



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

XALKORI® CÁPSULAS 250 mg

XALKORI® CÁPSULAS 200 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xalkori® Cápsulas 200 mg y 250 mg.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 250 mg o 200 mg de Crizotinib.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas de gelatina dura.

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1. Indicaciones Terapéuticas

Crizotinib está indicado para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) avanzado y positivo a la kinasa de linfoma anaplásico (ALK).

Crizotinib está indicado para el tratamiento de NSCLC avanzado y positivo a ROS1.

4.2 Posología y Método de Administración

Pruebas de ALK y ROS1

La detección del NSCLC positivo a la ALK o a ROS1 es necesaria para seleccionar a los pacientes para el tratamiento con crizotinib, ya que este tipo de pacientes son los únicos en los cuales se han demostrado los beneficios. Las evaluaciones del NSCLC positivo a la ALK o a ROS1 deben ser realizadas por laboratorios con experiencia y conocimientos demostrados en la tecnología específica que se utiliza para tal fin. La realización inadecuada del ensayo puede arrojar resultados de prueba no confiables.

Dosificación recomendada:

La dosis inicial recomendada de crizotinib es de 250 mg por vía oral dos veces al día. El tratamiento continúa mientras que el paciente obtenga beneficios clínicos de la terapia.

Modificación de la dosis:

Puede requerirse la interrupción y/o la reducción de la dosis según la seguridad y la tolerancia del individuo. Si resulta necesario reducir la dosis en caso de pacientes tratados con crizotinib 250 mg por vía oral dos veces al día, entonces la dosis de crizotinib debe reducirse según lo que se muestra a continuación.

- Primera reducción de dosis: crizotinib 200 mg tomado por vía oral dos veces al día.
- Segunda reducción de dosis: crizotinib 250 mg tomado por vía oral una vez al día.

- Interrumpir la dosis permanentemente si no se puede tolerar crizotinib 250 mg por vía oral una vez al día.

Se proporcionan las pautas para la reducción de dosis para las toxicidades hematológicas y no hematológicas en Tabla 1 y Tabla 2. En los casos de pacientes tratados con una dosis de crizotinib menor a la dosis inicial recomendada utilice las recomendaciones de la Tabla 1 y la Tabla 2 correspondientemente.

Tabla 1. Modificación de la dosis de crizotinib: Toxicidades hematológicas^a

Grado según los CTCAE ^b	Dosis de crizotinib
Grado 3	Suspender hasta la recuperación a un Grado ≤ 2 , luego reanudar la misma dosis
Grado 4	Suspender hasta la recuperación a un Grado ≤ 2 , luego reanudar con la siguiente dosis más baja ^{c, d}

^a Excepto la linfocitopenia (a menos que se relacione con casos clínicos; por ejemplo, infecciones oportunistas).

^b Criterios comunes terminológicos para la evaluación de las reacciones adversas del National Cancer Institute (NCI).

^c En caso de recurrencia, suspender hasta la recuperación a un Grado ≤ 2 , luego reanudar con 250 mg diarios. Discontinuar su tratamiento de manera permanente en el caso de una recurrencia de Grado 4.

^d En el caso de pacientes tratados con 250 mg una vez al día o en quienes se haya reducido la dosis a 250 mg una vez al día, interrumpir el tratamiento durante la evaluación.

Tabla 2. Modificación de la dosis de crizotinib: Toxicidades no hematológicas

Grado según los CTCAE ^a	Dosis de crizotinib
Elevación Grado 3 o 4 de la alanina aminotransferasa (ALT) o de la aspartato aminotransferasa (AST) con bilirrubina total Grado ≤ 1	Suspender hasta la recuperación a un Grado ≤ 1 o a los valores de referencia; luego, reanudar con 250 mg una vez al día y aumentar a 200 mg dos veces al día si es que existe tolerancia clínica.
Elevación Grado 2, 3 o 4 de ALT o la AST con elevación concurrente Grado 2, 3 o 4 de bilirrubina total (en ausencia de colestasis o hemólisis)	Discontinuar de manera permanente.
Neumonitis/enfermedad pulmonar intersticial de cualquier Grado ^d	Discontinuar de manera permanente.
Prolongación de intervalo QTc de Grado 3	Suspender hasta que se recupere al valor inicial o hasta un QTc inferior a 481 ms, comprobar los electrolitos y corregir si es necesario luego reanudar con la siguiente dosis más baja. ^{b, c}
Prolongación de intervalo QTc de Grado 4	Discontinuar de manera permanente.
Bradicardia de Grado 2, 3 ^e (sintomática, puede ser severa y medicamente significativa, la atención médica está indicada)	Discontinuar hasta la recuperación a un Grado ≤ 1 o a hasta alcanzar un ritmo cardiaco de 60 lpm o más. Evaluar el uso de medicamentos concomitantes que se sabe, causan bradicardia, así como también antihipertensivos. Si los medicamentos concomitantes utilizados son identificados y discontinuados, o su dosis es ajustada, continuar con la dosis previa luego de la recuperación a un Grado ≤ 1 o a un ritmo cardiaco de

