

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Xalkori®
Crizotinib
Cápsulas
200 mg y 250 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Xalkori®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Crizotinib

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Cápsulas

Cada cápsula contiene:

<i>Crizotinib</i>	200 mg	250 mg
Excipiente cbp	1 cápsula	1 cápsula

DESCRIPCIÓN

Crizotinib es un polvo blanco a amarillo pálido con un pKa de 9.4 (catión piperidinium) y 5.6 (catión piridinium).

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Crizotinib está indicado para el tratamiento de cáncer avanzado de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) con cinasa del linfoma anaplásico (ALK) positiva.

Crizotinib está indicado para el tratamiento de CPCNP avanzado con ROS1 positivo.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

Después de una sola administración oral en ayunas, crizotinib se absorbe reportando un tiempo promedio hasta alcanzar concentraciones pico de 4 a 6 horas. Luego de la administración de crizotinib 250 mg dos veces por día, se alcanzó un estado de equilibrio en el plazo de 15 días y permaneció estable, con una tasa de acumulación mediana de 4.8. Se determinó que la biodisponibilidad absoluta de crizotinib era del 43% (rango de 32% a 66%) después de la administración de una sola dosis oral de 250 mg.

Un alimento alto en grasa redujo el área bajo la curva de la concentración plasmática en comparación con el tiempo desde la hora cero hasta el infinito (ABC_{inf}) y la concentración plasmática máxima observada ($C_{máx}$) de crizotinib aproximadamente en 14% cuando se administró una sola dosis de 250 mg a voluntarios sanos. Crizotinib puede ser administrado con o sin alimento (ver sección Dosis y Vía de Administración).

Distribución

El volumen de distribución geométrica promedio (V_{ss}) de crizotinib fue 1772 L después de la administración intravenosa de una dosis de 50 mg, lo cual indica una extensa distribución en los tejidos desde el plasma.

La unión de crizotinib a las proteínas del plasma humano *in vitro* es 91% y es independiente de la concentración del fármaco. Estudios *in vitro* sugieren que crizotinib es un sustrato de la glucoproteína-P (P-gp). El cociente de concentración sangre a plasma es aproximadamente de 1.

Metabolismo

Estudios *in vitro* demostraron que CYP3A4/5 fueron las principales enzimas involucradas en la depuración metabólica de crizotinib. Las principales vías metabólicas en humanos fueron la oxidación del anillo de piperidina a crizotinib lactam y O-dealquilación, con la subsiguiente conjugación Fase 2 de los metabolitos O-dealquilados.

Estudios *in vitro* en microsomas hepáticos humanos demostraron que crizotinib es un inhibidor dependiente del tiempo de CYP2B6 y CYP3A.

Eliminación

Después de dosis únicas de crizotinib, la vida media terminal aparente en el plasma de crizotinib fue de 42 horas en los pacientes.

Después de la administración de una sola dosis de 250 mg crizotinib radiomarcado a sujetos sanos, 63% y 22% de la dosis administrada fue recuperada en las heces y en la orina, respectivamente. El crizotinib inalterado representó aproximadamente 53% y 2.3% de la dosis administrada en las heces y orina, respectivamente.

La eliminación media aparente (CL/F) de crizotinib fue menor al estado estacionario (60 L/hr) después de 250 mg 2 veces al día que aquella después de una dosis oral única de 250 mg (100 L/hr), lo cual se debe probablemente a la autoinhibición del CYP3A por crizotinib después de dosis múltiples.

Interacciones con Fármacos

Administración concomitante de Crizotinib y Sustratos CYP3A

Crizotinib ha sido identificado como un inhibidor de CYP3A tanto *in vitro* como *in vivo*. Después de 28 días de administración de crizotinib a 250 mg dos veces al día en pacientes con cáncer, el ABC_{inf} de midazolam oral fue 3.7-veces (90% CI: 2.63-5.07) la observada cuando se administra midazolam-solo, lo cual sugiere que crizotinib es un inhibidor moderado de CYP3A (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género).

Administración concomitante de Crizotinib e Inhibidores CYP3A

La coadministración de crizotinib (250 mg una vez al día) con itraconazol (200 mg una vez al día), un fuerte inhibidor del CYP3A, resultó en aumentos del 57% y 33% en el área bajo la curva de la concentración plasmática-tiempo desde la hora 0 hasta el tiempo tau del estado estable de crizotinib, el intervalo de dosificación (ABC_{tau}) y la $C_{máx}$, respectivamente, en comparación a cuando se administró crizotinib solo (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género).

Administración concomitante de Crizotinib e Inductores CYP3A

La coadministración de crizotinib (250 mg dos veces al día) con rifampicina (600 mg una vez al día), un potente inductor CYP3A resultó en disminuciones del 84% y 79% en estado estable del $ABC_{\text{taú}}$ y $C_{\text{máx}}$ de crizotinib respectivamente, en comparación con los casos en que crizotinib se administra solo (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género).

Administración concomitante de Crizotinib y agentes que incrementan el pH gástrico

La solubilidad acuosa de crizotinib es dependiente del pH, donde un pH bajo (ácido) resulta en mayor solubilidad. La administración de una sola dosis de 250 mg de crizotinib luego del tratamiento con esomeprazol (40 mg una vez al día) durante 5 días produjo una disminución aproximada del 10% en la exposición total a crizotinib (ABC_{inf}) y ningún cambio en la exposición pico ($C_{\text{máx}}$); el alcance del cambio en la exposición total no fue clínicamente importante. Por lo tanto, no es necesario comenzar un ajuste de la dosis cuando crizotinib se administra en forma concomitante con agentes que incrementan el pH gástrico (como los inhibidores de la bomba de protones, los bloqueadores de H_2 o los antiácidos).

Administración concomitante con otros sustratos CYP

Estudios *in vitro* indicaron que no tienden a ocurrir interacciones clínicas medicamento-medamento como resultado de la inhibición mediada por crizotinib del metabolismo de fármacos que son sustratos de CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6.

Crizotinib es un inhibidor de CYP2B6 *in vitro*. Por esto, crizotinib puede tener el potencial de aumentar las concentraciones plasmáticas de medicamentos que son coadministrados y metabolizados predominantemente por CYP2B6. Estudios *in vitro* en hepatocitos humanos indicaron que es improbable que ocurran interacciones clínicas medicamento-medamento como resultado de la inducción mediada por crizotinib del metabolismo de fármacos que sean sustratos de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP3A.

Administración concomitante con sustratos UGT

Estudios *in vitro* indicaron que es poco probable que se produzcan interacciones medicamentosas como resultado de la inhibición mediada por crizotinib del metabolismo de los medicamentos que son sustratos para la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT)1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 o UGT2B7.

Administración concomitante con fármacos que son Sustratos de Transportadores

Crizotinib es un inhibidor de la glicoproteína-P (P-gp) *in vitro*. Por lo tanto, crizotinib puede tener el potencial de aumentar las concentraciones en el plasma de fármacos administradas conjuntamente que sean sustratos de P-gp.

Crizotinib es un inhibidor de OCT1 y OCT2 *in vitro*. Por lo tanto, crizotinib puede tener el potencial de incrementar las concentraciones en el plasma de los medicamentos administrados en forma concomitante que son sustratos de OCT1 o de OCT2

Crizotinib *in vitro* no inhibió los transportadores hepáticos de la captación de proteína humana, polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP)1B1 o OATP1B3, ni los transportadores renales de la captación de proteína, transportador de aniones orgánicos (OAT)1 o OAT3 en concentraciones clínicamente relevantes. Por lo tanto, es improbable que ocurran interacciones medicamento-medamento como resultado de la inhibición mediada por crizotinib de la captación hepática o renal de fármacos que sean sustratos de estos transportadores.

Efecto en otras proteínas transportadoras

In vitro, crizotinib no es un inhibidor de BSEP en concentraciones clínicamente relevantes.

Farmacocinética en grupos especiales de pacientes

Deterioro Hepático: Crizotinib es metabolizado extensamente en el hígado. Los pacientes con deterioro hepático leve (ya sea AST >LSN y bilirrubina total ≤LSN o cualquier AST y bilirrubina total >LSN pero ≤1.5 x LSN), moderado (cualquier AST y bilirrubina total >1.5 x LSN y ≤3 x LSN) o severo (cualquier AST y bilirrubina total >3 x LSN) o con función hepática normal (AST y bilirrubina total ≤LSN), que tuvieran controles emparejados para deterioro hepático leve o moderado, fueron reclutados en un estudio clínico abierto, no aleatorizado (Estudio 1012), basado en la clasificación del NCI.

Luego de la dosificación de crizotinib 250 mg dos veces al día, los pacientes con deterioro hepático leve (N=10) mostraron una exposición sistémica similar a crizotinib en estado estable en comparación con los pacientes con función hepática normal (N=8), con proporciones de la media geométrica para el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo como exposición diaria en estado estable (ABC_{diaria}) y $C_{máx}$ de 91.1% y 91.2% respectivamente. No se recomienda ajuste de dosis inicial para pacientes con deterioro hepático leve.

Luego de la dosificación de crizotinib 200 mg dos veces al día, los pacientes con deterioro hepático moderado (N=8) mostraron una exposición sistémica más alta a crizotinib en comparación con los pacientes con función hepática normal (N=9) con el mismo nivel de dosis, con proporciones de la media geométrica para ABC_{diaria} y $C_{máx}$ de 150% y 144%, respectivamente. Sin embargo, la exposición sistémica a crizotinib en pacientes con deterioro hepático moderado con la dosis de 200 mg dos veces al día fue comparable con la observada en pacientes con función hepática normal con una dosis de 250 mg dos veces al día, con proporciones de la media geométrica para ABC_{diaria} y $C_{máx}$ de 114% y 109%, respectivamente.

Los parámetros de exposición sistémica a crizotinib, ABC_{diaria} y $C_{máx}$, en pacientes con deterioro hepático severo (N=6) que recibieron una dosis de crizotinib de 250 mg una vez al día fueron aproximadamente un 64.7% y 72.6%, respectivamente, de aquellos provenientes de pacientes con función hepática normal que recibieron una dosis de 250 mg dos veces al día.

Se recomienda un ajuste de la dosis de crizotinib cuando se administre a pacientes con deterioro hepático moderado o severo (ver secciones Dosis y Vía de Administración y Precauciones Generales).

Deterioro Renal: Los pacientes con insuficiencia renal leve ($60 \leq CL_{Cr} < 90$ ml/min) y moderada ($30 \leq CL_{Cr} < 60$ ml/min) se inscribieron en los estudios de un solo grupo 1001 y 1005. Se evaluó el efecto de la función renal, medida por la CL_{Cr} basal sobre las concentraciones mínimas observadas de crizotinib en estado estable ($C_{trough, ss}$). En el Estudio 1001, la media ajustada geométrica de $C_{trough, ss}$ en plasma en pacientes con insuficiencia renal leve (N=35) y moderada (N=8) fueron 5.1% y 11% mayores, respectivamente, que la de los pacientes con función renal normal. En el estudio 1005, la media geométrica ajustada de $C_{trough, ss}$ de crizotinib en grupos con insuficiencia renal leve (N=191) y moderada (N=65) fueron 9.1% y 15% mayores, respectivamente, que las de los pacientes con función renal normal. Además, el análisis de farmacocinética poblacional de los estudios 1001, 1005 y 1007 indicó que el CL_{Cr} no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de crizotinib. Debido a lo pequeño de los incrementos en la exposición a crizotinib (5-15%), no se recomienda un ajuste de dosis inicial a los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Después de una dosis única de 250 mg en pacientes con insuficiencia renal grave ($CL_{Cr} < 30$ ml/min) que no requieren tratamiento de diálisis peritoneal o de hemodiálisis, el ABC_{inf} y la $C_{máx}$ de crizotinib aumentaron en un 79% y 34%, respectivamente, en comparación con aquellos con función renal normal. Se recomienda un ajuste de la dosis de crizotinib al administrarlo a pacientes con insuficiencia renal grave que no requieran diálisis peritoneal o hemodiálisis (ver las secciones Dosis y vía de administración y Precauciones generales).

Edad: Con base en el análisis farmacocinético de la población de los estudios 1001, 1005 y 1007, la edad no tiene efecto alguno en la farmacocinética de crizotinib (ver las secciones Dosis y vía de administración y Farmacocinética y Farmacodinámica).

Peso Corporal y Sexo: Con base en el análisis farmacocinético de la población de los estudios 1001, 1005 y 1007, no hubo un efecto clínicamente importante del peso corporal ni del sexo en la farmacocinética de crizotinib

Etnicidad: Con base en el análisis farmacocinético de la población de los estudios 1001, 1005 y 1007, el área bajo la curva de la concentración plasmática-tiempo del estado estable (ABC_{ee}) previsto (IC 95%) fue del 23% al 37% más elevado en los pacientes asiáticos (n=523) que en los pacientes no asiáticos (n=691).

Electrofisiología Cardíaca

El potencial de prolongación del intervalo QT de crizotinib fue evaluado en pacientes con CPCNP ROS1 positivo o ALK positivo que recibieron crizotinib 250 mg dos veces al día. ECGs en serie y en triplicado fueron recabados después de una sola dosis en estado estable para evaluar el efecto de crizotinib en los intervalos QT. Treinta y cuatro de los 1619 pacientes (2.1%) con al menos 1 evaluación de ECG posterior a la evaluación inicial reportaron QTcF (QT corregido a través del método de Fridericia) ≥ 500 msec y 79 de 1585 pacientes (5.0%) con una evaluación inicial y al menos 1 evaluación de ECG posterior a la inicial reportaron un aumento desde el QTcF inicial ≥ 60 msec por medio de elevación de la lectura de la máquina automática de ECG (ver la sección Precauciones generales).

Se realizó un subestudio de ECG que utilizó mediciones manuales y ciegas de ECG en 52 pacientes con CPCNP positivos para ALK que recibieron crizotinib 250 mg dos veces al día. Un análisis de tendencia central indicó que se puede excluir un efecto de $QTc \geq 20$ msec. Un análisis farmacocinético/farmacodinámico sugirió una relación entre la concentración de crizotinib en plasma y QTc. Además, se descubrió que una disminución de frecuencia cardíaca está asociada con un aumento de la concentración de crizotinib en plasma (ver la sección Precauciones generales).

Propiedades farmacodinámicas

Crizotinib es un inhibidor selectivo de molécula pequeña del receptor tirosina cinasa (RTK) de ALK y de sus variantes oncogénicas (es decir, eventos de fusión ALK y mutaciones seleccionadas ALK). Crizotinib también es un inhibidor del Receptor tirosina cinasa del Factor de Crecimiento del Hepatocito (HGFR, c-Met), ROS1 (c-ros), y de los RTK del receptor de origen *Nantes* (RON). Crizotinib demostró inhibición dependiente de la concentración de la actividad de la cinasa de ALK, ROS1 y c-Met en análisis bioquímicos e inhibió la fosforilación y fenotipos modulados dependientes de la cinasa en estudios celulares. Crizotinib demostró potente y selectiva actividad inhibitoria del crecimiento e indujo apoptosis en líneas celulares tumorales que mostraron eventos de fusión ALK (incluyendo proteína 4 asociada al microtúbulo de equinodermo [EML4]-ALK y nucleofosmina [NPM]-ALK), eventos de fusión ROS1, o que exhibieron amplificación de la ubicación del gen (gen locus) *ALK* o *MET*.

