacientes, respectivamente. Se interrumpió el tratamiento con XALKORI debido a una reacción adversa en un 8% de los pacientes.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥35%), excluidas las alteraciones en los resultados de laboratorio, fueron diarrea, vómitos, náuseas, trastorno de la visión, dolor de cabeza, dolor musculoesquelético, estomatitis, fatiga, disminución del apetito, pirexia, dolor abdominal, tos y prurito.

Las alteraciones en los resultados de laboratorio de Grado 3 o 4 más frecuentes (≥15%) incluyeron neutropenia, linfopenia y trombocitopenia. Las alteraciones en los resultados de laboratorio de Grado 4 (≥15%) incluyeron neutropenia (62%), linfopenia (35%) y trombocitopenia (19%).

Las reacciones adversas seleccionadas se resumen en la Tabla 11.

Tabla 11. Reacciones Adversas en ≥20% de los Pacientes con ALCL Sistémico en el Estudio ADVL0912

Reacción adversa	XALKORI N = 26	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático^a		
Neutropenia ^b	100	77
Linfopenia ^c	58	38
Anemia	54	3,8
Trombocitopenia ^d	38	19
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	92	12
Vómitos	92	3,8
Náuseas	77	3,8
Dolor abdominal	50	0
Estomatitis ^e	46	8
Estreñimiento	31	0
Trastornos renales^a		
Incremento de la creatinina en sangre	100	0
Pruebas complementarias^a		
Incremento de la ALT	81	3,8

Incremento de la AST	65	3,8
Hipocalcemia	62	3,8
Hipoalbuminemia	54	0
Hiperglucemia	46	0
Hipomagnesemia	46	0
Hipoglucemia	35	0
Hipopotasemia	31	3,8
Hipermagnesemia	27	0
Hiperpotasemia	23	0
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	58	3,8
Disgeusia	23	0
Mareos	23	0
Trastornos oculares		
Trastornos de la visión ^f	65	0
Trastornos musculoesqueléticos		
Dolor musculoesquelético ^g	58	12
Trastornos generales		
Fatiga	46	0
Pirexia	38	0
Edema ^h	27	0
Escalofríos	23	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Disminución del apetito	42	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Prurito	35	0
Erupción ⁱ	23	0
Infecciones		
Infección de las vías respiratorias superiores ^j	31	0
Trastornos respiratorios		
Tos	35	0
Rinitis alérgica	23	0
Trastornos vasculares		
Hipertensión	31	0

Las reacciones adversas se clasificaron mediante los CTCAE del NCI, versión 4.0.

^a Derivado de los valores de laboratorio recopilados en el Ciclo 1 y los datos de reacciones adversas.

^b Incluye reducción del recuento de neutrófilos.

^c Incluye reducción del recuento de linfocitos.

^d Incluye reducción del recuento de plaquetas.

^e Incluye dolor oral, dolor orofaríngeo y estomatitis.

^f Incluye visión borrosa, deterioro visual, fotofobia, fotopsia, agudeza visual reducida, flotadores vítreos, cianopsia, heteroforia, defecto del campo visual.

^g Incluye artralgia, dolor de espalda, mialgia, dolor de pecho no cardíaco, dolor en las extremidades.

^h Incluye edema periférico, edema facial, edema periorbitario, edema localizado.

ⁱ Incluye erupción maculopapular, erupción pustular.

^j Incluye infección de las vías respiratorias superiores, faringitis, rinitis, sinusitis.

Las reacciones adversas clínicamente relevantes en <20% de los pacientes tratados con XALKORI incluyeron:

- **Trastornos cardíacos:** bradicardia (19%), prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma (8%)
- **Trastornos vasculares:** hipotensión (19%)
- **Pruebas complementarias:** incremento de la fosfatasa alcalina (19%), hipernatremia (19%), incremento de la GGT (8%), hiponatremia (12%), hiperuricemia (12%), hipofosfatemia (12%)
- **Trastornos del sistema nervioso:** neuropatía periférica (12%)

- **Trastornos gastrointestinales:** esofagitis (8%)
- **Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:** neutropenia febril (3,8%)
- **Trastornos musculoesqueléticos:** debilidad muscular (8%)
- **Trastornos renales:** lesión renal aguda (8%)

9.2 Experiencia Poscomercialización

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-fosfoquinasa en sangre.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este inserto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de farmacovigilancia. Puede informar al correo PER.AEReporting@pfizer.com, llamar al teléfono (+511) 6152100 ext. 2117 y/o escribir a la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas al correo electrónico farmacovigilancia@digemid.minsa.gob.pe a través del formato correspondiente. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