	60 lpm o más. Si los medicamentos concomitantes utilizados no son identificados, o si no son discontinuados o si no se les hace modificación de dosis, continuar a una dosis reducida ^c hasta la recuperación a un Grado ≤ 1 o hasta un ritmo cardiaco de 60 lpm o más.
Bradicardia Grado 4 ^{e,f} (consecuencias que ponen en peligro la vida, se indica intervención urgente)	Descontinuación permanente si no se identifican medicamentos concomitantes que contribuyan a la bradicardia. Si medicamentos concomitantes son identificados y discontinuados, o si su dosis es ajustada, reanudar con 250 mg una vez al día ^c hasta la recuperación a un Grado ≤ 1 o hasta un ritmo cardiaco de 60 lpm o más, con monitoreo frecuente.
Trastorno ocular de Grado 4 (pérdida de visión)	Interrumpir durante la evaluación de la pérdida de visión grave

^a Criterios comunes terminológicos para la evaluación de las reacciones adversas según el del NCI.

^b En caso de recurrencia, suspender hasta la recuperación a un Grado ≤ 1 , luego reanudar con 250 mg diarios. Discontinuar su tratamiento de manera permanente en el caso de una recurrencia de Grado ≥ 3 .

^c En el caso de pacientes tratados con 250 mg una vez al día o en quienes se haya reducido la dosis a 250 mg una vez al día, interrumpir el tratamiento durante la evaluación.

^d No atribuible a la progresión del cáncer NSCLC, otras enfermedades pulmonares, infecciones o efectos de la radiación.

^e Ritmo cardiaco menor a 60 latidos por minuto (lpm).

^f Descontinuación permanente por recurrencia.

Deterioro hepático: Como el crizotinib se metaboliza de manera extensa en el hígado, el tratamiento con crizotinib debe realizarse con precaución en pacientes con deterioro hepático (ver la Tabla 2 y Secciones 4.4 y 5.2).

Se realizó un estudio clínico en pacientes con cáncer avanzado y grados variables de deterioro hepático, con base en la clasificación del Instituto Nacional del Cáncer (NCI), que recibieron dosis múltiples de crizotinib para evaluar el efecto del deterioro hepático sobre la farmacocinética y la seguridad de crizotinib. No se recomienda realizar ajustes de la dosis inicial de crizotinib 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), debido a que la exposición sistémica de crizotinib fue comparable con la de pacientes con función hepática normal que recibían la misma dosis de crizotinib de 250 mg dos veces al día. Se recomienda que la dosis inicial de crizotinib para los 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, debido a que la exposición sistémica de crizotinib aumentó en comparación con la de los pacientes con función hepática normal que recibían la misma dosis de 200 mg dos veces al día, pero fue comparable con la de pacientes con función hepática normal que recibían 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 dosis mayores a 250 mg una vez al día en pacientes con deterioro hepático severo y es probable que esto provoque un aumento de la exposición sistémica de crizotinib a niveles supratrapéuticos.

Deterioro renal: No se precisa ajustar la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina [CLcr] 60 a 90 mL/min) o moderada (CLcr 30 a 60 mL/min), ya que el análisis farmacocinético de la población no indicó cambios clínicamente significativos en la exposición estable a crizotinib de estos pacientes. La concentración plasmática de crizotinib puede aumentar en pacientes con daño renal severo (CLcr < 30 mL/min). La dosis de crizotinib se debe ajustar a 250 mg diarios en pacientes con falla renal severa que no requieran diálisis peritoneal o hemodiálisis. La dosis puede ser aumentada a 200 mg dos veces al día basándose en la seguridad y tolerabilidad individual después de al menos 4 semanas de tratamiento (ver Secciones 4.4 y 5.2).

Niños: No se ha establecido la seguridad y la eficacia de crizotinib.

Ancianos: No se requiere ajuste a la dosis inicial (ver Sección 5.1 y 5.2).

Método de administración:

Crizotinib puede tomarse acompañado o no de alimentos (ver Sección 5.2). Las cápsulas deben tragarse enteras. Si el paciente pasa por alto una de las dosis, debe tomarse apenas lo recuerde, a no ser que falten menos de 6 horas para la siguiente dosis, en cuyo caso el paciente no debe tomar la dosis olvidada. Los pacientes no deben tomar 2 dosis al mismo tiempo para compensar la dosis olvidada.

4.3 Contraindicaciones

Crizotinib está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a crizotinib o a cualquiera de sus excipientes.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

Hepatotoxicidad

Se produjo hepatotoxicidad inducida por medicamento con desenlace mortal en el 0,1% de 1722 pacientes tratados con crizotinib en ensayos clínicos. Las elevaciones simultáneas en la ALT y/o AST ≥ 3 x LSN y la bilirrubina total ≥ 2 x LSN sin elevaciones importantes de la fosfatasa alcalina ($\leq 2 \times$ LSN) se han observado en menos del 1% de los pacientes tratados con crizotinib. Se observaron aumentos en la elevación de ALT o AST Grado 3 o 4 en 187 (11%) y 95 (6%) de los pacientes, respectivamente. Diecisiete (<1%) pacientes precisaron la interrupción permanente del tratamiento vinculado con transaminasas elevadas, lo que sugería que estos eventos por lo general eran tratables con modificaciones a la dosis, como se define en la Tabla 2 (ver Sección 4.2). Las elevaciones de transaminasas ocurrieron generalmente dentro de los primeros 2 meses del tratamiento.