Crizotinib demostró eficacia antitumoral, incluyendo marcada actividad antitumoral citoreductiva, en ratones con xenoinjertos tumorales que expresaron proteínas de fusión ALK. La eficacia antitumoral de crizotinib fue dependiente de la dosis y se correlacionó con la inhibición farmacodinámica de la fosforilación de las proteínas de fusión ALK (incluyendo EML4-ALK y NPM-ALK) en tumores *in vivo*. Además, crizotinib demostró una actividad antitumoral marcada en estudios de xenoinjertos en ratones, en los que se generaron los tumores con un panel de líneas celulares NIH 3T3 desarrolladas para expresar fusiones de ROS1 claves identificadas en tumores en humanos. La eficacia antitumoral de crizotinib resultó ser dependiente de la dosis y demostró correlación con la inhibición de la fosforilación de ROS1 *in vivo*.

Población pediátrica

La seguridad y la eficacia de crizotinib en pacientes pediátricos no han sido establecidas. Se ha observado menor formación ósea en huesos largos en crecimiento en ratas inmaduras a 150 mg/kg/día con una administración una vez al día por 28 días (aproximadamente 3 veces la exposición clínica en humanos con base en ABC). No se han evaluado otras toxicidades de inquietud potencial en pacientes pediátricos en animales jóvenes

Estudios Clínicos

CPCNP avanzado ALK positivo no tratado previamente – Estudio 1014 de fase 3 con asignación aleatoria

Se investigó la administración de crizotinib agente único para el tratamiento de primera línea de CPCNP avanzado ALK positivo, en pacientes con o sin metástasis cerebral, en un estudio multicéntrico, multinacional, aleatorizado y abierto de fase 3, estudio 1014. El objetivo primario de este estudio era demostrar que crizotinib era superior a la quimioterapia de tratamiento estándar de primera línea basada en platino (pemetrexed-cisplatino o pemetrexed-carboplatino) para prolongar la supervivencia libre de progresión (SLP), según lo evaluado por una revisión de radiología independiente (IRR) en pacientes con CPCNP avanzado ALK positivo que no han recibido tratamiento sistémico previo para su enfermedad avanzada. Los objetivos secundarios eran comparar las mediciones de eficacia clínica, incluida la tasa de respuesta objetiva (TRO), según lo evaluado por IRR, duración de la respuesta (DR), supervivencia Global (OS), tiempo hasta la progresión intracraneal (IC-TTP), según lo evaluado por IRR, y resultado informado por el paciente (PRO).

La población de análisis completa para el estudio 1014 incluyó 343 pacientes con CPCNP avanzado ALK positivo, según lo identificado mediante la hibridación fluorescente in situ (FISH), antes de la aleatorización. Se aleatorizaron ciento setenta y dos (172) pacientes al grupo de crizotinib (171 recibieron crizotinib 250 mg oral dos veces al día) y 171 pacientes al grupo de quimioterapia (169 recibieron quimioterapia; se trató a 91 con pemetrexed/cisplatino y a 78 con pemetrexed/carboplatino). La quimioterapia constó de pemetrexed 500 mg/m² en combinación con cisplatino 75 mg/m² o carboplatino en una dosis calculada para producir un área bajo la curva (ABC) de 5 o 6 mg • min/mL. Se administró la quimioterapia por infusión intravenosa cada 3 semanas por hasta 6 ciclos. La mediana de duración del tratamiento del estudio fue de 47 semanas en el grupo de crizotinib y de 18 en el de quimioterapia. Los pacientes podían continuar el tratamiento con crizotinib pasado el tiempo de progresión de la enfermedad definida por el Criterio de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST), según lo evaluado por IRR, a discreción del investigador, si el paciente aún presentaba algún beneficio clínico. Los pacientes en el grupo de quimioterapia que completaron 6 ciclos continuarían en el estudio sin recibir más tratamiento, pero con evaluaciones tumorales hasta la progresión de la enfermedad definida por RECIST según lo evaluado por IRR. Los pacientes en el grupo de quimioterapia que presentaban progresión de la enfermedad definida por RECIST, según lo evaluado por IRR, tenían la opción de recibir crizotinib. Ciento cuarenta y cuatro (84%) pacientes recibieron crizotinib después de la fase de aleatorización (128 pacientes mediante el proceso cruzado y 16 como terapia de seguimiento).

Se estratificó la aleatorización mediante la escala de estado funcional del Grupo Oncológico Cooperativo del Este, (ECOG) (0-1 frente a 2), raza (asiático frente a no asiático) y metástasis cerebrales (presente frente a ausente).

Las características demográficas y de enfermedad basales fueron similares entre los grupos de tratamiento con crizotinib y quimioterapia en relación con el sexo (femenino: 61% frente a 63% para crizotinib y quimioterapia, respectivamente), mediana de edad (52 años frente a 54), raza (blanca: 53% frente a 50%, y asiática: 45% frente a 47%); estado de tabaquismo (fumadores: 6% frente a 3%, antiguos fumadores: 33% frente a 32%, y quienes nunca fumaron: 62% frente a 65%), enfermedad metastásica (98% en ambos grupos de tratamiento), histología tumoral (adenocarcinoma: 92% frente

a 93%), escala de estado funcional (ECOG 0 o 1: 94% frente a 95%, y ECOG 2: 6% frente a 5%) y metástasis cerebrales (presente 26% frente a 28%).

Crizotinib prolongó significativamente la SLP en comparación con la quimioterapia, según lo evaluado por IRR. Se observó una mejoría numérica en la OS de los pacientes tratados con crizotinib a pesar de que esta mejoría no fue significativa estadísticamente. Los datos de eficacia del estudio 1014 de fase 3 con asignación aleatoria se resumen en la Tabla 1, y las curvas de Kaplan-Meier para SLP y OS se muestran en la Figura 1 y 2.

Tabla 1. Resultados de Eficacia del Estudio 1014 Aleatorizado de Fase 3 (Población de Análisis Completa) en Pacientes con CPCNP Avanzado ALK Positivo No Tratado Previamente.

Parámetro de Respuesta	Crizotinib (N=172)	Quimioterapia (N=171)
Supervivencia libre de progresión (basado en IRR)		
Cantidad con evento, n (%)	100 (58%)	137 (80%)
Mediana de SLP en meses (IC del 95%)	10.9 (8.3; 13.9)	7.0 ^a (6.8; 8.2)
HR (IC del 95%) ^b	0.45 (0.35; 0.60)	
Valor p ^c	<0.0001	
Supervivencia Global^d		
Cantidad de muertes, n (%)	71 (41%)	81 (47%)
Mediana de OS en meses (IC del 95%)	NR (45.8, NR)	47.5 (32.2, NR)
HR (IC del 95%) ^b	0.76 (0.55; 1.05)	
Valor p ^c	0.0489	
Probabilidad de supervivencia de 12 meses, ^d % (IC del 95%)	83.5 (77.0; 88.3)	78.4 (71.3; 83.9)
Probabilidad de supervivencia de 18 meses, ^d % (IC del 95%)	71.5 (64.0; 77.7)	66.6 (58.8; 73.2)
Probabilidad de supervivencia de 48 meses, ^d % (IC del 95%)	56.6 (48.3; 64.1)	49.1 (40.5; 57.1)
Tasa de respuesta objetiva (basada en IRR)		
% de tasa de respuesta objetiva (IC del 95%)	74% (67; 81)	45% ^e (37; 53)
Valor p ^f	<0.0001	
Duración de la respuesta		
Meses ^g (IC del 95%)	11.3 (8.1; 13.8)	5.3 (4.1; 5.8)

Abreviaturas: N/n=cantidad de pacientes; IC=intervalo de confianza; HR=cociente de riesgos instantáneos; IRR=revisión radiológica independiente; NR=no alcanzado; SLP=supervivencia libre de progresión; OS=supervivencia global.

* La SLP, la tasa de respuesta objetiva y la duración de la respuesta se basan en la fecha de corte de los datos de 30 Noviembre 2013; la OS se basa en la fecha de la última visita del último paciente en 30 Noviembre 2016, y se basa en una mediana de seguimiento de aproximadamente 46 meses.

- La mediana de los tiempos de SLP fue de 6.9 meses (IC del 95%: 6.6; 8.3) para pemetrexed/cisplatino (HR=0.49; valor p <0.0001 para crizotinib en comparación con pemetrexed/cisplatino) y de 7.0 meses (IC del 95%: 5.9; 8.3) para pemetrexed/carboplatino (HR=0.45; valor p <0.0001 para crizotinib en comparación con pemetrexed/carboplatino).
- Basado en el análisis estratificado de riesgos proporcionales de Cox.
- Basado en la prueba estratificada de rangos logarítmicos (unilateral).
- Actualizado con base en el análisis final de la OS. No se ajustó el análisis de la OS en función de los posibles efectos de confusión del cruce (144 [84%] pacientes en el grupo con quimioterapia recibieron posteriormente tratamiento con crizotinib).
- Las TRO fueron de 47% (IC del 95%: 37; 58) para pemetrexed/cisplatino (valor p <0.0001 en comparación con crizotinib) y de 44% (IC del 95%: 32; 55) para pemetrexed/carboplatino (valor p <0.0001 en comparación con crizotinib).
- Basado en la prueba estratificada de Cochran-Mantel-Haenszel (bilateral).
- Estimados mediante el método de Kaplan-Meier.

Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión (basado en IRR) por grupo de tratamiento en Estudio 1014 de fase 3 con asignación aleatoria (población de análisis completa) en pacientes con CPCNP avanzado ALK positivo no tratado previamente

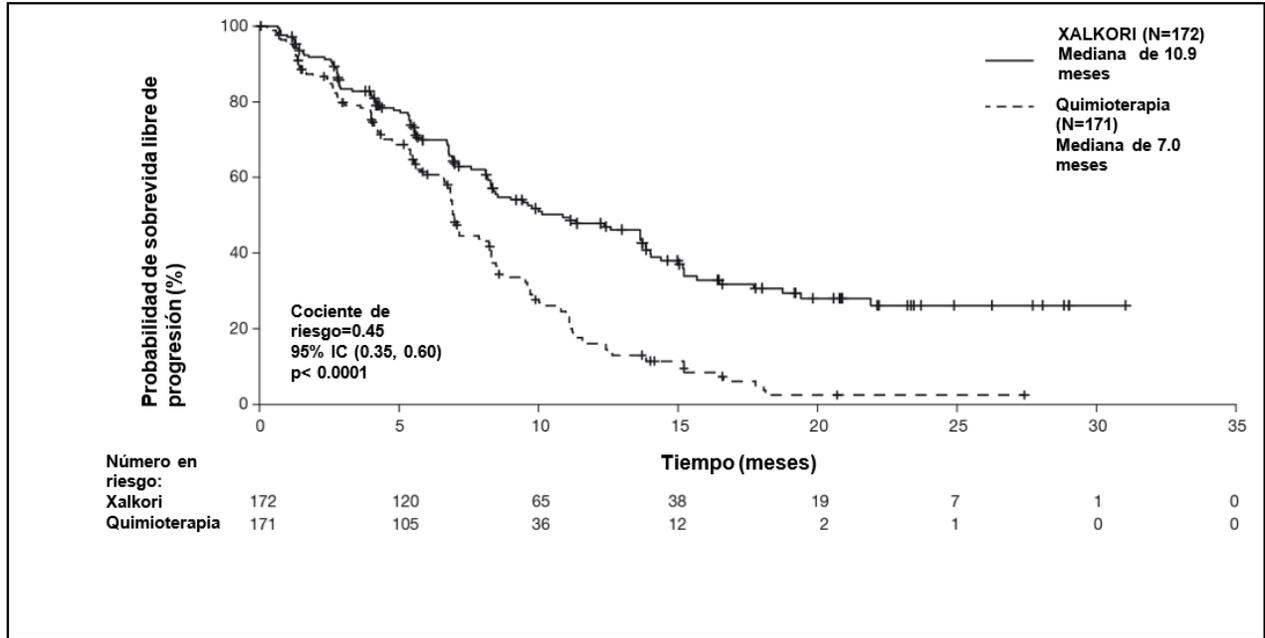
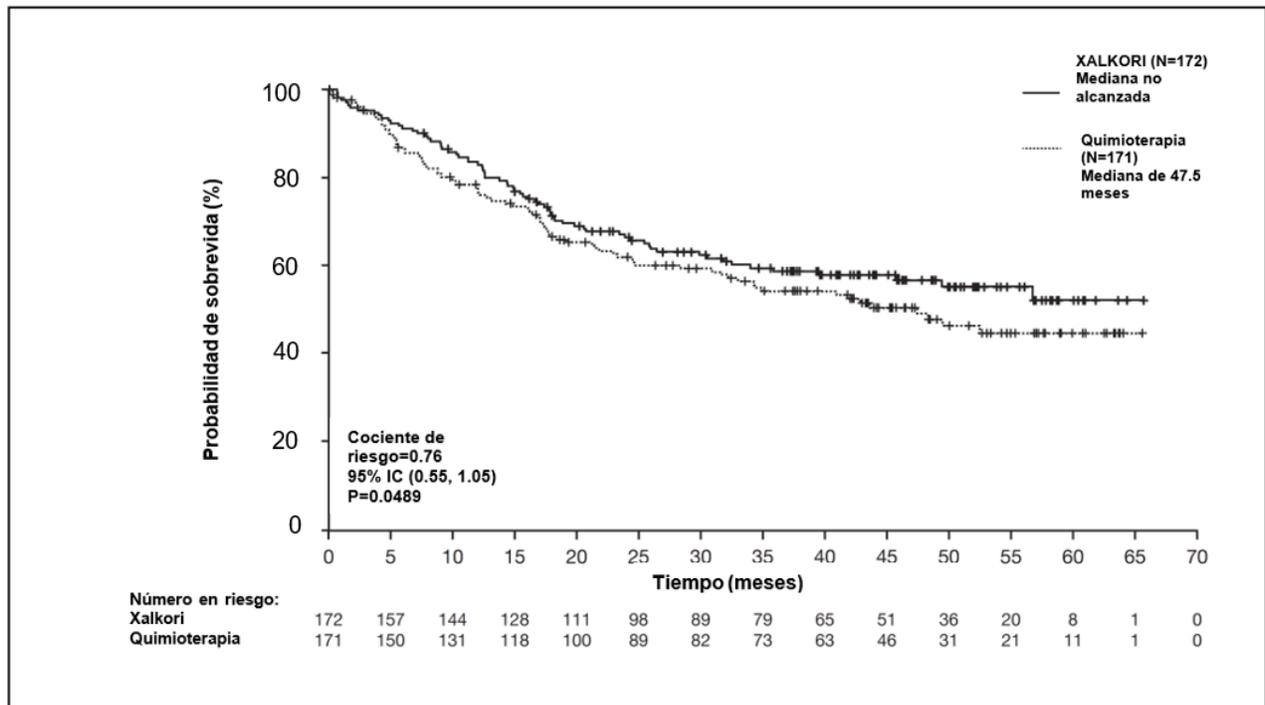


Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier para la Supervivencia General por Grupo de Tratamiento en el Estudio 1014 Aleatorizado de Fase 3 (Población de Análisis Completa) en Pacientes con CPCNP Avanzado ALK Positivo No Tratado Previamente.