10.1 Efectos de otros medicamentos sobre XALKORI

Inhibidores moderados o potentes del CYP3A

La coadministración de crizotinib con inhibidores potentes 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 potentes de CYP3A. Si no se puede evitar el uso de inhibidores potentes de CYP3A, reduzca la dosis de XALKORI [*ver Dosis y Administración (6.8)*]. 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 potentes del CYP3A

La coadministración de crizotinib con inductores potentes 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 potentes 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 sustrato 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, betabloqueadores, 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

El crizotinib fue administrado en ratas y conejas preñadas durante la organogénesis para estudiar los efectos en el desarrollo embrionario. Se incrementó la pérdida de postimplantación a dosis ≥ 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 de 12 meses de edad y mayores con ALCL sistémico positivo para ALK en recaída o resistente al tratamiento [*ver Reacciones Adversas [9.1]*] han sido establecidas. No se ha establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos menores de 12 meses de edad con ALCL ni en pacientes pediátricos con NSCLC.

En un estudio que evaluó XALKORI en combinación con quimioterapia en pacientes pediátricos con ALCL recientemente diagnosticado (Estudio ANHL12P1; NCT01979536), 13 de 66 (20%) pacientes presentaron un evento tromboembólico de Grado 2 o superior, incluida embolia pulmonar en el 6%. No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de XALKORI en combinación con quimioterapia en pacientes con ALCL recientemente diagnosticado.

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 (6.6)*]. 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 preexistente (CL_{cr} menor a 30 mL/min calculado usando la ecuación modificada de Cockcroft-Gault modificada para pacientes adultos y con la ecuación de Schwartz para pacientes pediátricos) que no requieren diálisis. Por lo tanto, ajuste la dosis de XALKORI, en estos pacientes [ver *Dosis y Administración (6.7)* 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

El crizotinib es un inhibidor de receptores de tirosina quinasa 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. El 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 xenoinjertos tumorales que expresaron microtúbulos equinodermos asociada a 4 proteínas de fusión (EML4)- o nucleofosmin (NMP)-ALK, o c-Met.

In vitro, el crizotinib indujo apoptosis e inhibió la proliferación y señalización mediada por ALK en líneas celulares derivadas del ALCL (que contienen NPM-ALK) en exposiciones clínicamente alcanzables. Los datos *in vivo* obtenidos en un modelo de ratón derivado del ALCL mostraron una regresión completa del tumor con una dosis de 100 mg/kg una vez al día.

12.2 Farmacodinamia

Electrofisiología Cardíaca

En un subestudio 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 valor inicial 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 oralmente 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 mediana de 4,8. La concentración mínima observada en el 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 de crizotinib 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 grasa, redujo el ABC_{inf} y la concentración plasmática observada máxima ($C_{m\acute{a}x}$) 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*. El 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 las 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). Para los pacientes <18 años de edad, el peso corporal tiene un efecto significativo sobre la farmacocinética de crizotinib, con exposiciones más bajas a crizotinib observadas en pacientes con peso corporal más alto.

Pacientes Pediátricos

En pacientes pediátricos con ALCL, la exposición a crizotinib en estado de equilibrio aumentó proporcionalmente con la dosis en el rango de dosis de 165 mg/m² a 280 mg/m² por vía oral dos veces al día. En un régimen de dosificación de 280 mg/m² (aproximadamente 2 veces la dosis recomendada para adultos), la media geométrica (CV%) de las concentraciones plasmáticas máximas en estado de equilibrio ($C_{m\acute{a}x}$) de crizotinib fue de 621 (73%) ng/mL y el ABC_{0-tau} fue de 6530 (34%) ng h/mL.

Pacientes con Insuficiencia Hepática

La media del estado estacionario de crizotinib ABC y $C_{m\acute{a}x}$, se redujo en un 9% en pacientes con insuficiencia hepática 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 pacientes 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 (6.6)*, *Uso en Poblaciones Específicas (11.6)*].

Paciente con Insuficiencia 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-INF} del crizotinib aumentó un 79% y la media $C_{máx}$ aumentó 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_{0-inf} y $C_{máx}$ para el metabolito activo de crizotinib [ver *Dosis y Administración (6.7)*, *Uso en Poblaciones Específicas (11.7)*].

Estudios de Interacciones medicamentosas

Estudios Clínicos

Agentes reductores 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-INF} en un 216% y la $C_{máx}$ en un 44%, en comparación con crizotinib solo. La coadministración de XALKORI 250 mg oral 1 vez al día con itraconazol, un inhibidor potente de la CYP3A, aumentó el valor inicial del ABC en un 57% y la $C_{máx}$ 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 $C_{máx}$ 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-INF} 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 polipéptidos (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 espermatoцитos 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-0440-25.0_24Sep2021_v1