Las pruebas de función hepática, incluidas la ALT, AST y bilirrubina total, deben controlarse cada dos semanas durante los primeros dos meses de tratamiento, y luego una vez por mes y como se indica clínicamente, con repeticiones de pruebas más frecuentes para las elevaciones de los Grados 2, 3 o 4. Para los pacientes que desarrollan aumento de transaminasas, ver la sección Modificación de la dosis (Sección 4.2).

Enfermedad pulmonar intersticial (Neumonitis)

Crizotinib se ha relacionado con enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis severas, potencialmente mortales o mortales en ensayos clínicos con una frecuencia de 26 (2%) de 1722 pacientes tratados con crizotinib. Estos casos generalmente ocurrieron dentro de los 3 meses

posteriores al comienzo del tratamiento. Se deben monitorear los síntomas pulmonares indicativos de EPI/neumonitis. Deben excluirse otras causas de (EPI)/neumonitis. Los pacientes deben discontinuar de manera permanente el tratamiento con crizotinib si se les diagnostica enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis relacionada al tratamiento (ver Sección 4.2).

Prolongación del intervalo QT

Se ha observado prolongación del intervalo QTc sin arritmia. Crizotinib debe administrarse con precaución a los pacientes con antecedentes de o con predisposición a la prolongación del intervalo QTc, o a quienes toman medicamentos que se conoce prolongan el intervalo QT. Cuando este tipo de pacientes toman crizotinib, se debe considerar la realización de controles periódicos con electrocardiogramas y electrolitos. Para los pacientes con prolongación del intervalo QTc, ver Sección Modificación de la dosis (Sección 4.2 y 5.2).

Bradicardia

Se ha reportado bradicardia en estudios clínicos, generalmente asintomática. El efecto total de crizotinib en la frecuencia de pulso puede no desarrollarse hasta varias semanas después de iniciado el tratamiento. Se debe evitar el uso de crizotinib en combinación con otros agentes bradicardicos (ej., beta-bloqueadores, bloqueadores de canal de calcio no dihidropiridínicos como verapamilo y diltiazem, clonidina, digoxina) en el grado posible, debido al riesgo aumentado de bradicardia sintomática (síncope, mareos, hipotensión). Se recomiendan monitoreos mensuales de frecuencia de pulso y de presión sanguínea. No se requiere modificación de dosis en casos de bradicardia asintomática. En casos de bradicardia sintomática, crizotinib debe suspenderse y el uso de medicamentos concomitantes debe reevaluarse. Para el manejo de pacientes que desarrollan bradicardia sintomática, ver las Secciones de Modificación de Dosis y Reacciones Adversas (Secciones 4.2 y 4.8).

Insuficiencia cardíaca

En los estudios clínicos con crizotinib y durante la vigilancia post-comercialización, se han reportado casos de insuficiencia cardíaca grave, potencialmente mortal y fatal (ver Sección 4.8).

Los pacientes que reciben crizotinib con o sin trastornos cardíacos preexistentes, deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de insuficiencia cardíaca (disnea, edema, aumento rápido de peso por retención de líquidos).

Se debe considerar la interrupción, reducción de la dosis si se observan tales síntomas.

Insuficiencia renal

Si los pacientes presentan insuficiencia renal severa que no requiere diálisis peritoneal o hemodiálisis, la dosis de crizotinib debe ser ajustada (ver Secciones 4.2 y 5.2).

4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Crizotinib es un sustrato de CYP3A4/5 y también un inhibidor moderado de CYP3A. Los estudios *in vitro* en los microsomas hepáticos humanos demostraron que el crizotinib es un inhibidor que depende del tiempo de CYP3A.

Agentes que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas

La administración conjunta de crizotinib con potentes inhibidores de CYP3A puede incrementar las concentraciones plasmáticas de crizotinib (ver Sección 5.2). Debe evitarse el uso concomitante de inhibidores de CYP3A, incluidos, entre otros: atazanavir, claritromicina,

indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina y voriconazol. La toronja (o pomelo) o su jugo también pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de crizotinib y debe evitarse.

Agentes que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas

La administración conjunta de crizotinib con potentes inductores de CYP3A puede disminuir las concentraciones plasmáticas de crizotinib (ver Sección 5.2). Debe evitarse el uso simultáneo de inductores potentes de CYP3A, incluidos, entre otros: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampina y hierba de San Juan.

Agentes cuyas concentraciones plasmáticas pueden alterarse por crizotinib

Crizotinib se ha identificado como inhibidor de CYP3A tanto *in vitro* como *in vivo* (ver Sección 5.2). Debe tenerse precaución si se administra crizotinib junto con medicamentos que se metabolizan principalmente por el CYP3A, en particular aquellos sustratos de CYP3A con estrechos índices terapéuticos, incluidos, entre otros: alfentanilo, ciclosporina, fentanilo, quinidina, sirolimus y tacrolimus.