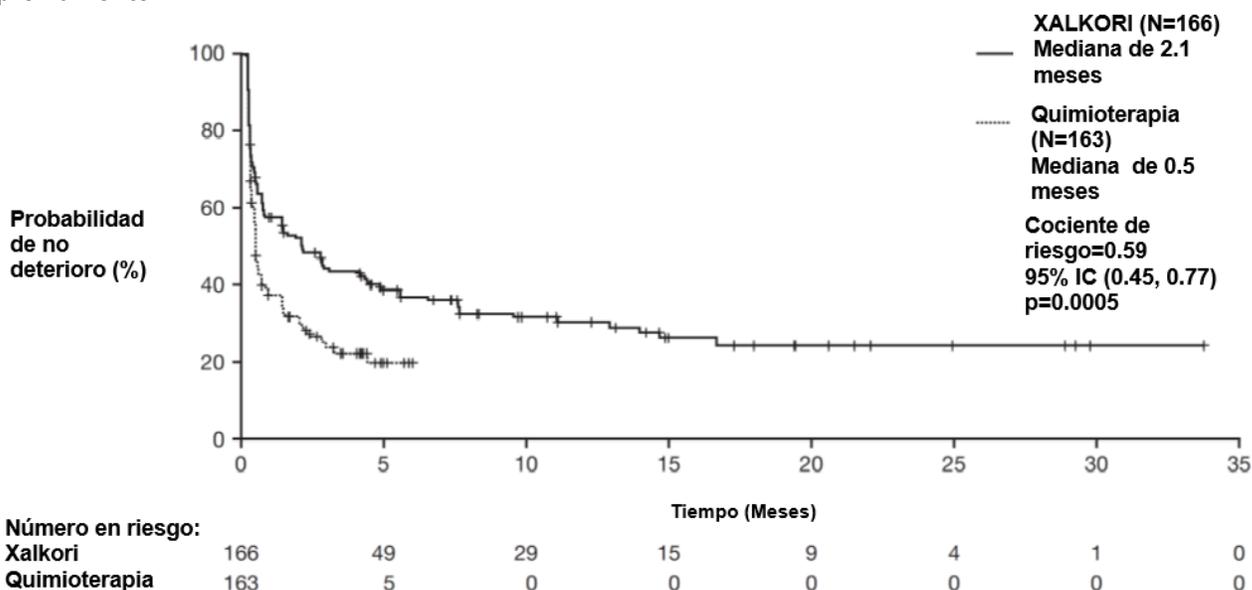


Según una evaluación de IRR, un total de 9 (23.1%) de los 39 pacientes en el grupo de crizotinib y 12 (30.0%) de los 40 en el de quimioterapia, con metástasis cerebrales en el periodo inicial tratadas previamente, presentaron progresión de lesiones intracraneales o desarrollaron nuevas lesiones intracraneales. En los pacientes con metástasis cerebrales en el periodo inicial, tratadas previamente, la mediana de TTP intracraneal (IC-TTP) fue de 15.7 meses en el grupo de crizotinib y de 12.5 meses en el de quimioterapia (HR= 0.45 [IC del 95%: 0.19, 1.07]; valor p unilateral= 0.0315). Un total de 16 (12.1%) de los 132 pacientes en el grupo de crizotinib y 14 (10.7%) de los 131 en el de quimioterapia, sin metástasis cerebrales en el periodo inicial, desarrollaron nuevas lesiones intracraneales. En pacientes sin metástasis cerebrales en el periodo inicial, no se alcanzó la mediana de IC-TTP en ninguno de los grupos (HR= 0.69 [IC del 95%: 0.33, 1.45]; valor p unilateral= 0.1617).

Se recolectaron los síntomas informados por el paciente y la QOL con EORTC QLQ-C30 y su módulo de cáncer pulmonar (EORTC QLQ-LC13) en el periodo inicial (día 1), día 7 y día 15 del ciclo 1, y el día 1 de cada ciclo de tratamiento subsiguiente. Un total de 166 y 163 pacientes en los grupos de crizotinib y quimioterapia, respectivamente, habían completado los cuestionarios de EORTC QLQ-C30 y LC-30 en el periodo basal y al menos en 1 visita posterior a tal periodo.

Se preespecificó el tiempo hasta el deterioro (TTD) como el tiempo desde la aleatorización hasta el primer caso de un aumento de ≥ 10 puntos en puntajes, desde el periodo inicial, en síntomas de dolor (EORTC QLQ-LC13 dolor de pecho), tos (EORTC QLQ-LC13 tos) o disnea (EORTC QLQ-LC13 disnea). La mediana de TTD en dolor de pecho, disnea o tos informado por el paciente, como un criterio de valoración compuesto, fue de 2.1 meses (IC del 95%: 0.8 meses, 4.2 meses) en el grupo de crizotinib en comparación con 0.5 meses (IC del 95%: 0.4 meses, 0.7 meses) en el grupo de quimioterapia. Se asoció el tratamiento con crizotinib con un TTD considerablemente más prolongado en los síntomas de dolor de pecho, disnea o tos, en comparación con la quimioterapia (cociente de riesgos instantáneos 0.59; IC del 95%: 0.45, 0.77; valor p bilateral de rango logarítmico ajustado a Hochberg= 0.0005).

Figura 3. Esquema de tiempo de Kaplan-Meier para deterioro en dolor (de pecho), disnea o tos (criterio de valoración compuesto) por grupo de tratamiento (población evaluable por resultado informado por paciente) en pacientes con CPCNP avanzado ALK positivo no tratado previamente



El cambio desde los puntajes basales resultó ser considerablemente diferente entre los 2 grupos de tratamiento, con una mejora bastante mayor observada en la calidad de vida global en el grupo de

crizotinib, en comparación con el de quimioterapia (diferencia general en cambio desde puntajes basales 13.8; valor $p < 0.0001$).

CPCNP avanzado ALK positivo tratado previamente - Estudio 1007 de fase 3 con asignación aleatoria

El uso de crizotinib como agente único en el tratamiento de CPCNP avanzado ALK-positivo con o sin metástasis cerebrales, se investigó en un estudio abierto de fase 3 multicéntrico, multinacional, aleatorizado (Estudio 1007). El objetivo principal de este estudio fue demostrar que crizotinib 250 mg administrado por vía oral dos veces al día es superior a la quimioterapia de cuidado estándar (pemetrexed 500 mg/m² o docetaxel 75 mg/m²) por vía intravenosa (IV) cada 21 días en la prolongación de la supervivencia libre de progresión (SLP, por sus siglas en inglés) en pacientes con CPCNP avanzado ALK-positivo que habían recibido un régimen de tratamiento previo de quimioterapia. Los pacientes debían tener CPCNP ALK-positivo según se identificó mediante Hibridación por Fluorescencia In Situ (FISH, por sus siglas en inglés) antes de la asignación aleatoria. Los pacientes asignados aleatoriamente a quimioterapia podían cambiar para recibir crizotinib en el Estudio 1005 al presentarse la progresión de la enfermedad definida según el RECIST confirmada mediante una revisión de radiología independiente (IRR, por sus siglas en inglés). El objetivo de eficacia principal fue SLP con eventos de progresión de la enfermedad determinados mediante IRR. Los criterios de valoración secundarios incluyeron la TRO determinada mediante IRR. La DR, la OS, y los PRO. El análisis completo de la población para el Estudio 1007 incluyó 347 pacientes con CPCNP avanzado ALK-positivo. Ciento setenta y tres (173) pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo de crizotinib (172 pacientes recibieron crizotinib) y 174 pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo de quimioterapia (99 [58%] pacientes recibieron pemetrexed y 72 [42%] pacientes recibieron docetaxel). La asignación aleatoria se estratificó según el estatus de rendimiento ECOG (0-1, 2), la metástasis cerebral (presente, ausente) y los tratamientos previos con inhibidor de la tirosina cinasa EGFR (sí, no). La duración mediana del tratamiento en estudio fue de 31 semanas en el grupo de crizotinib en comparación con 12 semanas en el grupo de quimioterapia.

Los pacientes podían continuar el tratamiento asignado más allá del tiempo de la progresión de la enfermedad definida según RECIST, evaluada mediante IRR, a criterio del investigador si el paciente aún experimentaba beneficios clínicos. Cincuenta y ocho de 84 (69%) pacientes tratados con crizotinib y 17 de 119 (14%) pacientes tratados con quimioterapia continuaron con el tratamiento durante al menos 3 semanas luego de la progresión objetiva de la enfermedad.

Las características demográficas y de enfermedad basales de los pacientes de este estudio fueron similares entre el grupo de crizotinib y el de quimioterapia en relación con el sexo (femenino: 57% frente a 55% para crizotinib y quimioterapia, respectivamente), mediana de edad (51 frente a 49 años), raza (blanca: 52% en ambos grupos de tratamiento, y asiática: 46% frente a 45%), estado de tabaquismo (fumadores: 3% frente a 5%, antiguos fumadores: 34% frente a 31% y quienes nunca fumaron: 62% frente a 64%) enfermedad metastásica (95% frente a 91%), histología tumoral (adenocarcinoma: 94% frente a 92%), escala de estado funcional (ECOG 0 o 1: 89% frente a 91%, ECOG 2: 11% frente a 9%) y metástasis cerebrales (presente: 35% en ambos grupos de tratamiento).

Crizotinib prolongó significativamente la SLP en comparación con la quimioterapia según las evaluaciones de IRR. Los datos de eficacia del estudio 1007 de fase 3 con asignación aleatoria se resumen en la Tabla 2, y la curva de Kaplan-Meier para la SLP se muestra en la Figura 4.

Tabla 2. Resultados de eficacia de estudio 1007 de fase 3 con asignación aleatoria (población de análisis completo) en pacientes con CPCNP avanzado ALK positivo tratado previamente

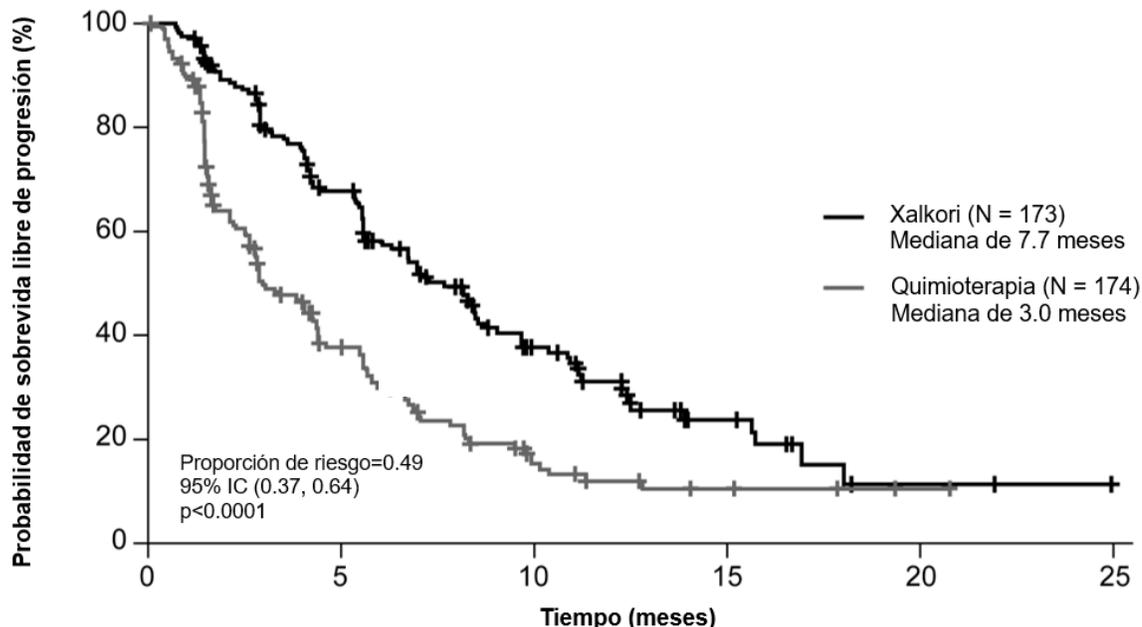
Parámetro de respuesta	Crizotinib (N=173)	Quimioterapia (N=174)
Supervivencia libre de progresión (basado en IRR)		
Cantidad con evento, n (%)	100 (58%)	127 (73%)
Mediana de SLP en meses (IC del 95%)	7.7 (6.0, 8.8)	3.0 ^a (2.6, 4.3)
HR (IC del 95%) ^b	0.49 (0.37, 0.64)	
Valor p ^c	<0.0001	
Supervivencia general^d		
Cantidad de muertes, n (%)	116 (67%)	126 (72%)
Mediana de OS en meses (IC del 95%)	21.7 (18.9, 30.5)	21.9 (16.8, 26.0)
HR (IC del 95%) ^b	0.85 (0.66, 1.10)	
Valor p ^c	0.1145	
Tasa de respuesta objetiva (basada en IRR)		
% de tasa de respuesta objetiva (IC del 95%)	65% (58, 72)	20% ^e (14, 26)
Valor p ^f	<0.0001	
Duración de la respuesta		
Meses ^g (IC del 95%)	7.4 (6.1, 9.7)	5.6 (3.4, 8.3)

Abreviaturas: N/n= cantidad de pacientes; IC= intervalo de confianza; HR= cociente de riesgos instantáneos; IRR= revisión radiológica independiente; SLP= supervivencia libre de progresión; OS= supervivencia general.

*SLP, Tasa de respuesta objetiva y Duración de la respuesta se basan en la fecha corte de los datos del 30 de marzo de 2012, OS se basa en la fecha corte de los datos del 31 de agosto de 2015.

- La mediana de los tiempos de SLP fue de 4.2 meses (IC del 95%: 2.8, 5.7) para pemetrexed (HR= 0.59; valor p= 0.0004 para XALKORI en comparación con pemetrexed) y de 2.6 meses (IC del 95%: 1.6, 4.0) para docetaxel (HR= 0.30; valor p <0.0001 para XALKORI en comparación con pemetrexed).
- Basado en el análisis estratificado de riesgos proporcionales de Cox.
- Basado en la prueba estratificada de rango logarítmico (unilateral).
- Actualización basada en el análisis final de la OS. No se ajustó el análisis de OS debido a los posibles efectos de confusión del estudio cruzado.
- Las TRO fueron de 29% (IC del 95%: 21, 39) para pemetrexed (valor p <0.0001 en comparación con XALKORI) y de 7% (IC del 95%: 2, 16) para docetaxel (valor p <0.0001 en comparación con XALKORI).
- Basado en la prueba estratificada de Cochran-Mantel-Haenszel (bilateral).
- Estimados mediante el método de Kaplan-Meier.

Figura 4. Curvas de Kaplan-Meier para la sobrevida libre de progresión (basado en IRR) por grupo de tratamiento en el Estudio 1007 de fase 3 con asignación aleatoria (Análisis completo de la población) en pacientes con CPCNP avanzado ALK positivo tratado previamente



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

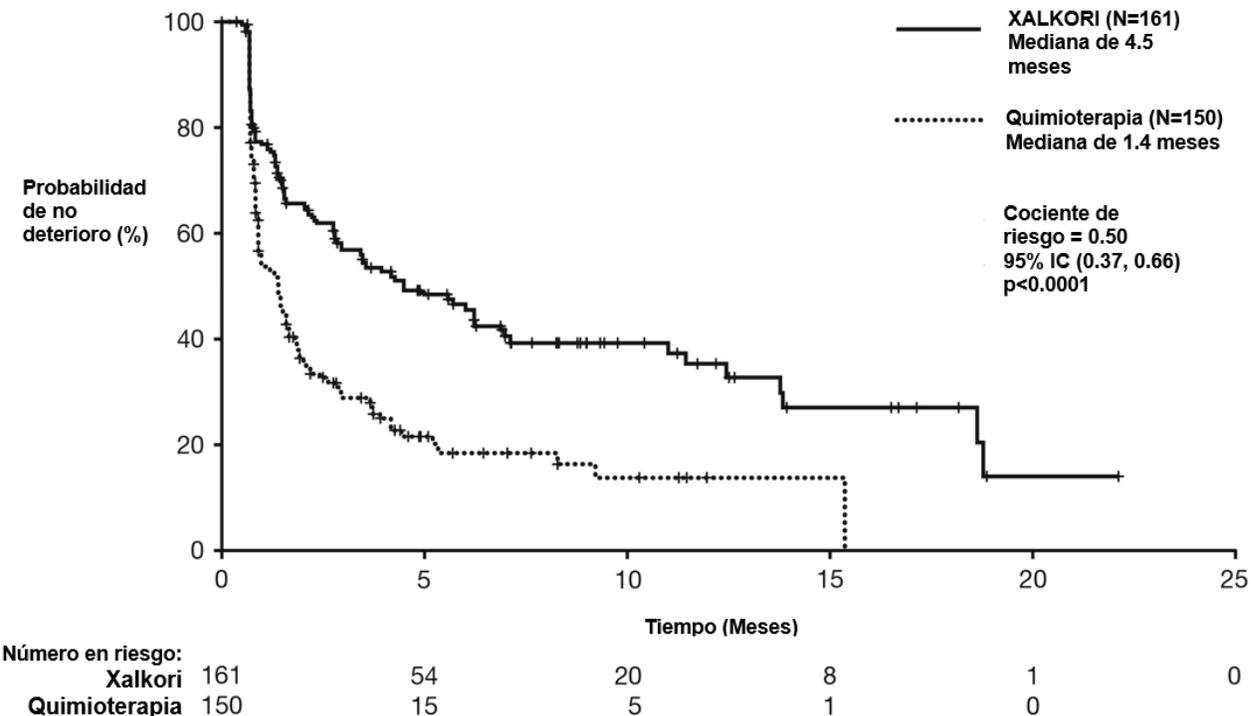
Se recolectaron los síntomas informados por el paciente y la QOL global con EORTC QLQ-C30 y su módulo de cáncer pulmonar (EORTC QLQ-LC13) en el periodo inicial (día 1 del ciclo 1) y el día 1 de cada ciclo de tratamiento subsiguiente. Un total de 162 y 151 pacientes en los grupos de crizotinib y quimioterapia, respectivamente, habían completado los cuestionarios de EORTC QLQ-C30 y LC13 en el periodo inicial y al menos en 1 visita posterior a tal periodo.

El TTD se preespecificó como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera aparición de un incremento ≥ 10 puntos en los puntajes de referencia en los síntomas de dolor (EORTC QLQ-LC13 dolor de pecho), tos (EORTC QLQ-LC13 tos), o disnea (EORTC QLQ-LC13 disnea). El TTD mediano en pacientes que informaron dolor de pecho, disnea, o tos como criterio de valoración compuesto fue de 4.5 meses (95% IC: 3.0 meses, 6.9 meses) en el grupo de crizotinib en comparación con 1.4 meses (95% IC: 1.0 meses, 1.6 meses) en el grupo de quimioterapia. El tratamiento con crizotinib estuvo asociado con un TTD significativamente más prolongado en los síntomas de dolor de pecho, disnea o tos en comparación con el grupo de quimioterapia (índice de riesgo 0.50; 95% IC: 0.37, 0.66; log-rank ajustado según Hochberg valor $p < 0.0001$).

El cambio de los puntajes de referencia resultó ser significativamente diferente entre los 2 grupos de tratamiento, con una mejora significativamente mayor observada en la calidad de vida global del grupo de crizotinib en comparación con el grupo de quimioterapia (diferencia global en el cambio desde los puntajes de referencia 9.84; valor $p < 0.0001$).

Figura 5. Gráfico de Kaplan-Meier del tiempo hasta el deterioro al presentarse dolor (en el pecho), disnea, o tos (criterio de valoración compuesto) por grupo de tratamiento (Resultados informados

por pacientes de la población evaluable) en pacientes con CPCNP avanzado ALK positivo tratado previamente



Estudios de un solo grupo en CPCNP avanzado ALK-Positivo

El uso de crizotinib como agente único en el tratamiento de CPCNP avanzado ALK-positivo con o sin metástasis cerebrales fue investigado en 2 estudios multicéntricos, multinacionales de un grupo (Estudios 1001 y 1005). Los pacientes reclutados en estos estudios habían recibido terapia sistémica previa, con excepción de 16 pacientes en el Estudio 1001 y 3 pacientes en el Estudio 1005 sin tratamiento sistémico previo para enfermedad metastásica o localmente avanzada. El criterio de valoración de eficacia primario en ambos estudios fue la Tasa de Respuesta Objetiva (TRO por sus siglas en inglés) de acuerdo con los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST por sus siglas en inglés). Los criterios de valoración secundarios incluyeron Tiempo a la Respuesta del Tumor (TTR), Duración de la Respuesta (DR), Tasa de Control de la Enfermedad (DCR), Supervivencia Libre de Progresión (SLP), y Supervivencia global (OS). Los pacientes recibieron crizotinib 250 mg oralmente dos veces al día.

Las características demográficas del estudio 1001 (N= 119) fueron 50% femenino; mediana de edad de 51 años; escala de estado funcional de ECOG en periodo inicial de 0 o 1 (87%) de 2 (12%); 62% raza blanca y 29% asiática; <1% fumadores, 27% antiguos fumadores y 72% quienes nunca fumaron. Las características de la enfermedad fueron 96% metastásica, 98% histología de adenocarcinoma y 13% sin tratamiento sistémico previo para la enfermedad metastásica.

Las características demográficas en el estudio 1005 (N= 934) fueron 57% femenino; mediana de edad de 53 años; escala de estado funcional de ECOG en periodo inicial de 0/1 (82%) o 2/3 (18%); 52% raza blanca y 44% asiática; 4% fumadores, 30% antiguos fumadores y 66% quienes nunca fumaron. Las características de la enfermedad fueron 92% metastásica, 94% histología de adenocarcinoma.

En el Estudio 1001, los pacientes con CPCNP avanzado debían tener tumores ALK-positivos antes de entrar al estudio clínico. CPCNP ALK-positivo fue identificado usando varios análisis en los estudios

clínicos a nivel local. Ciento diecinueve pacientes con CPCNP avanzado ALK-positivo fueron reclutados en el Estudio 1001 al momento del corte de los datos de los análisis de SLP y TRO. La duración promedio del tratamiento fue de 32 semanas. Se reportaron 2 respuestas completas y 69 respuestas parciales en el Estudio A con un TRO de 61. La DR mediana fue de 48 semanas. Cincuenta y cinco por ciento de las respuestas objetivas al dolor se obtuvieron durante las primeras 8 semanas de tratamiento. Se actualizaron los datos de OS del estudio 1001 con base en 154 pacientes con CPCNP avanzado ALK positivo. La mediana de OS al momento del corte de los datos era de 28.9 meses (IC del 95%: 21.1, 40.1).

En el Estudio 1005, los pacientes con CPCNP avanzado debían reportar tumores ALK-positivos antes de entrar al estudio clínico. Para la mayoría de los pacientes, CPCNP ALK-positivo fue identificado por medio del ensayo FISH. Novecientos treinta y cuatro pacientes con CPCNP ALK-positivo recibieron tratamiento con crizotinib en el estudio 1005 en el momento del corte de datos de los análisis de SLP y TRO. La duración mediana del tratamiento para estos pacientes fue de 23 semanas. Los pacientes podían continuar el tratamiento asignado más allá del tiempo según la progresión de la enfermedad definida mediante RECIST a criterio del investigador si la evaluación del beneficio/riesgo justificaba la continuación del mismo. Setenta y siete de 106 pacientes (73%) continuaron el tratamiento con crizotinib durante al menos 3 después de la progresión objetiva de la enfermedad.

Setecientos sesenta y cinco pacientes con CPCNP avanzado ALK-positivo del Estudio 1005 resultaron ser evaluables para la respuesta y fueron identificados mediante el mismo ensayo FISH utilizado en el Estudio 1007 de fase 3 con asignación aleatoria. Hubo 8 respuestas completas y 357 respuestas parciales para una TRO del 48%. El DR mediano fue de 47 semanas. El ochenta y tres por ciento de las respuestas al tumor objetivo se logró dentro de las 12 primeras semanas del tratamiento. Se actualizaron los datos de OS del estudio 1005 con base en 905 pacientes con CPCNP avanzado ALK positivo identificados por el mismo ensayo FISH usado en el estudio 1007 de fase 3 con asignación aleatoria. La mediana de la OS al momento del corte de los datos era de 21.5 (IC del 95%: 19.3, 23.6).

Los datos de eficacia de los Estudios 1001 y 1005 se muestran en la Tabla [Tabla 3](#).

Tabla 3. Resultados de eficacia CPCNP avanzado ALK-Positivo de los Estudios 1001 y 1005

Parámetro de Eficacia	Estudio 1001	Estudio 1005
	N= 119^a	N= 765^a
TRO ^b [% (95% IC)]	61 (52, 70)	48 (44, 51)
TTR [promedio (rango)] semanas	7.7 (4, 40)	6.1 (3, 49)
DR ^c [promedio (95% IC)] semanas	48.1 (36, no alcanzado)	47.3 (36, 54)
SLP ^c [promedio (95% IC)] meses	10.0 (8.2, 14.7)	7.8 (6.9, 9.5) ^d
	N= 154^e	N= 905^e
Cantidad de muertes, n (%)	83 (54%)	504 (56%)
OS ^c [mediana (IC del 95%)] meses	28.9 (21.1, 40.1)	21.5 (19.3, 23.6)

Abreviaturas: N/n= cantidad de pacientes; IC= intervalo de confianza; TRO= tasa de respuesta objetiva; TTR= tiempo hasta la respuesta tumoral; DR= duración de la respuesta; SLP= supervivencia libre de progresión; OS= supervivencia general

- Según fechas de corte de datos 15 de septiembre de 2010 (estudio 1001) y 15 de febrero de 2012 (estudio 1005)
- Tres pacientes no fueron evaluables para la respuesta en el Estudio 1001 y 42 pacientes no fueron evaluables para la respuesta en el Estudio 1005.
- Se estimó con el método Kaplan-Meier
- Los datos de SLP y OS del Estudio 1005 incluyeron 807 pacientes en la población del análisis de

seguridad que fueron identificados con el ensayo FISH.
e. Según fecha de corte de datos de 30 de noviembre de 2013.

CPCNP avanzado con ROS1 positivo

La administración de crizotinib como agente único en el tratamiento de CPCNP avanzado con ROS1 positivo se investigó en el Estudio 1001 multicéntrico y multinacional de un solo grupo. Se inscribió a un total de 53 pacientes con CPCNP avanzado con ROS1 positivo en el estudio al momento de la fecha corte de los datos, lo que incluye a 46 pacientes con tratamientos previos de CPCNP avanzado ROS1 positivo y 7 pacientes sin tratamiento sistémico previo. El criterio de valoración de la eficacia primaria fue la TRO de acuerdo con RECIST. Los criterios de valoración secundarios incluyeron el TTR, la DR, la SLP y la OS. A los pacientes se les administró una dosis de crizotinib de 250 mg dos veces al día por vía oral.

Las características demográficas corresponden a 57% sexo femenino; mediana de edad 55 años; escala de estado funcional de ECOG en periodo inicial de 0 o 1 (98%) o 2 (2%), 57% raza blanca y 40% asiática; 25% exfumadores y 75% quienes nunca fumaron. Las características de la enfermedad fueron 94% metastásica, 96% histología de carcinoma y 13% sin tratamiento sistémico previo para la enfermedad metastásica.

En el Estudio 1001, los pacientes debían tener CPCNP avanzado ROS1 positivo antes de entrar al estudio clínico. Para la mayoría de los pacientes, el CPCNP ROS1 positivo se detectó mediante FISH. La mediana de duración del tratamiento fue de 22.4 meses (IC de 95%:15.0, 35.9). Hubo 6 respuestas completas y 32 parciales para una TRO de 72% (IC de 95%: 58%, 83%). La DR mediana fue de 24.7 meses (IC de 95%: 15.2, 45.3). Se lograron cincuenta por ciento de respuestas de tumor objetivas durante las primeras 8 semanas de tratamiento. La SLP mediana al momento de la fecha corte de los datos fue de 19.3 meses (IC de 95%: 15.2, 39.1). La OS mediana en el momento del corte de los datos fue de 51.4 meses (IC de 95%: 29.3, NR).

En la Tabla 4 se muestran los datos de eficacia de los pacientes con CPCNP avanzado con ROS1 positivo del Estudio 1001.

Tabla 4. Resultados de eficacia del CPCNP avanzado con ROS1 positivo del Estudio 1001

Parámetro de Eficacia	Estudio 1001
	N=53^a
TRO [% (IC de 95%)]	72 (58, 83)
TTR [mediana (rango)] semanas	8 (4, 104)
DR ^b [mediana (IC de 95%)] meses	24.7 (15.2, 45.3)
SLP ^b [mediana (IC de 95%)] meses	19.3 (15.2, 39.1)
OS ^b [mediana (IC de 95%)] meses	51.4 (29.3, NR)

Abreviaturas: N=cantidad de pacientes; IC=intervalo de confianza; TRO=tasa de respuesta objetiva; NR=no alcanzado; TTR=tiempo hasta la respuesta tumoral; DR=duración de la respuesta; OS=supervivencia general; SLP=supervivencia libre de progresión.

La OS se basa en una mediana de seguimiento de aproximadamente 63 meses.

a. Según fecha de corte de datos, del 30 de junio de 2018.

b. Se estimó con el método Kaplan Meier.

Pacientes de edad avanzada (ver también sección Dosis y vía de administración)

De los 171 pacientes con CPCNP ALK positivo a los que se administró crizotinib en el estudio 1014 de fase 3 con asignación aleatoria, 22 (13%) tenían 65 años o más. De los 109 pacientes ALK positivos tratados con crizotinib que se cruzaron desde el grupo de quimioterapia, 26 (24%) tenían 65 años o más. De los 172 pacientes tratados con crizotinib en el estudio 1007 de fase 3 con asignación aleatoria, 27

(16%) tenían 65 años o más. De los 154 pacientes en el estudio 1001 y 1005, 22 (14%) y 173 (16%) tenían 65 años o más. De los 154 y 1063 pacientes CPCNP ALK positivos en el estudio 1001 de un solo grupo y 1005, 22 (14%), 173 (16%) tenían 65 años o más. En pacientes CPCNP ALK positivo la frecuencia de las reacciones adversas fue, en general, similar para los pacientes con CPCNP ALK positivo <65 años y pacientes ≥65 años, excepto por edema y estreñimiento, que se informaron con mayor frecuencia en el estudio 1014 entre pacientes ≥65 años tratados con crizotinib. No se observaron diferencias generales en eficacia en comparación con pacientes más jóvenes. De los 53 pacientes con CPCNP con ROS1 positivo en el estudio 1001 de un solo grupo, 15 (28%) tenían 65 años o más.

6. CONTRAINDICACIONES

El uso de crizotinib está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a crizotinib o a cualquiera de los excipientes, durante el embarazo, lactancia.