Debe evitarse la administración conjunta de crizotinib con los sustratos de CYP3A con estrechos índices terapéuticos y relacionados con arritmias potencialmente mortales, incluidos, entre otros: dihidroergotamina, ergotamina y pimozida.

Los sustratos de CYP3A como la cisaprida debe evitarse, ya que también tiene estrechos índices terapéuticos y se ha relacionado con arritmias potencialmente mortales.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

Según resultados de seguridad no clínicos, es probable que la fertilidad tanto en varones como en mujeres se encuentre comprometida por el tratamiento con crizotinib (ver Sección 5.3).

Embarazo

Crizotinib puede ocasionar daño fetal si se la administra a una mujer embarazada. No se estableció que crizotinib sea teratogénico en ratas o conejas preñadas. Entre los efectos adversos, se consideró la reducción en el peso corporal de los fetos de ratas y conejos a 200 y 60 mg/kg/día, respectivamente (aproximadamente equivalente a la exposición clínica humana según el área bajo la curva de concentración plasmática [ABC] en función del tiempo).

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas que toman crizotinib. Las mujeres con probabilidades de embarazo deben ser advertidas para evitar el embarazo durante el tratamiento con crizotinib. Cuando tomen este medicamento, estas mujeres o sus parejas deben usar métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento y por al menos 90 días posteriores al haberlo finalizado.

Las mujeres que tomen crizotinib durante el embarazo o que queden embarazadas durante el tratamiento deben ser advertidas sobre los riesgos que corre el feto. Los varones que tomen crizotinib también deben ser advertidos de esto si su pareja se encuentra embarazada o con probabilidades de estarlo.

Lactancia

Se desconoce si crizotinib o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Debido a que

muchos medicamentos se excretan en la leche humana, y debido al riesgo de la aparición de reacciones adversas graves durante el período de lactancia por la exposición al crizotinib, se debe elegir entre discontinuar la lactancia o la toma del medicamento, tomando en cuenta la importancia de este para la madre.

4.7 Efectos sobre la Capacidad para Conducir y Utilizar Máquinas

No se han realizado estudios con respecto a los efectos de crizotinib sobre la capacidad de conducir y de usar máquinas. Sin embargo, se deben tomar precauciones al conducir o al operar maquinarias, sobre todo por parte de los pacientes con trastornos en la visión, mareos o cansancio durante el tratamiento con crizotinib (ver Sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen de Perfil de Seguridad

La información descrita a continuación refleja la exposición a crizotinib en 1669 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) avanzado y positivo a la kinaasa de linfoma anaplásico (ALK) que participaron en estudios aleatorizados de fase 3, estudios 1007 o 1014, o en estudios de un solo grupo, estudios 1001 o 1005 y en 53 pacientes con NSCLC avanzado positivo a ROS1 que participaron en el estudio 1001 de un solo grupo, con un total de 1722 pacientes (ver Sección 5.1). Estos pacientes recibieron una dosis oral de inicio de 250 mg dos veces al día en forma continua. En el estudio 1014, la mediana de duración del tratamiento del estudio fue de 47 semanas para pacientes en el grupo de crizotinib (N = 171); la mediana de duración del tratamiento fue de 23 semanas para pacientes que pasaron del grupo de quimioterapia para recibir tratamiento con crizotinib (N = 109). En el estudio 1007, la mediana de duración del tratamiento fue de 48 semanas en el grupo de crizotinib (N = 172). Para los pacientes con NSCLC positivo para ALK en los estudios 1001 (N = 154) y 1005 (N = 1063), la mediana de duración del tratamiento fue de 57 y 45 semanas, respectivamente. En el caso de los pacientes con NSCLC positivo para ROS1 en el estudio 1001 (N = 53), la duración mediana del tratamiento fue de 101 semanas.

Las reacciones adversas (RAM) más graves en 1722 pacientes con NSCLC avanzado ALK-positivo o ROS1 positivo son hepatotoxicidad, EPI/neumonitis, y prolongación del intervalo QT (ver Sección 4.4). Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 25\%$) en pacientes con NSCLC ALK-positivo son trastornos de la visión, náuseas, diarrea, vómitos, edema, estreñimiento, transaminasas elevadas, disminución del apetito, fatiga, mareos y neuropatía.

De los 1722 pacientes con NSCLC ALK-positivo o ROS1-positivo tratados con crizotinib, todos los eventos adversos por cualquier causa, vinculados con interrupciones o reducciones en la dosificación, se dieron en 763 (44%) y 259 (15%) de ellos, respectivamente. Los eventos por cualquier causa vinculados con la suspensión permanente del tratamiento se dieron en 302 (18%) de los pacientes.