7. PRECAUCIONES GENERALES

Hepatotoxicidad

Ocurrió hepatotoxicidad inducida por el medicamento con resultados fatales en el 0.1% de los 1722 pacientes tratados con crizotinib a lo largo de estudios clínicos. Se han observado elevaciones concurrentes en ALT y/o AST ≥ 3 x LSN (Límite Superior Normal) y bilirrubina total ≥ 2 x LSN sin elevaciones importantes de fosfatasa alcalina ($2 < x$ LSN) en menos del 1% de los pacientes tratados con crizotinib. Aumentos a grado 3 o 4 de ALT o elevaciones de AST fueron observados en 187 (11%) y 95 (6%) pacientes, respectivamente. Diecisiete (1%) pacientes requirieron discontinuar el tratamiento de manera permanente asociado a una elevación de las transaminasas, lo que señala que estos eventos por lo general fueron manejables mediante modificaciones a la dosis, como se define en la Tabla 6 (sección Dosis y vía de administración). Ocurrieron elevaciones de la transaminasa generalmente dentro de los 2 primeros meses de tratamiento. Las pruebas de función hepática, incluyendo ALT, AST y bilirrubina total deben ser monitoreadas cada dos semanas durante los primeros 2 meses de tratamiento, posteriormente una vez al mes y según se indique clínicamente, y las pruebas deben repetirse con mayor frecuencia para la elevación Grado 2, 3 o 4. Para los pacientes que desarrollan elevaciones de transaminasa, vea la sección Modificación de la Dosis. (ver Sección Dosis y vía de administración).

Enfermedad pulmonar **intersticial** (Neumonitis)

En estudios clínicos, crizotinib ha sido asociado con enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis severa, fatal o capaz de ocasionar la muerte, relacionada con el tratamiento a una frecuencia de 26 (2%) de 1722 pacientes tratados con crizotinib. Estos casos generalmente ocurrieron en los 3 primeros meses después del inicio del tratamiento. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar síntomas pulmonares indicativos de EPI/neumonitis. Otras causas potenciales de EPI/neumonitis deben ser excluidas. Crizotinib debe ser discontinuado permanentemente en pacientes diagnosticados con EPI/neumonitis relacionada con el tratamiento (ver Sección Dosis y vía de administración).

Prolongación del Intervalo QT

Se ha observado prolongación QTc sin arritmia en la lectura de una máquina automatizada. Crizotinib debe ser administrado con precaución a pacientes con historia o predisposición a prolongación de QTc, o que estén tomando medicamentos que prolongan el intervalo QT. Al usar crizotinib en estos pacientes, se debe considerar el monitoreo periódico con electrocardiogramas y electrolitos. Para pacientes que desarrollan prolongación de QTc, lea la sección de Modificación de la Dosis (Secciones Dosis y vía de administración, Farmacocinética y Farmacodinamia).

Bradicardia

Se ha reportado bradicardia en estudios clínicos, y por lo general fue asintomática. El efecto total de crizotinib en la frecuencia cardiaca puede no desarrollarse sino hasta varias semanas después del inicio del tratamiento. Evite en la medida de lo posible el uso de crizotinib en combinación con otros agentes bradicárdicos (por ejemplo, beta-bloqueadores, bloqueadores de los canales de calcio no dihidropiridínicos como verapamilo y diltiazem, clonidina, digoxina), debido al aumento del riesgo de bradicardia sintomática (síncope, mareo, hipotensión). Se recomienda un control mensual de la frecuencia cardiaca y la presión arterial. No se requiere modificación de la dosis en los casos de bradicardia asintomática. En los casos de bradicardia sintomática, se debe mantener el uso de crizotinib y se debe reevaluar el uso de medicación concomitante. Para el manejo de pacientes que desarrollan bradicardia sintomática, (consulte las secciones Dosis y vía de administración y Reacciones secundarias y adversas).

Insuficiencia renal

Cuando los pacientes tienen insuficiencia renal severa que no requiere diálisis peritoneal o hemodiálisis, la dosis de crizotinib debe ser ajustada (ver secciones Dosis y vía de administración y Farmacocinética y Farmacodinamia).

Efectos en la capacidad para conducir y usar maquinaria

No se han realizado estudios sobre el efecto de crizotinib en la habilidad para manejar y usar máquinas. Sin embargo, los pacientes que experimentan trastornos de la visión, mareos, o fatiga mientras toman crizotinib deben tener precaución al manejar u operar maquinaria (ver sección Reacciones secundarias y adversas).

Para la población pediátrica:

- No hay estudios en menores de 18 años, por lo que no se recomienda su administración.
- No se han evaluado otras toxicidades de inquietud potencial en animales jóvenes.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Fertilidad

Con base en hallazgos de seguridad no clínicos, la fertilidad de hombres y mujeres puede verse comprometida con el tratamiento con crizotinib (ver sección Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad).

Embarazo

Crizotinib puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Crizotinib no demostró ser teratogénico en ratas o conejos gestantes. Pesos corporales fetales reducidos fueron considerados como efectos adversos en ratas y conejos con 200 y 60 mg/kg/día, respectivamente (que corresponden aproximadamente la exposición clínica humana con base en el área bajo la curva de concentración plasmática [ABC] en función del tiempo).

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas usando crizotinib. Se debe informar a las mujeres con potencial de embarazo que eviten quedar embarazadas durante su tratamiento con crizotinib. Las mujeres con potencial de embarazo que estén tomando este medicamento, o las parejas masculinas de mujeres con potencial de embarazo que estén tomando este producto deben usar un métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento y por al menos 90 días después de concluir el tratamiento.

Si se usa crizotinib durante el embarazo, o si la paciente o su pareja se embarazan mientras reciben este fármaco, la paciente o su pareja deben ser informados acerca del riesgo potencial para el feto.

Las pacientes mujeres que estén tomando crizotinib durante el embarazo o que se embarazaron mientras están tomando crizotinib deben ser advertidas del riesgo potencial para el feto. Los pacientes hombres que toman crizotinib también deben ser advertidos del riesgo potencial para el feto si su pareja está embarazada o si se embaraza durante el tratamiento.

Lactancia

Se desconoce si crizotinib y sus metabolitos son excretados en la leche humana. Debido a que muchos fármacos son comúnmente excretados en la leche humana, y debido al potencial de reacciones adversas serias en los infantes lactantes por la exposición a crizotinib, se debe tomar la decisión de discontinuar la lactancia o el fármaco, tomando en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a crizotinib en 1669 pacientes con CPCNP ALK-positivo avanzado que participaron en los Estudios 1007 o 1014 de fase 3 con asignación aleatoria o en los Estudios de un solo grupo 1001 o 1005, y en 53 pacientes con CPCNP avanzado con ROS1 positivo que participaron en el Estudio de un grupo 1001, para un total de 1722 pacientes (ver sección Farmacocinética y Farmacodinámica). Estos pacientes recibieron una dosis oral inicial de 250 mg dos veces al día continuamente. En el estudio 1014, la mediana de la duración del tratamiento del estudio fue de 47 semanas para pacientes en el grupo de crizotinib (N= 171); la mediana de la duración del tratamiento fue de 23 semanas para los pacientes que se cruzaron desde el grupo de quimioterapia para recibir el tratamiento con crizotinib (N= 109). En el Estudio 1007, la mediana de la duración del tratamiento en estudio fue de 48 semanas para los pacientes en el grupo de crizotinib (N= 172). Para los pacientes con CPCNP ALK-positivo del Estudio 1001 (N= 154) y 1005 (N= 1063), la mediana de la duración del tratamiento fue de 57 y 45 semanas, respectivamente. Para los pacientes con CPCNP con ROS1 positivo del Estudio 1001 (N= 53) la mediana de la duración del tratamiento fue de 101 semanas.

Las reacciones adversas más serias en 1722 pacientes con CPCNP avanzado ALK-positivo o ROS1 positivo fueron hepatotoxicidad, EPI/neumonitis y la prolongación del intervalo QT (ver sección Precauciones generales). Las reacciones adversas más comunes ($\geq 25\%$) en pacientes con CPCNP ALK-positivo o ROS1 positivo fueron trastornos de la visión, náuseas, diarrea, vómitos, edema, estreñimiento, transaminasas elevadas, fatiga, disminución del apetito, mareos y neuropatía.

En 1722 pacientes con CPCNP ALK positivo o ROS1 positivo tratados con crizotinib, los eventos adversos por cualquier causa asociados con interrupciones o reducciones a la dosis se dieron en 763 (44%) y 259 (15%) pacientes, respectivamente. Los eventos adversos por cualquier causa asociados con la interrupción permanente del tratamiento se dieron en 302 (18%) pacientes.

La Tabla 5 muestra las reacciones adversas al medicamento para crizotinib dentro de cada clasificación por órganos y sistemas (SOC, por sus siglas en inglés) en orden descendiente según la gravedad médica o la importancia clínica.

Tabla 5. Reacciones Adversas al Crizotinib

Tabla de Reacciones Adversas al Medicamento

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción Adversa al Medicamento
Trastornos de la sangre y del sistema y linfático	Neutropenia ^a Leucopenia ^b
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía ^c Mareos ^d Disgeusia
Trastornos oculares	Trastorno de la visión ^e
Trastornos cardíacos	QT prolongado en electrocardiograma Síncope Bradicardia ^f
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Enfermedad pulmonar intersticial ^g
Trastornos gastrointestinales	Esofagitis ^h Vómitos Diarrea Náuseas Estreñimiento Dispepsia
Trastornos hepatobiliares	Falla hepática Transaminasas elevadas ⁱ Incremento de la fosfatasa alcalina en sangre
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción
Trastornos renales y urinarios	Quiste renal ^j Aumento de creatinina en la sangre ^k
Trastornos generales y trastornos del lugar de administración	Edema ^l Fatiga
Pruebas complementarias	Disminución de la testosterona en la sangre ^m Aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre

Los términos de eventos que representan el mismo concepto médico o afección se agruparon e informaron como una única reacción adversa al medicamento en la tabla anterior. Los términos reales informados en los estudios, hasta la fecha de corte de los datos y que contribuyen con la reacción adversa al medicamento relevante, se indican entre paréntesis, como se lista a continuación.

- a. Neutropenia (neutropenia febril, neutropenia, disminución en el conteo de neutrófilos).
- b. Leucopenia (leucopenia, disminución del recuento de glóbulos blancos).
- c. Neuropatía (sensación de ardor, disestesia, hormigueos, trastornos de la marcha, hiperestesia, hipoestesia, hipotonía, disfunción motora, atrofia muscular, debilidad muscular, neuralgia, neuritis, neuropatía periférica, neurotoxicidad, parestesia, neuropatía periférica motora, neuropatía periférica sensorial motora, neuropatía periférica sensorial, parálisis del nervio peroneo, polineuropatía, alteración sensorial, sensación de ardor epitelial).
- d. Mareos (trastornos del equilibrio, mareos, mareo postural, presíncope).
- e. Trastorno de la visión (diplopía, visión con halos, fotofobia, fotopsia, visión borrosa, disminución de la agudeza visual, luminosidad visual, insuficiencia visual, deterioro visual, flotadores vítreos).
- f. Bradicardia (Bradicardia, disminución del ritmo cardíaco, bradicardia sinusal).
- g. Enfermedad pulmonar intersticial (Síndrome de dificultad respiratoria aguda, alveolitis, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis).
- h. Esofagitis (Esofagitis, úlcera esofágica).
- i. Transaminasas elevadas (incremento de alanina aminotransferasa, incremento de aspartato aminotransferasa, incremento de la gama glutamiltransferasa, incremento de la enzima hepática, función hepática anormal, prueba de función hepática anormal, incremento en las transaminasas)
- j. Quiste renal (absceso renal, quiste renal, hemorragia por quiste renal, infección por quiste renal).
- k. Aumento de creatinina en sangre (aumento de creatinina en sangre, disminución de depuración renal de creatinina).
- l. Edema (edema de rostro, edema generalizado, inflamación local, edema localizado, edema, edema periférico, edema periorbital).
- m. Disminución de la testosterona en la sangre (disminución de la testosterona en la sangre, hipogonadismo,

hipogonadismo secundario).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Efectos Visuales

En ensayos clínicos de pacientes con CPCNP avanzado ALK-positivo o ROS1-positivo, los trastornos de la visión de cualquier causa con mayor frecuencia fueron deterioro visual, fotsia, visión borrosa, y flotadores vítreos, fueron experimentados por 1084 (63%) de 1722 pacientes tratados con crizotinib. De los 1084 pacientes que experimentaron trastornos visuales, 95% de estos pacientes tuvieron eventos que fueron leves en términos de severidad. Una evaluación oftalmológica debe ser considerada si el trastorno de la visión persiste o empeora en términos de severidad. Siete (0.4%) pacientes interrumpieron temporalmente el tratamiento y 2 (0.1%) pacientes tuvieron una reducción de la dosis asociada con el trastorno de la visión. No hubo interrupciones permanentes del tratamiento asociadas con trastornos visuales para ninguno de los 1722 pacientes tratados con crizotinib.

Según el Cuestionario de Evaluación de Síntomas Visuales (VSAQ-ALK), los pacientes tratados con crizotinib en los Estudios 1007 y 1014 informaron una mayor incidencia de alteraciones visuales en comparación con pacientes tratados con quimioterapia. La aparición de un trastorno visual en general se dio durante la primera semana de la administración del medicamento. La mayoría de los pacientes en los grupos de crizotinib (>50%), en los Estudios 1007 y 1014, informaron alteraciones visuales, que se produjeron con una frecuencia de 4 a 7 días cada semana, duraron hasta 1 minuto y tuvieron un efecto leve o nulo (puntajes 0 a 3 de un puntaje máximo de 10) sobre actividades diarias, como se advirtió por el cuestionario VSAQ-ALK.

Efectos Gastrointestinales

Náusea (57%), diarrea (54%), vómito (51%), y estreñimiento (43%) fueron los eventos gastrointestinales por cualquier causa reportados más comúnmente. La mayoría de los eventos fueron de una severidad leve a moderada. La mediana de tiempo hasta la aparición de las náuseas y los vómitos fueron 3 días y su frecuencia disminuyó luego de 3 semanas de tratamiento. La atención de soporte para eventos gastrointestinales debe incluir el consumo de medicamentos estándar antieméticos. En los ensayos clínicos, los medicamentos antieméticos más comúnmente utilizados fueron ondansetrón y proclorperazina. La mediana del tiempo para la aparición de diarrea y estreñimiento fue de 13 y 17 días, respectivamente. La atención de soporte para la diarrea y la constipación debe incluir el consumo de medicamentos estándar antidiarreicos y laxantes, respectivamente.

Efectos en el Sistema Nervioso

La neuropatía de cualquier causa, según se definió en la Tabla 5, fue experimentada por 435 (25%) de 1722 pacientes tratados con crizotinib, y fue principalmente Grado 1 o 2 en severidad. También se reportaron muy comúnmente mareo y disgeusia pero fueron principalmente de Grado 1 en severidad.

Bradicardia

En ensayos clínicos de pacientes con CPCNP avanzado ALK positivo o ROS1 positivo, bradicardia por cualquier causa la experimentaron 219 (13%) de 1722 pacientes tratados con crizotinib. La mayoría de los eventos fueron leves en severidad. Un total de 259 (16%) de 1666 pacientes con al menos 1 evaluación de signos vitales posterior al inicio tuvieron una frecuencia de pulso <50 lpm. El uso de medicamentos concomitantes asociados con bradicardia debe ser evaluado cuidadosamente. Los pacientes que desarrollan bradicardia sintomática deben tratarse como se recomienda en las secciones Dosis y vía de administración y Precauciones generales.