Tabla 3. Reacciones Adversas y frecuencias numéricas listadas en orden decreciente de frecuencia dentro de cada clase de órgano o sistema (pacientes con NSCLC ALK-positivo y ROS1-positivo combinados; N = 1722). *

Tabla 3 presenta las reacciones adversas al medicamento presentadas en pacientes con NSCLC ALK-positivos que participaron en los estudios aleatorizados de fase 3 1007 o 1014 o en los estudios de un solo grupo 1001 o 1005 (N = 1669) y los pacientes con NSCLC ROS1-positivos

que participaron en el estudio de un solo grupo 1001 (N = 53), para un conjunto de datos total de 1722 pacientes (ver Sección 5.1). Las reacciones adversas al medicamento se encuentran listadas en orden decreciente de frecuencia dentro de cada SOC.*

Clase de órgano o sistema	Término de RAM	Frecuencia (%)
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Neutropenia ^a	22%
	Leucopenia ^b	15%
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Disminución del apetito	30%
Trastornos del sistema nervioso	Mareos ^c	26%
	Neuropatía ^d	25%
	Disgeusia	21%
Trastornos oculares	Trastorno de la visión ^e	63%
Trastornos cardíacos	Bradicardia ^f	13%
	Electrocardiograma QT prolongado	4%
	Síncope	3%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Enfermedad pulmonar intersticial ^g	3%
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	57%
	Diarrea	54%
	Vómitos	51%
	Estreñimiento	43%
	Dispepsia	8%
	Esofagitis ^h	2%
Trastornos hepatobiliares	Transaminasas elevadas ⁱ	32%
	Aumento de fosfatasa alcalina en sangre	7%
	Insuficiencia hepática	<1%
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Erupción	13%
Trastornos renales y urinarios	Aumento de creatinina en sangre ^j	8%
	Quiste renal ^k	3%
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Edema ^l	47%
	Fatiga	30%
Investigaciones	Disminución de testosterona en sangre ^m	2%

*Los porcentajes de reacciones adversas a los medicamentos se basaron en la fecha de corte de los datos del 30 de noviembre de 2013 para los pacientes con NSCLC positivos a ALK y se basaron en la fecha de corte de los datos del 30 de noviembre de 2014 para los pacientes con NSCLC positivos a ROS1.

Los términos de eventos que representan el mismo concepto o condición médica se agrupan y se presentan como una reacción adversa sola en la tabla anterior. Los términos que se informaron realmente en los estudios hasta la fecha de corte de datos y que contribuyen a la reacción adversa correspondiente se indican entre paréntesis, como enumerados a continuación.

- Neutropenia (neutropenia febril, neutropenia, conteo disminuido de neutrófilos).
- Leucopenia (leucopenia, disminución del recuento de glóbulos blancos).
- Mareos (trastorno del equilibrio, mareos, mareos posturales, presíncope).
- Neuropatía (sensación de ardor, disestesia, hormigueo, trastorno de la marcha, hiperestesia, hipoestesia, hipotonía, disfunción motora, atrofia muscular, debilidad muscular, neuralgia, neuritis, neuropatía periférica,

- neurotoxicidad, parestesia, neuropatía motora periférica, neuropatía sensitivo motora periférica, neuropatía sensorial periférica, parálisis nerviosa periférica, polineuropatía, alteración sensorial, sensación de ardor en la piel).
- e. Trastorno de la visión (diplopía, visión de halos, fotofobia, fotopsia, visión borrosa, reducción de la agudeza visual, resplandor visual, deterioro visual, palinopsia, flotadores vítreos).
 - f. Bradicardia (bradicardia, disminución de la frecuencia cardíaca, bradicardia sinusal).
 - g. Enfermedad pulmonar intersticial (síndrome de dificultad respiratoria aguda, alveolitis, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis).
 - h. Esofagitis (Esofagitis, úlcera esofágica).
 - i. Transaminasas elevadas (alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, gamma glutamil transferasa aumentada, enzima hepática aumentada, función hepática anormal, prueba de función hepática anormal, transaminasas aumentadas).
 - j. Aumento de creatinina en sangre (Aumento de creatinina en sangre - Aclaramiento renal de creatinina disminuido).
 - k. Quiste renal (absceso renal, quiste renal, hemorragia de quiste renal, infección de quiste renal).
 - l. Edema (edema facial, edema generalizado, hinchazón localizada, edema localizado, edema, edema periférico, edema periorbital).
 - m. Disminución de testosterona en sangre (disminución de testosterona en sangre, hipogonadismo, hipogonadismo secundario).

Descripción de Reacciones Adversas Seleccionadas

Efectos visuales

En ensayos clínicos de pacientes con NSCLC avanzado ALK-positivo o ROS1-positivo, los trastornos de la visión por cualquier causa fueron con mayor frecuencia; deterioro visual, fotopsia, visión borrosa y flotadores vítreos, y fueron experimentados por 1084 (63%) de 1722 pacientes tratados con crizotinib. De los 1084 pacientes que presentaron trastorno visual, el 95% tuvo episodios de severidad leve. Se debe considerar una evaluación oftalmológica si los trastornos a la visión persisten o se agravan. Siete (0,4%) pacientes precisaron discontinuación temporal del tratamiento y 2 (0,1%) pacientes requirieron reducción de dosis por trastornos visuales. No hubo discontinuaciones permanentes del tratamiento vinculado 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 los pacientes bajo quimioterapia. La aparición del trastorno visual por lo general ocurrió durante la primera semana de la administración del medicamento. La mayoría de los pacientes en los grupos de crizotinib, en los estudios 1007 y 1014 (>50%) informaron alteraciones visuales, que ocurrieron en una frecuencia de 4 a 7 días cada semana, duraron hasta 1 minuto y tuvieron un impacto leve o nulo (puntajes de 0 a 3 de un puntaje máximo de 10) en las actividades diarias, como lo indica el cuestionario VSAQ-ALK.

Efectos gastrointestinales

Náuseas (57%), diarrea (54%), vómitos (51%) y estreñimiento (43%) fueron los eventos gastrointestinales por cualquier causa más informados. La mayoría de los eventos fue de leve a moderada en severidad.

Los tiempos medianos hasta la aparición de náuseas y vómitos fueron 3 días y disminuyeron en su frecuencia después de 3 semanas de tratamiento. El tratamiento de soporte debiese incluir el uso de medicamentos antieméticos. En estudios clínicos, los medicamentos antieméticos más comúnmente usados fueron ondansetron y proclorperazina. Los tiempos medianos hasta la

aparición de diarrea y constipación fueron de 13 y 17 días respectivamente. El tratamiento de soporte para diarrea y constipación debiese incluir el uso de antidiarreicos estándar y medicamentos laxantes, respectivamente.

Efectos del sistema nervioso

Neuropatía por cualquier causa, como se define en la Tabla 3, fue experimentada por 435 (25%) de 1722 pacientes tratados con crizotinib y fue primordialmente de gravedad Grado 1 o 2. También se informaron con frecuencia mareos y disgeusia en estos estudios y fueron principalmente de Grado 1 en gravedad.

Bradicardia

En ensayos clínicos de pacientes con NSCLC avanzado ALK-positivo o ROS1-positivo, 219 (13%) de 1722 pacientes tratados con crizotinib experimentaron bradicardia por cualquier causa. La mayoría de los eventos fueron de una severidad leve.

Un total de 259 (16%) de 1666 pacientes con al menos 1 evaluación de signos vitales después del periodo inicial presentó una frecuencia de pulso presentó frecuencia de pulso <50 ppm.

El uso de medicamentos concomitantes asociados a bradicardia debe ser cuidadosamente evaluado. Los pacientes que desarrollan bradicardia sintomática deben manejarse como se recomienda en las secciones de Modificación de Dosis y Advertencias y Precauciones Especiales de Uso (ver Secciones 4.2 y 4.4).

Quiste Renal

Quistes renales complejos por cualquier causa fueron experimentados por 52 (3%) de 1722 pacientes tratados con crizotinib. No hubo reportes de análisis de orina anormales con importancia clínica o de insuficiencia renal en estos casos, aunque en algunos pacientes se observó invasión quística local más allá del riñón. En pacientes que desarrollan quistes renales se deben considerar monitoreos periódicos de imágenes y análisis de orina.

Anormalidades en Pruebas de Laboratorio

Anormalidades hematológicas de laboratorio

En estudios clínicos de crizotinib en pacientes con NSCLC avanzado ALK-positivo o ROS1-positivo, se observaron cambios a Grado 3 o 4 de reducción de leucocitos y neutrófilos en 64 (4%) y 226 (13%) pacientes, respectivamente. Deben monitorearse recuentos completos de sangre, incluidos los recuentos diferenciales de glóbulos blancos como se indica clínicamente, con análisis más frecuentes si se observan anomalías de Grados 3 o 4, o si se presenta fiebre o infección. En los pacientes que desarrollan anomalías hematológicas de laboratorio, véase la sección Modificación de la dosis (ver Sección 4.2).

Anormalidades hepáticas de laboratorio

En estudios clínicos de crizotinib en pacientes con NSCLC 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 ser monitoreados por hepatotoxicidad y manejados según lo recomendado en la Sección de Advertencias y

Precauciones Especiales de Uso (ver Sección 4.4).

Anormalidades renales de laboratorio

En estudios clínicos de crizotinib en pacientes con NSCLC avanzado ALK-positivo, la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) se redujo de una mediana de línea de base 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 TFGe pareció ser relativamente estable a partir de 12 semanas de tratamiento (78,06 mL/min/1,73 m², n = 1338) a través de 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).

Los cambios al TFGe Grado 4 (15 a <30 mL/min/1,73 m²) o al EGFR Grado 5 (<15 mL/min/1,73 m²) se observaron en el 3% y <1% de los pacientes, respectivamente.

4.9 Sobredosis

El tratamiento por sobredosis con crizotinib debe incluir medidas de apoyo generales. No hay antídoto para crizotinib.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Crizotinib es un inhibidor selectivo de molécula pequeña del receptor con actividad de tirosina kinasa (RTK) de ALK y sus variantes oncogénicas (es decir, eventos combinados de ALK y fusión de ALK). Crizotinib es también un inhibidor del receptor RTK del Factor de Crecimiento de los Hepatocitos (HGFR, c-Met), ROS1 (c-ros), y RTKs del receptor d'Origine Nanatais (RON).