Quiste renal

Los quistes renales complejos de cualquier causa fueron experimentados por 52 (3%) de 1722 pacientes tratados con crizotinib. No hubo informes de análisis de orina o disfunción renal anormales que fueran clínicamente relevantes en estos casos, aunque la invasión de los quistes locales más allá del riñón se observó en algunos pacientes. Debe considerarse el monitoreo periódico con imágenes y análisis de orina en los pacientes que desarrollan quistes renales.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Crizotinib es un sustrato de CYP3A4/5 y también un inhibidor moderado de CYP3A. Estudios *in vitro* en microsomas de hígado humano demostraron que crizotinib es un inhibidor dependiente del tiempo de CYP3A.

Agentes que pueden aumentar las concentraciones de crizotinib en el plasma

La coadministración de crizotinib con inhibidores potentes de CYP3A puede aumentar las concentraciones de crizotinib en el plasma (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia). El uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A, incluyendo sin limitación atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina, y voriconazol, debe evitarse. La toronja o el jugo de toronja también pueden aumentar las concentraciones de crizotinib en el plasma y deben ser evitados. Evitar la administración concomitante con jugo de toronja.

Agentes que pueden disminuir las concentraciones de crizotinib en el plasma

La coadministración de crizotinib con inductores potentes de CYP3A puede disminuir las concentraciones de crizotinib en el plasma (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia). El uso concomitante de inductores potentes de CYP3A, incluyendo sin limitación carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampicina, y Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), debe evitarse.

Agentes cuyas concentraciones en el plasma pueden ser alteradas con crizotinib

Crizotinib ha sido identificado como un inhibidor de CYP3A tanto *in vitro* como *in vivo* (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia). Se debe tener precaución al administrar crizotinib en combinación con fármacos que son principalmente metabolizadas por CYP3A, particularmente los sustratos de CYP3A con índices terapéuticos estrechos, incluyendo pero sin limitarse a alfentanilo, ciclosporina, fentanilo, quinidina, sirolimus, y tacrolimus.

Debe evitarse la coadministración de crizotinib con sustratos de CYP3A con índices terapéuticos estrechos ya que está asociada con arritmias críticas para la vida incluyendo sin limitación dihidroergotamina, ergotamina, y pimozida.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Anormalidades Hematológicas de Laboratorio

En estudios clínicos de crizotinib en pacientes con CPCNP avanzado ALK positivo o ROS1 positivo, se observaron disminuciones en los leucocitos y los neutrófilos con cambios a Grado 3 o 4 en 64 (4%) y 226 (13%) pacientes, respectivamente. Las biometrías hemáticas completas, incluyendo biometrías con diferenciales de glóbulos blancos deben ser monitoreados según se requiera clínicamente con pruebas repetidas con mayor frecuencia si se observan anomalías Grado 3 o 4, o si ocurre fiebre o infección. Para pacientes que desarrollan anomalías hematológicas de laboratorio, vea la sección Modificación de la Dosis (ver sección Dosis y vía de administración).

Anormalidades hepáticas de laboratorio.

En estudios clínicos de crizotinib en pacientes con CPCNP avanzado ALK positivo o ROS1 positivo, se observaron cambios a ALT, AST y fosfatasa alcalina de Grado 3 o 4 en 187 (11%), 95 (6%) y 33 (2%) pacientes, respectivamente. Los pacientes deben monitorearse para controlar la hepatotoxicidad y deben tratarse según las recomendaciones de la sección Precauciones generales.

Anormalidades renales de laboratorio

En estudios clínicos de crizotinib en pacientes con CPCNP avanzado ALK positivo, la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) disminuyó, de una mediana basal de 96.42 mL/min/1.73 m² (n= 1681) a una mediana de 80.23 mL/min/1.73 m² a las 2 semanas de tratamiento (n= 1499). La mediana de eGFR pareció ser relativamente estable desde las 12 semanas de tratamiento (78.06 mL/min/1.73 m², n= 1338) hasta las 104 semanas de tratamiento (75.45 mL/min/1.73 m², n= 315), y aumentó a 83.02 mL/min/1.73 m² a los 28 días después de la última dosis de crizotinib (n= 123).

Se observaron cambios a eGFR de Grado 4 (15 a <30 mL/min/1.73 m²) o a eGFR de Grado 5 (<15 mL/min/1.73 m²) en 3% y <1% de los pacientes, respectivamente.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD.

Genotoxicidad:

Crizotinib no fue mutagénico *in vitro* en la prueba bacteriana de mutación reversa (Ames). Crizotinib fue aneugénico en una prueba *in vitro* de micronúcleos de células de Ovario de Hámster Chino y en una prueba *in vitro* de aberración de cromosoma de linfocito humano. Se observaron pequeños incrementos en las aberraciones de la estructura cromosomal a concentraciones citotóxicas en linfocitos humanos. Se observaron incrementos en los micronúcleos en la médula ósea de rata *in vivo*, sólo a dosis que exceden significativamente las esperadas para la exposición humana. Los incrementos en los micronúcleos fueron observados en ratas a 250 mg/kg/kg/día (aproximadamente 4 veces el ABC a la dosis humana recomendada).

Carcinogenicidad:

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con crizotinib.

Fertilidad:

No se han realizado estudios específicos con crizotinib en animales para evaluar el efecto en la fertilidad; sin embargo, se considera que crizotinib tiene el potencial de alterar la función reproductiva y la fertilidad en humanos con base en los hallazgos en estudios de toxicidad con dosis repetidas en ratas. Los hallazgos observados en el tracto reproductivo masculino incluyeron degeneración de espermatocito paquitenio testicular en ratas que recibieron ≥ 50 mg/kg/día por 28 días (aproximadamente la exposición clínica humana con base en el ABC). Los hallazgos observados en el tracto reproductor femenino incluyeron necrosis de una sola célula de folículos ováricos de una rata que recibió 500 mg/kg/día por 3 días.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Prueba ALK y ROS1

La detección de CPCNP ALK-positivo o ROS1 positivo es necesaria para la selección de pacientes para el tratamiento con crizotinib debido a que son los únicos pacientes en los que se ha demostrado un beneficio.

La evaluación de CPCNP ALK-positivo o ROS1 positivo debe ser realizada por laboratorios con eficacia demostrada en la tecnología específica utilizada. La realización incorrecta del análisis puede producir resultados no confiables en la prueba. La detección de ALK se realizó por medio de FISH en los estudios clínicos.

Dosis Recomendada

El esquema de dosis recomendado de crizotinib es 250 mg tomados oralmente dos veces al día de manera continua. Continúe el tratamiento en tanto el paciente se beneficie clínicamente de la terapia. Crizotinib puede tomarse con o sin alimento (Ver sección Farmacocinética y farmacodinamia). Las cápsulas deben tragarse enteras. Si se omite una dosis de crizotinib, deberá tomarse tan pronto como el paciente lo recuerde excepto cuando falten menos de 6 horas hasta la siguiente dosis, en cuyo caso el paciente no deberá tomar la dosis omitida. Los pacientes no deben tomar dos dosis al mismo tiempo para compensar una dosis omitida.

Modificación de la Dosis

Puede requerirse la interrupción de la administración y/o la disminución de la dosis con base en la seguridad y tolerabilidad de la persona. Si es necesario reducir la dosis, en pacientes tratados con crizotinib 250 mg por vía oral dos veces al día, la dosis de crizotinib debe reducirse como se indica a continuación.

- Primera reducción de dosis: XALKORI 200 mg administrados por vía oral dos veces al día
- Segunda reducción de dosis: XALKORI 250 mg administrados por vía oral una vez al día
- Se debe interrumpir permanentemente si no se tolera XALKORI 250 mg administrados por vía oral una vez al día

Los lineamientos para la disminución de la dosis en términos de toxicidad hematológica y no-hematológica aparecen en la Tabla 6 y la Tabla 7. Utilice de manera acorde a las recomendaciones de las Tablas 6 y 7 en el caso de que los pacientes tratados con una dosis de crizotinib inferior a 250 mg dos veces al día.

Tabla 6. Modificación de la Dosis de Crizotinib – Toxicidades Hematológicas^a

Grado de Toxicidad (CTCAE) ^b	Dosificación de Crizotinib
Grado 3	Suspenda hasta recuperación a un Grado ≤ 2 , luego reanude con el mismo régimen de dosis.
Grado 4	Suspenda hasta recuperación a un Grado ≤ 2 , luego reanude en la dosis inferior siguiente ^{c,d}

^a Excepto linfopenia (a menos que se encuentre asociada con eventos clínicos, p. ej. infecciones oportunistas).

^b **Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos** (CTCAE, por sus siglas en inglés) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI, por sus siglas en inglés).

^c En caso de recurrencia, suspenda hasta recuperación a un Grado ≤ 2 , luego reanude con una dosis de 250 mg, una vez al día. Suspenda de forma permanente en caso de recurrencia adicional Grado 4.

^d A los pacientes tratados con 250 mg una vez al día, o a quienes se haya reducido la dosis a 250 mg una vez al día, interrumpa el tratamiento durante la evaluación.

Tabla 7. Modificación de la Dosis de Crizotinib – Toxicidades No-Hematológicas

Grado de Toxicidad (CTCAE ^a)	Administración de Crizotinib
Elevación de Alanina aminotransferasa (ALT) o de aspartato aminotransferasa (AST) Grado 3 o 4 con elevación de bilirrubina total Grado ≤ 1	Suspenda hasta que el Grado ≤ 1 o inicial se restablezca, luego reinicie en la dosis inferior siguiente ^{b,c}

Elevación de ALT o de AST Grado 2, 3 o 4 con elevación concurrente de bilirrubina total Grado 2, 3 o 4 (en ausencia de colestasis o hemólisis)	Descontinúe permanentemente
Cualquier Grado de enfermedad pulmonar intersticial/ neumonitis ^d	Descontinúe permanentemente
Prolongación QTc Grado 3	Suspenda hasta que el Grado ≤ 1 se restablezca, luego reinicie en la dosis inferior siguiente ^{b,c}
Prolongación QTc Grado 4	Descontinúe permanentemente
Bradycardia Grado 2, 3 ^e (Sintomática, puede ser grave y médicamente importante, requiere intervención médica)	<p>Suspenda hasta que se restablezca el Grado ≤ 1, o el 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 e interrumpe el medicamento concomitante asociado, o se ajusta su dosis, reanude en una dosis previa tras el restablecimiento del Grado ≤ 1 o del ritmo cardíaco de 60 lpm o superior</p> <p>Si no se identifica el medicamento concomitante asociado, o si no se interrumpe o no se modifica la dosis de los medicamentos concomitantes asociados, reanude en una dosis reducida^c tras el restablecimiento del Grado ≤ 1 o del ritmo cardíaco de 60 lpm o superior</p>
Bradycardia Grado 4 ^{e,f} (consecuencias que ponen en riesgo la vida, requiere intervención médica)	<p>Interrumpa permanentemente si no se identifica el medicamento concomitante asociado.</p> <p>Si se identifica e interrumpe el medicamento concomitante asociado, o se ajusta su dosis, reanude en 250 mg una vez por día tras el restablecimiento del Grado ≤ 1 o del ritmo cardíaco de 60 lpm o superior, con monitoreo frecuente</p>

^aNCI Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos

^bEn caso de recurrencia, descontinúe hasta que el Grado ≤ 1 se restablezca, luego reinicie a 250 mg, una vez al día. Descontinúe permanentemente en caso de recurrencia posterior Grado ≥ 3 .

^cA los pacientes tratados con 250 mg una vez al día, o a quienes se haya reducido la dosis a 250 mg una vez al día, interrumpa el tratamiento durante la evaluación.

^dNo atribuible a la progresión del CPCNP, otras enfermedades pulmonares, infección o efecto de la radiación.

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

^fInterrumpa permanentemente por recurrencia.

Deterioro hepático: Crizotinib se metaboliza de forma extensa en el hígado. El tratamiento con crizotinib debe ser administrado con precaución en pacientes con deterioro hepático (ver Tabla 7 y Secciones Precauciones Generales y Propiedades farmacocinéticas).

Se realizó un estudio clínico en pacientes con cáncer avanzado y con distintos grados de deterioro hepático, según la clasificación del Instituto Nacional del Cáncer (NCI, por sus siglas en inglés), que recibieron múltiples dosis de crizotinib para evaluar el efecto del deterioro hepático sobre la farmacocinética y la seguridad de crizotinib. No se recomienda un ajuste de dosis inicial para los pacientes con deterioro hepático leve (ya sea AST >Límite Superior Normal [LSN] y bilirrubina total \leq LSN o cualquier AST y bilirrubina total >LSN pero $\leq 1.5 \times$ LSN), ya que la exposición sistémica a

crizotinib fue comparable con aquella de los pacientes con función hepática normal que recibieron la misma dosis de crizotinib de 250 mg dos veces al día. Se recomienda que la dosis inicial de crizotinib para pacientes con deterioro hepático moderado (cualquier AST y bilirrubina total $>1.5 \times$ LSN y $\leq 3 \times$ LSN) sea de 200 mg dos veces al día, ya que la exposición sistémica a crizotinib aumentó en comparación a la de los pacientes con función hepática normal que recibieron la misma dosis de 200 mg dos veces al día, pero fue comparable con aquella de los pacientes con función hepática normal que recibieron 250 mg dos veces al día. Se recomienda que la dosis inicial de crizotinib para pacientes con deterioro hepático severo (cualquier AST y bilirrubina total $>3 \times$ LSN) sea de 250 mg una vez al día, ya que no se han estudiado las dosis de crizotinib mayores a 250 mg una vez al día en pacientes con deterioro hepático severo, y pueden resultar en aumentos de la exposición sistémica a niveles supra terapéuticos de crizotinib.

Deterioro renal: No se necesita ajuste de dosis inicial para los pacientes con deterioro renal leve ($60 \leq$ depuración de creatinina [CL_{cr}] <90 mL/min) o moderado ($30 \leq CL_{cr} <60$ mL/min), ya que los análisis de farmacocinética poblacional no indicaron cambios significativos a nivel clínico en la exposición a crizotinib en estado estable en estos pacientes. Las concentraciones plasmáticas de crizotinib pueden aumentar en pacientes con deterioro renal severo ($CL_{cr} <30$ mL/min). Se debe ajustar las dosis de crizotinib a 250 mg administrado de forma oral una vez al día en los pacientes con deterioro renal severo que no requieran diálisis peritoneal o hemodiálisis. La dosis se puede aumentar a 200 mg dos veces al día según la seguridad y tolerabilidad individual después de al menos 4 semanas de tratamiento (ver secciones Precauciones Generales y Propiedades farmacocinéticas).

Pacientes pediátricos: la seguridad y eficacia de crizotinib en pacientes pediátricos no ha sido establecida.

Pacientes de edad avanzada: No es necesario ajustar la dosis inicial (ver la sección Farmacocinética y Farmacodinámica)

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

El tratamiento de la sobredosis con crizotinib debe consistir en medidas generales de soporte. No existe un antídoto para crizotinib.

15. PRESENTACIONES

Frasco con 60 cápsulas de 200 mg.
Frasco con 60 cápsulas de 250 mg.
Caja con 60 cápsulas de 200 mg.
Caja con 60 cápsulas de 250 mg.

16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

Consérvese a no más de 30°C y en un lugar seco.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica.
No se deje al alcance de los niños.
No se use en el embarazo y lactancia.
Literatura exclusiva para médicos.
Este medicamento debe de ser prescrito por Médicos especialistas en oncología y con experiencia en quimioterapia antineoplásica.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer, S.A. de C.V.
Km. 63 Carretera México Toluca
Zona Industrial, C.P. 50140
Toluca, México, México.