Crizotinib demostró la inhibición dependiente de la concentración de la actividad kinasa de ALK, ROS1 y del c-Met en ensayos bioquímicos y la fosforilación inhibitoria y los fenotipos modulados dependientes de la kinasa en los ensayos basados en las células. Crizotinib demostró actividad inhibitoria de crecimiento potente y selectiva y apoptosis inducida en las líneas celulares del tumor que exhiben eventos de fusión de ALK (incluidos proteína 4 asociada al microtúbulo de equinodermos [EML4]-ALK y nucleofosmina [NPM]-ALK), eventos de fusión ROS1 o que exhiben amplificación del locus genético de ALK o MET.

Crizotinib demostró eficacia contra los tumores, incluida marcada actividad antitumoral citorreductora, en los ratones con xenoinjertos tumorales que expresaron proteínas de fusión de ALK. La eficacia antitumoral de crizotinib dependió de la dosis y se correlacionó con la inhibición farmacodinámica de la fosforilación de las proteínas de fusión de ALK (incluidas EML4-ALK y NPM-ALK) en los tumores *in vivo*. Crizotinib también demostró una marcada actividad antitumoral en estudios de xenotrasplantes de ratón, en los que se generaron tumores mediante el uso de un panel de líneas celulares NIH 3T3 diseñadas para expresar fusiones de ROS1 clave identificadas en tumores humanos. La eficacia antitumoral de crizotinib fue dependiente de la dosis y demostró una correlación con la inhibición de la fosforilación de ROS1 *in vivo*.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de crizotinib. Se observó osificación disminuida en huesos largos en desarrollo en ratas jóvenes tratadas con 150 mg/kg/día una vez al día durante 28 días (aproximadamente 3 veces la exposición humana clínica según la ABC). No se han evaluado en animales jóvenes otras toxicidades de riesgo potencial para los niños.

Estudios clínicos

NSCLC avanzado ALK-positivo sin tratamiento previo – Estudio 1014 aleatorizado de fase 3

Se investigó el uso de crizotinib de agente único para el tratamiento de primera línea de NSCLC avanzado ALK-positivo con o sin metástasis cerebrales en el Estudio 1014 fase 3 multicéntrico, multinacional, aleatorizado y de etiqueta abierta. El objetivo principal del estudio fue demostrar que el crizotinib era superior a la quimioterapia estándar de primera línea a base de platino (pemetrexed-cisplatino o pemetrexed-carboplatino) para prolongar la supervivencia libre de progresión (PFS), según lo evalúa una revisión de radiología independiente (IRR) en pacientes con NSCLC avanzado ALK-positivo que no recibieron tratamiento sistémico previo contra la enfermedad avanzada. Los objetivos secundarios fueron comparar medidas de eficacia clínica, incluidas la tasa de respuesta objetiva (ORR), como lo evalúa la IRR, la duración de la respuesta (DR), la supervivencia global (OS), el tiempo hasta la progresión intracraneal (IC-TTP), como se evalúa por la IRR, y los desenlaces informados por pacientes (PRO).

La población de análisis completa para el estudio 1014 incluyó 343 pacientes con NSCLC avanzado ALK-positivo, como se identifica mediante hibridación fluorescente in situ (FISH) antes de la asignación aleatoria. Se asignó aleatoriamente a ciento setenta y dos (172) pacientes al grupo de crizotinib (171 recibieron crizotinib 250 mg dos veces al día por vía oral) y a 171 pacientes al grupo de quimioterapia (169 recibieron quimioterapia; 91 fueron tratados con pemetrexed/cisplatino y 78 con pemetrexed/carboplatino). La quimioterapia constaba de pemetrexed 500 mg/m² en combinación con cisplatino 75 mg/m² o carboplatino en una dosis calculada para producir un ABC de 5 o 6 mg • min/mL. Se administró 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 semanas en el grupo de quimioterapia. Los pacientes pudieron continuar con el tratamiento con crizotinib y superaron el tiempo de la progresión de la enfermedad definida por los Criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST), como se evaluó por la IRR, a discreción del investigador, si el paciente aún presentaba beneficios clínicos. Los pacientes en el grupo de quimioterapia que completaron 6 ciclos continuarían en el estudio sin ningún tratamiento, pero se les hace evaluaciones tumorales en curso hasta la progresión de la enfermedad definida por RECIST, según lo determina la IRR. Los pacientes en el grupo de quimioterapia, quienes presentaron progresión de la enfermedad definida por RECIST, según se evaluó por la IRR, tenían la alternativa de recibir crizotinib. Ciento cuarenta y cuatro pacientes (84%) recibieron crizotinib después de la fase de aleatorización (128 pacientes mediante el proceso de cruce y 16 pacientes como tratamiento de seguimiento).

La aleatorización se estratificó por estado de rendimiento del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (0-1 frente a 2), raza (asiática frente a no asiática) y metástasis cerebrales (presente frente a ausente).