Clave de IPP:
Fecha de aprobación:

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
Elaboró:	Ariadna Herrera
Fecha de elaboración:	25/JUL/22
PCO que revisó:	Victor Cesar Moreno
Fecha de revisión:	2-Ago-22
Médico que revisó y aprobó:	Jose Francisco Olguin
Fecha de Aprobación:	28-Jul-22
Referencia:	CDSv27.0 (2Jun22)
Motivo y descripción del cambio:	Modificaciones en las secciones: 8. Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia. 9. Reacciones secundarias y adversas

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Xalkori®
Crizotinib
Cápsulas
200 mg y 250 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Xalkori®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Crizotinib

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Cápsulas

Cada cápsula contiene:

<i>Crizotinib</i>	200 mg	250 mg
Excipiente cbp	1 cápsula	1 cápsula

DESCRIPCIÓN

Crizotinib es un polvo blanco a amarillo pálido con un pKa de 9.4 (catión piperidinium) y 5.6 (catión piridinium).

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Crizotinib está indicado para el tratamiento de cáncer avanzado de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) con cinasa del linfoma anaplásico (ALK) positiva.

Crizotinib está indicado para el tratamiento de CPCNP avanzado con ROS1 positivo.

5. CONTRAINDICACIONES

El uso de crizotinib está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a crizotinib o a cualquiera de los excipientes, durante el embarazo, lactancia.

6. PRECAUCIONES GENERALES

Hepatotoxicidad

Ocurrió hepatotoxicidad inducida por el medicamento con resultados fatales en el 0.1% de los 1722 pacientes tratados con crizotinib a lo largo de estudios clínicos. Se han observado elevaciones concurrentes en ALT y/o AST ≥ 3 x LSN (Límite Superior Normal) y bilirrubina total ≥ 2 x LSN sin elevaciones importantes de fosfatasa alcalina ($2 < x$ LSN) en menos del 1% de los pacientes tratados con crizotinib. Aumentos a grado 3 o 4 de ALT o elevaciones de AST fueron observados en 187 (11%) y 95 (6%) pacientes, respectivamente. Diecisiete (1%) pacientes requirieron discontinuar el tratamiento de manera permanente asociado a una elevación de las transaminasas, lo que señala que estos eventos por lo general fueron manejables mediante modificaciones a la dosis, como se define en la Tabla 6 (sección Dosis y vía de administración). Ocurrieron elevaciones de la transaminasa

generalmente dentro de los 2 primeros meses de tratamiento. Las pruebas de función hepática, incluyendo ALT, AST y bilirrubina total deben ser monitoreadas cada dos semanas durante los primeros 2 meses de tratamiento, posteriormente una vez al mes y según se indique clínicamente, y las pruebas deben repetirse con mayor frecuencia para la elevación Grado 2, 3 o 4. Para los pacientes que desarrollan elevaciones de transaminasa, vea la sección Modificación de la Dosis. (ver Sección Dosis y vía de administración).

Enfermedad pulmonar intersticial (Neumonitis)

En estudios clínicos, crizotinib ha sido asociado con enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis severa, fatal o capaz de ocasionar la muerte, relacionada con el tratamiento a una frecuencia de 26 (2%) de 1722 pacientes tratados con crizotinib. Estos casos generalmente ocurrieron en los 3 primeros meses después del inicio del tratamiento. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar síntomas pulmonares indicativos de EPI/neumonitis. Otras causas potenciales de EPI/neumonitis deben ser excluidas. Crizotinib debe ser discontinuado permanentemente en pacientes diagnosticados con EPI/neumonitis relacionada con el tratamiento (ver Sección Dosis y vía de administración).

Prolongación del Intervalo QT

Se ha observado prolongación QTc sin arritmia en la lectura de una máquina automatizada. Crizotinib debe ser administrado con precaución a pacientes con historia o predisposición a prolongación de QTc, o que estén tomando medicamentos que prolongan el intervalo QT. Al usar crizotinib en estos pacientes, se debe considerar el monitoreo periódico con electrocardiogramas y electrolitos. Para pacientes que desarrollan prolongación de QTc, lea la sección de Modificación de la Dosis (Secciones Dosis y vía de administración, Farmacocinética y Farmacodinamia).

Bradicardia

Se ha reportado bradicardia en estudios clínicos, y por lo general fue asintomática. El efecto total de crizotinib en la frecuencia cardíaca puede no desarrollarse sino hasta varias semanas después del inicio del tratamiento. Evite en la medida de lo posible el uso de crizotinib en combinación con otros agentes bradicárdicos (por ejemplo, beta-bloqueadores, bloqueadores de los canales de calcio no dihidropiridínicos como verapamilo y diltiazem, clonidina, digoxina), debido al aumento del riesgo de bradicardia sintomática (síncope, mareo, hipotensión). Se recomienda un control mensual de la frecuencia cardíaca y la presión arterial. No se requiere modificación de la dosis en los casos de bradicardia asintomática. En los casos de bradicardia sintomática, se debe mantener el uso de crizotinib y se debe reevaluar el uso de medicación concomitante. Para el manejo de pacientes que desarrollan bradicardia sintomática, (consulte las secciones Dosis y vía de administración y Reacciones secundarias y adversas).

Insuficiencia renal

Cuando los pacientes tienen insuficiencia renal severa que no requiere diálisis peritoneal o hemodiálisis, la dosis de crizotinib debe ser ajustada (ver secciones Dosis y vía de administración y Farmacocinética y Farmacodinamia).

Efectos en la capacidad para conducir y usar maquinaria

No se han realizado estudios sobre el efecto de crizotinib en la habilidad para manejar y usar máquinas. Sin embargo, los pacientes que experimentan trastornos de la visión, mareos, o fatiga mientras toman crizotinib deben tener precaución al manejar u operar maquinaria (ver sección Reacciones secundarias y adversas).

Para la población pediátrica:

- No hay estudios en menores de 18 años, por lo que no se recomienda su administración.

- No se han evaluado otras toxicidades de inquietud potencial en animales jóvenes.

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Fertilidad

Con base en hallazgos de seguridad no clínicos, la fertilidad de hombres y mujeres puede verse comprometida con el tratamiento con crizotinib (ver sección Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad).

Embarazo

Crizotinib puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Crizotinib no demostró ser teratogénico en ratas o conejos gestantes. Pesos corporales fetales reducidos fueron considerados como efectos adversos en ratas y conejos con 200 y 60 mg/kg/día, respectivamente (que corresponden aproximadamente la exposición clínica humana con base en el área bajo la curva de concentración plasmática [ABC] en función del tiempo).

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas usando crizotinib. Se debe informar a las mujeres con potencial de embarazo que eviten quedar embarazadas durante su tratamiento con crizotinib. Las mujeres con potencial de embarazo que estén tomando este medicamento, o las parejas masculinas de mujeres con potencial de embarazo que estén tomando este producto deben usar un métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento y por al menos 90 días después de concluir el tratamiento.

Si se usa crizotinib durante el embarazo, o si la paciente o su pareja se embarazan mientras reciben este fármaco, la paciente o su pareja deben ser informados acerca del riesgo potencial para el feto.

Las pacientes mujeres que estén tomando crizotinib durante el embarazo o que se embarazaron mientras están tomando crizotinib deben ser advertidas del riesgo potencial para el feto. Los pacientes hombres que toman crizotinib también deben ser advertidos del riesgo potencial para el feto si su pareja está embarazada o si se embaraza durante el tratamiento.

Lactancia

Se desconoce si crizotinib y sus metabolitos son excretados en la leche humana. Debido a que muchos fármacos son comúnmente excretados en la leche humana, y debido al potencial de reacciones adversas serias en los infantes lactantes por la exposición a crizotinib, se debe tomar la decisión de discontinuar la lactancia o el fármaco, tomando en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a crizotinib en 1669 pacientes con CPCNP ALK-positivo avanzado que participaron en los Estudios 1007 o 1014 de fase 3 con asignación aleatoria o en los Estudios de un solo grupo 1001 o 1005, y en 53 pacientes con CPCNP avanzado con ROS1 positivo que participaron en el Estudio de un grupo 1001, para un total de 1722 pacientes (ver sección Farmacocinética y Farmacodinámica). Estos pacientes recibieron una dosis oral inicial de 250 mg dos veces al día continuamente. En el estudio 1014, la mediana de la duración del tratamiento del estudio fue de 47 semanas para pacientes en el grupo de crizotinib (N= 171); la mediana de la duración del tratamiento fue de 23 semanas para los pacientes que se cruzaron desde el grupo de quimioterapia para recibir el tratamiento con crizotinib (N= 109). En el Estudio 1007, la mediana de la duración del tratamiento en estudio fue de 48 semanas para los pacientes en el grupo de crizotinib (N= 172). Para los pacientes con CPCNP ALK-positivo del Estudio 1001 (N= 154) y 1005 (N= 1063), la mediana de la duración del

tratamiento fue de 57 y 45 semanas, respectivamente. Para los pacientes con CPCNP con ROS1 positivo del Estudio 1001 (N= 53) la mediana de la duración del tratamiento fue de 101 semanas.

Las reacciones adversas más serias en 1722 pacientes con CPCNP avanzado ALK-positivo o ROS1 positivo fueron hepatotoxicidad, EPI/neumonitis y la prolongación del intervalo QT (ver sección Precauciones generales). Las reacciones adversas más comunes ($\geq 25\%$) en pacientes con CPCNP ALK-positivo o ROS1 positivo fueron trastornos de la visión, náuseas, diarrea, vómitos, edema, estreñimiento, transaminasas elevadas, fatiga, disminución del apetito, mareos y neuropatía.

En 1722 pacientes con CPCNP ALK positivo o ROS1 positivo tratados con crizotinib, los eventos adversos por cualquier causa asociados con interrupciones o reducciones a la dosis se dieron en 763 (44%) y 259 (15%) pacientes, respectivamente. Los eventos adversos por cualquier causa asociados con la interrupción permanente del tratamiento se dieron en 302 (18%) pacientes.

La Tabla 5 muestra las reacciones adversas al medicamento para crizotinib dentro de cada clasificación por órganos y sistemas (SOC, por sus siglas en inglés) en orden descendiente según la gravedad médica o la importancia clínica.

Tabla 5. Reacciones Adversas al Crizotinib

Tabla de Reacciones Adversas al Medicamento	
Clasificación por órganos y sistemas	Reacción Adversa al Medicamento
Trastornos de la sangre y del sistema y linfático	Neutropenia ^a Leucopenia ^b
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía ^c Mareos ^d Disgeusia
Trastornos oculares	Trastorno de la visión ^e
Trastornos cardíacos	QT prolongado en electrocardiograma Síncope Bradicardia ^f
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Enfermedad pulmonar intersticial ^g
Trastornos gastrointestinales	Esofagitis ^h Vómitos Diarrea Náuseas Estreñimiento Dispepsia
Trastornos hepatobiliares	Falla hepática Transaminasas elevadas ⁱ Incremento de la fosfatasa alcalina en sangre
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción
Trastornos renales y urinarios	Quiste renal ^j Aumento de creatinina en la sangre ^k
Trastornos generales y trastornos del lugar de administración	Edema ^l Fatiga
Pruebas complementarias	Disminución de la testosterona en la sangre ^m Aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre

Los términos de eventos que representan el mismo concepto médico o afección se agruparon e informaron como una única reacción adversa al medicamento en la tabla anterior. Los términos reales informados en los estudios, hasta la fecha de corte de los datos y que contribuyen con la reacción adversa al medicamento relevante, se indican entre paréntesis, como se lista a continuación.

a. Neutropenia (neutropenia febril, neutropenia, disminución en el conteo de neutrófilos).

-
- b. Leucopenia (leucopenia, disminución del recuento de glóbulos blancos).
 - c. Neuropatía (sensación de ardor, disestesia, hormigueos, trastornos de la marcha, hiperestesia, hipoestesia, hipotonía, disfunción motora, atrofia muscular, debilidad muscular, neuralgia, neuritis, neuropatía periférica, neurotoxicidad, parestesia, neuropatía periférica motora, neuropatía periférica sensorial motora, neuropatía periférica sensorial, parálisis del nervio peroneo, polineuropatía, alteración sensorial, sensación de ardor epitelial).
 - d. Mareos (trastornos del equilibrio, mareos, mareo postural, presíncope).
 - e. Trastorno de la visión (diplopía, visión con halos, fotofobia, fotopsia, visión borrosa, disminución de la agudeza visual, luminosidad visual, insuficiencia visual, deterioro visual, flotadores vítreos).
 - f. Bradicardia (Bradicardia, disminución del ritmo cardíaco, bradicardia sinusal).
 - g. Enfermedad pulmonar intersticial (Síndrome de dificultad respiratoria aguda, alveolitis, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis).
 - h. Esofagitis (Esofagitis, úlcera esofágica).
 - i. Transaminasas elevadas (incremento de alanina aminotransferasa, incremento de aspartato aminotransferasa, incremento de la gama glutamiltransferasa, incremento de la enzima hepática, función hepática anormal, prueba de función hepática anormal, incremento en las transaminasas)
 - j. Quiste renal (absceso renal, quiste renal, hemorragia por quiste renal, infección por quiste renal).
 - k. Aumento de creatinina en sangre (aumento de creatinina en sangre, disminución de depuración renal de creatinina).
 - l. Edema (edema de rostro, edema generalizado, inflamación local, edema localizado, edema, edema periférico, edema periorbital).
 - m. Disminución de la testosterona en la sangre (disminución de la testosterona en la sangre, hipogonadismo, hipogonadismo secundario).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Efectos Visuales

En ensayos clínicos de pacientes con CPCNP avanzado ALK-positivo o ROS1-positivo, los trastornos de la visión de cualquier causa con mayor frecuencia fueron deterioro visual, fotopsia, visión borrosa, y flotadores vítreos, fueron experimentados por 1084 (63%) de 1722 pacientes tratados con crizotinib. De los 1084 pacientes que experimentaron trastornos visuales, 95% de estos pacientes tuvieron eventos que fueron leves en términos de severidad. Una evaluación oftalmológica debe ser considerada si el trastorno de la visión persiste o empeora en términos de severidad. Siete (0.4%) pacientes interrumpieron temporalmente el tratamiento y 2 (0.1%) pacientes tuvieron una reducción de la dosis asociada con el trastorno de la visión. No hubo interrupciones permanentes del tratamiento asociadas con trastornos visuales para ninguno de los 1722 pacientes tratados con crizotinib.

Según el Cuestionario de Evaluación de Síntomas Visuales (VSAQ-ALK), los pacientes tratados con crizotinib en los Estudios 1007 y 1014 informaron una mayor incidencia de alteraciones visuales en comparación con pacientes tratados con quimioterapia. La aparición de un trastorno visual en general se dio durante la primera semana de la administración del medicamento. La mayoría de los pacientes en los grupos de crizotinib (>50%), en los Estudios 1007 y 1014, informaron alteraciones visuales, que se produjeron con una frecuencia de 4 a 7 días cada semana, duraron hasta 1 minuto y tuvieron un efecto leve o nulo (puntajes 0 a 3 de un puntaje máximo de 10) sobre actividades diarias, como se advirtió por el cuestionario VSAQ-ALK.

Efectos Gastrointestinales

Náusea (57%), diarrea (54%), vómito (51%), y estreñimiento (43%) fueron los eventos gastrointestinales por cualquier causa reportados más comúnmente. La mayoría de los eventos fueron de una severidad leve a moderada. La mediana de tiempo hasta la aparición de las náuseas y los vómitos fueron 3 días y su frecuencia disminuyó luego de 3 semanas de tratamiento. La atención de soporte para eventos gastrointestinales debe incluir el consumo de medicamentos estándar antieméticos. En los ensayos clínicos, los medicamentos antieméticos más comúnmente utilizados fueron ondansetrón y proclorperazina. La mediana del tiempo para la aparición de diarrea y estreñimiento fue de 13 y 17 días, respectivamente. La atención de soporte para la diarrea y la

constipación debe incluir el consumo de medicamentos estándar antidiarreicos y laxantes, respectivamente.

Efectos en el Sistema Nervioso

La neuropatía de cualquier causa, según se definió en la Tabla 5, fue experimentada por 435 (25%) de 1722 pacientes tratados con crizotinib, y fue principalmente Grado 1 o 2 en severidad. También se reportaron muy comúnmente mareo y disgeusia pero fueron principalmente de Grado 1 en severidad.

Bradicardia

En ensayos clínicos de pacientes con CPCNP avanzado ALK positivo o ROS1 positivo, bradicardia por cualquier causa la experimentaron 219 (13%) de 1722 pacientes tratados con crizotinib. La mayoría de los eventos fueron leves en severidad. Un total de 259 (16%) de 1666 pacientes con al menos 1 evaluación de signos vitales posterior al inicio tuvieron una frecuencia de pulso <50 lpm. El uso de medicamentos concomitantes asociados con bradicardia debe ser evaluado cuidadosamente. Los pacientes que desarrollan bradicardia sintomática deben tratarse como se recomienda en las secciones Dosis y vía de administración y Precauciones generales.

Quiste renal

Los quistes renales complejos de cualquier causa fueron experimentados por 52 (3%) de 1722 pacientes tratados con crizotinib. No hubo informes de análisis de orina o disfunción renal anormales que fueran clínicamente relevantes en estos casos, aunque la invasión de los quistes locales más allá del riñón se observó en algunos pacientes. Debe considerarse el monitoreo periódico con imágenes y análisis de orina en los pacientes que desarrollan quistes renales.

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Crizotinib es un sustrato de CYP3A4/5 y también un inhibidor moderado de CYP3A. Estudios *in vitro* en microsomas de hígado humano demostraron que crizotinib es un inhibidor dependiente del tiempo de CYP3A.

Agentes que pueden aumentar las concentraciones de crizotinib en el plasma

La coadministración de crizotinib con inhibidores potentes de CYP3A puede aumentar las concentraciones de crizotinib en el plasma (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia). El uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A, incluyendo sin limitación atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina, y voriconazol, debe evitarse. La toronja o el jugo de toronja también pueden aumentar las concentraciones de crizotinib en el plasma y deben ser evitados.

Evitar la administración concomitante con jugo de toronja.

Agentes que pueden disminuir las concentraciones de crizotinib en el plasma

La coadministración de crizotinib con inductores potentes de CYP3A puede disminuir las concentraciones de crizotinib en el plasma (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia). El uso concomitante de inductores potentes de CYP3A, incluyendo sin limitación carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampicina, y Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), debe evitarse.

Agentes cuyas concentraciones en el plasma pueden ser alteradas con crizotinib

Crizotinib ha sido identificado como un inhibidor de CYP3A tanto *in vitro* como *in vivo* (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia). Se debe tener precaución al administrar crizotinib en combinación con fármacos que son principalmente metabolizadas por CYP3A, particularmente los sustratos de CYP3A con índices terapéuticos estrechos, incluyendo pero sin limitarse a alfentanilo, ciclosporina,

fentanilo, quinidina, sirolimus, y tacrolimus.

Debe evitarse la coadministración de crizotinib con sustratos de CYP3A con índices terapéuticos estrechos ya que está asociada con arritmias críticas para la vida incluyendo sin limitación dihidroergotamina, ergotamina, y pimozida.

10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD.

Genotoxicidad:

Crizotinib no fue mutagénico *in vitro* en la prueba bacteriana de mutación reversa (Ames). Crizotinib fue aneugénico en una prueba *in vitro* de micronúcleos de células de Ovario de Hámster Chino y en una prueba *in vitro* de aberración de cromosoma de linfocito humano. Se observaron pequeños incrementos en las aberraciones de la estructura cromosomal a concentraciones citotóxicas en linfocitos humanos. Se observaron incrementos en los micronúcleos en la médula ósea de rata *in vivo*, sólo a dosis que exceden significativamente las esperadas para la exposición humana. Los incrementos en los micronúcleos fueron observados en ratas a 250 mg/kg/kg/día (aproximadamente 4 veces el ABC a la dosis humana recomendada).

Carcinogenicidad:

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con crizotinib.

Fertilidad:

No se han realizado estudios específicos con crizotinib en animales para evaluar el efecto en la fertilidad; sin embargo, se considera que crizotinib tiene el potencial de alterar la función reproductiva y la fertilidad en humanos con base en los hallazgos en estudios de toxicidad con dosis repetidas en ratas. Los hallazgos observados en el tracto reproductivo masculino incluyeron degeneración de espermatocito paquiteno testicular en ratas que recibieron ≥ 50 mg/kg/día por 28 días (aproximadamente la exposición clínica humana con base en el ABC). Los hallazgos observados en el tracto reproductor femenino incluyeron necrosis de una sola célula de folículos ováricos de una rata que recibió 500 mg/kg/día por 3 días.

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Prueba ALK y ROS1

La detección de CPCNP ALK-positivo o ROS1 positivo es necesaria para la selección de pacientes para el tratamiento con crizotinib debido a que son los únicos pacientes en los que se ha demostrado un beneficio.

La evaluación de CPCNP ALK-positivo o ROS1 positivo debe ser realizada por laboratorios con eficacia demostrada en la tecnología específica utilizada. La realización incorrecta del análisis puede producir resultados no confiables en la prueba. La detección de ALK se realizó por medio de FISH en los estudios clínicos.

Dosis Recomendada

El esquema de dosis recomendado de crizotinib es 250 mg tomados oralmente dos veces al día de manera continua. Continúe el tratamiento en tanto el paciente se beneficie clínicamente de la terapia. Crizotinib puede tomarse con o sin alimento (Ver sección Farmacocinética y farmacodinamia). Las cápsulas deben tragarse enteras. Si se omite una dosis de crizotinib, deberá tomarse tan pronto como

el paciente lo recuerde excepto cuando falten menos de 6 horas hasta la siguiente dosis, en cuyo caso el paciente no deberá tomar la dosis omitida. Los pacientes no deben tomar dos dosis al mismo tiempo para compensar una dosis omitida.

Modificación de la Dosis

Puede requerirse la interrupción de la administración y/o la disminución de la dosis con base en la seguridad y tolerabilidad de la persona. Si es necesario reducir la dosis, en pacientes tratados con crizotinib 250 mg por vía oral dos veces al día, la dosis de crizotinib debe reducirse como se indica a continuación.

- Primera reducción de dosis: XALKORI 200 mg administrados por vía oral dos veces al día
- Segunda reducción de dosis: XALKORI 250 mg administrados por vía oral una vez al día
- Se debe interrumpir permanentemente si no se tolera XALKORI 250 mg administrados por vía oral una vez al día

Los lineamientos para la disminución de la dosis en términos de toxicidad hematológica y no-hematológica aparecen en la Tabla 6 y la Tabla 7. Utilice de manera acorde a las recomendaciones de las Tablas 6 y 7 en el caso de que los pacientes tratados con una dosis de crizotinib inferior a 250 mg dos veces al día.

Tabla 6. Modificación de la Dosis de Crizotinib – Toxicidades Hematológicas^a

Grado de Toxicidad (CTCAE) ^b	Dosificación de Crizotinib
Grado 3	Suspenda hasta recuperación a un Grado ≤ 2 , luego reanude con el mismo régimen de dosis.
Grado 4	Suspenda hasta recuperación a un Grado ≤ 2 , luego reanude en la dosis inferior siguiente ^{c,d}

^a. Excepto linfopenia (a menos que se encuentre asociada con eventos clínicos, p. ej. infecciones oportunistas).

^b. **Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos** (CTCAE, por sus siglas en inglés) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI, por sus siglas en inglés).

^c. En caso de recurrencia, suspenda hasta recuperación a un Grado ≤ 2 , luego reanude con una dosis de 250 mg, una vez al día. Suspenda de forma permanente en caso de recurrencia adicional Grado 4.

^d. A los pacientes tratados con 250 mg una vez al día, o a quienes se haya reducido la dosis a 250 mg una vez al día, interrumpa el tratamiento durante la evaluación.

Tabla 7. Modificación de la Dosis de Crizotinib – Toxicidades No-Hematológicas

Grado de Toxicidad (CTCAE ^a)	Administración de Crizotinib
Elevación de Alanina aminotransferasa (ALT) o de aspartato aminotransferasa (AST) Grado 3 o 4 con elevación de bilirrubina total Grado ≤ 1	Suspenda hasta que el Grado ≤ 1 o inicial se restablezca, luego reinicie en la dosis inferior siguiente ^{b,c}
Elevación de ALT o de AST Grado 2, 3 o 4 con elevación concurrente de bilirrubina total Grado 2, 3 o 4 (en ausencia de colestasis o hemólisis)	Descontinúe permanentemente
Cualquier Grado de enfermedad pulmonar intersticial/ neumonitis ^d	Descontinúe permanentemente
Prolongación QTc Grado 3	Suspenda hasta que el Grado ≤ 1 se restablezca, luego reinicie en la dosis inferior siguiente ^{b,c}
Prolongación QTc Grado 4	Descontinúe permanentemente

<p>Bradicardia Grado 2, 3^e (Sintomática, puede ser grave y médicamente importante, requiere intervención médica)</p>	<p>Suspenda hasta que se restablezca el Grado ≤ 1, o el 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 e interrumpe el medicamento concomitante asociado, o se ajusta su dosis, reanude en una dosis previa tras el restablecimiento del Grado ≤ 1 o del ritmo cardíaco de 60 lpm o superior</p> <p>Si no se identifica el medicamento concomitante asociado, o si no se interrumpe o no se modifica la dosis de los medicamentos concomitantes asociados, reanude en una dosis reducida^c tras el restablecimiento del Grado ≤ 1 o del ritmo cardíaco de 60 lpm o superior</p>
<p>Bradicardia Grado 4^{e,f} (consecuencias que ponen en riesgo la vida, requiere intervención médica)</p>	<p>Interrumpa permanentemente si no se identifica el medicamento concomitante asociado.</p> <p>Si se identifica e interrumpe el medicamento concomitante asociado, o se ajusta su dosis, reanude en 250 mg una vez por día tras el restablecimiento del Grado ≤ 1 o del ritmo cardíaco de 60 lpm o superior, con monitoreo frecuente</p>

^aNCI Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos

^bEn caso de recurrencia, descontinúe hasta que el Grado ≤ 1 se restablezca, luego reinicie a 250 mg, una vez al día. Descontinúe permanentemente en caso de recurrencia posterior Grado ≥ 3 .

^cA los pacientes tratados con 250 mg una vez al día, o a quienes se haya reducido la dosis a 250 mg una vez al día, interrumpa el tratamiento durante la evaluación.

^dNo atribuible a la progresión del CPCNP, otras enfermedades pulmonares, infección o efecto de la radiación.

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

^fInterrumpa permanentemente por recurrencia.

Deterioro hepático: Crizotinib se metaboliza de forma extensa en el hígado. El tratamiento con crizotinib debe ser administrado con precaución en pacientes con deterioro hepático (ver Tabla 7 y Secciones Precauciones Generales y Propiedades farmacocinéticas).

Se realizó un estudio clínico en pacientes con cáncer avanzado y con distintos grados de deterioro hepático, según la clasificación del Instituto Nacional del Cáncer (NCI, por sus siglas en inglés), que recibieron múltiples dosis de crizotinib para evaluar el efecto del deterioro hepático sobre la farmacocinética y la seguridad de crizotinib. No se recomienda un ajuste de dosis inicial para los pacientes con deterioro hepático leve (ya sea AST >Límite Superior Normal [LSN] y bilirrubina total \leq LSN o cualquier AST y bilirrubina total >LSN pero $\leq 1.5 \times$ LSN), ya que la exposición sistémica a crizotinib fue comparable con aquella de los pacientes con función hepática normal que recibieron la misma dosis de crizotinib de 250 mg dos veces al día. Se recomienda que la dosis inicial de crizotinib para pacientes con deterioro hepático moderado (cualquier AST y bilirrubina total $>1.5 \times$ LSN y $\leq 3 \times$ LSN) sea de 200 mg dos veces al día, ya que la exposición sistémica a crizotinib aumentó en comparación a la de los pacientes con función hepática normal que recibieron la misma dosis de 200 mg dos veces al día, pero fue comparable con aquella de los pacientes con función hepática normal que recibieron 250 mg dos veces al día. Se recomienda que la dosis inicial de crizotinib para pacientes con deterioro hepático severo (cualquier AST y bilirrubina total $>3 \times$ LSN) sea de 250 mg una vez al día, ya que no se han estudiado las dosis de crizotinib mayores a 250 mg una vez al día en pacientes

con deterioro hepático severo, y pueden resultar en aumentos de la exposición sistémica a niveles supra terapéuticos de crizotinib.

Deterioro renal: No se necesita ajuste de dosis inicial para los pacientes con deterioro renal leve ($60 \leq$ depuración de creatinina [CL_{cr}] < 90 mL/min) o moderado ($30 \leq CL_{cr} < 60$ mL/min), ya que los análisis de farmacocinética poblacional no indicaron cambios significativos a nivel clínico en la exposición a crizotinib en estado estable en estos pacientes. Las concentraciones plasmáticas de crizotinib pueden aumentar en pacientes con deterioro renal severo ($CL_{cr} < 30$ mL/min). Se debe ajustar las dosis de crizotinib a 250 mg administrado de forma oral una vez al día en los pacientes con deterioro renal severo que no requieran diálisis peritoneal o hemodiálisis. La dosis se puede aumentar a 200 mg dos veces al día según la seguridad y tolerabilidad individual después de al menos 4 semanas de tratamiento (ver secciones Precauciones Generales y Propiedades farmacocinéticas).

Pacientes pediátricos: la seguridad y eficacia de crizotinib en pacientes pediátricos no ha sido establecida.

Pacientes de edad avanzada: No es necesario ajustar la dosis inicial (ver la sección Farmacocinética y Farmacodinámica)

12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

El tratamiento de la sobredosis con crizotinib debe consistir en medidas generales de soporte. No existe un antídoto para crizotinib.

13. PRESENTACIONES

Frasco con 60 cápsulas de 200 mg.
Frasco con 60 cápsulas de 250 mg.
Caja con 60 cápsulas de 200 mg.
Caja con 60 cápsulas de 250 mg.

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica.
No se deje al alcance de los niños.
No se use en el embarazo y lactancia.
Literatura exclusiva para médicos.
Este medicamento debe de ser prescrito por Médicos especialistas en oncología y con experiencia en quimioterapia antineoplásica.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AERreporting@pfizer.com

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer, S.A. de C.V.
Km. 63 Carretera México Toluca
Zona Industrial, C.P. 50140
Toluca, México, México.

Clave de IPP:

Fecha de aprobación:

Para control Interno de Pfizer

Elaboró: Ariadna Herrera

Fecha de elaboración:	25/JUL/22
PCO que revisó:	Victor Cesar Moreno
Fecha de revisión:	2-Ago-22
Médico que revisó y aprobó:	Jose Francisco Olguin
Fecha de Aprobación:	28-Jul-22
Referencia:	CDSv27.0 (2Jun22)
Motivo y descripción del cambio:	Modificaciones en las secciones: 8. Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia. 9. Reacciones secundarias y adversas