Los datos demográficos del período basal y las características de la enfermedad fueron semejantes entre los grupos de tratamiento con crizotinib y quimioterapia en relación con género (femenino: 61% frente a 63% para crizotinib frente a quimioterapia, respectivamente), edad mediana (52 frente a 54 años), raza (blanca: 53% frente a 50%; y asiática: 45% frente a 47%); estado de tabaquismo (fumadores actuales: 6% frente a 3%; ex fumadores: 33% frente a 32%, y no fumadores: 62% frente a 65%), enfermedad metastásica (98% en ambos grupos de tratamiento), histología tumoral (adenocarcinoma: 92% frente a 93%), estado de rendimiento (ECOG 0 o 1: 94% frente a 95%; y ECOG 2: 6% frente a 5%) y metástasis cerebrales (presente 26% frente a 28%).

El crizotinib prolongó en un grado importante la PFS en comparación con la quimioterapia, como lo evalúa la IRR. Hubo una mejora numérica en la sobrevida global (OS) en los pacientes tratados con crizotinib, aunque esta mejora no fue de importancia estadística. Los datos de eficacia del estudio 1014 aleatorizado de fase 3 se resumen en la Tabla 4, y las curvas Kaplan-Meier para PFS y OS se muestran en las Figuras 1 y 2, respectivamente.

Tabla 4. Resultados de eficacia del estudio 1014 aleatorizado de fase 3 (población de análisis completa) en pacientes con NSCLC avanzado ALK-positivo sin tratamiento previo*

Parámetro de respuesta	Crizotinib (N = 172)	Quimioterapia (N = 171)
Sobrevida libre de progresión (basado en IRR)		
Cantidad de eventos, n (%)	100 (58%)	137 (80%)
Mediana de PFS en meses (IC de 95%)	10,9 (8,3, 13,9)	7,0 ^a (6,8, 8,2)
HR (IC de 95%) ^b	0,45 (0,35, 0,60)	
Valor p ^c	<0,0001	
Sobrevida global^d		
Cantidad de muertes, n (%)	71 (41%)	81 (47%)
Mediana de OS en meses (IC de 95%)	NR (45,8, NR)	47,5 (32,2, NR)
HR (IC de 95%) ^b	0,76 (0,55, 1,05)	
Valor p ^c	0,0489	
Probab. de superv. de 12 meses, ^d % (IC de 95%)	83,5 (77,0, 88,3)	78,4 (71,3, 83,9)
Probab. de superv. de 18 meses, ^d % (IC de 95%)	71,5 (64,0, 77,7)	66,6 (58,8, 73,2)
Probab. de superv. de 48 meses, ^d % (IC de 95%)	56,6 (48,3, 64,1)	49,1 (40,5, 57,1)
Tasa de respuesta objetiva (basado en IRR)		
Tasa de respuesta objetiva % (IC de 95%)	74% (67, 81)	45% ^e (37, 53)
Valor p ^f	<0,0001	
Duración de la respuesta		
Meses ^g (IC de 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 riesgo instantáneo; IRR = revisión de radiología independiente; NR = no alcanzado; PFS = sobrevida libre de progresión; OS = sobrevida global.

*La PFS, la Tasa de Respuesta Objetiva y la Duración de la Respuesta se basan en la fecha de corte de datos de 30 de noviembre 2013; la OS se basa en la fecha de la última visita del último paciente de 30 de noviembre de 2016 y se basa en una mediana del seguimiento de aproximadamente 46 meses.

- Los tiempos medianos de PFS fueron de 6,9 meses (IC de 95%: 6,6, 8,3) para pemetrexed/cisplatino (HR = 0,49; valor p < 0,0001 para crizotinib en comparación con pemetrexed/cisplatino) y 7,0 meses (IC de 95%: 5,9, 8,3) para pemetrexed/carboplatino (HR = 0,45; valor p < 0,0001 para crizotinib en comparación con pemetrexed/carboplatino).
- Según en el análisis estratificado de riesgos proporcionales de Cox.
- Según la prueba de orden logarítmico estratificada (unilateral).

- d. Actualizado en base del análisis final de OS. El análisis de OS no fue ajustado debido a los efectos confusos que podía generar el encruzamiento (144 [84%] pacientes del grupo de quimioterapia recibieron tratamiento subsecuente con crizotinib).
- e. Las ORR fueron del 47% (IC de 95%: 37, 58) para pemetrexed/cisplatino (valor $p < 0,0001$ en comparación con crizotinib) y 44% (IC de 95%: 32, 55) para pemetrexed/carboplatino (valor $p < 0,0001$ en comparación con crizotinib).
- f. Según la prueba estratificada de Cochran-Mantel-Haenszel (bilateral).
- g. Estimado con el método de Kaplan-Meier.

Figura 1. Curvas Kaplan-Meier para la sobrevida libre de progresión (según IRR) por grupo de tratamiento en estudio 1014 aleatorizado de fase 3 (población de análisis completa) en pacientes con NSCLC avanzado ALK-positivo sin tratamiento previo

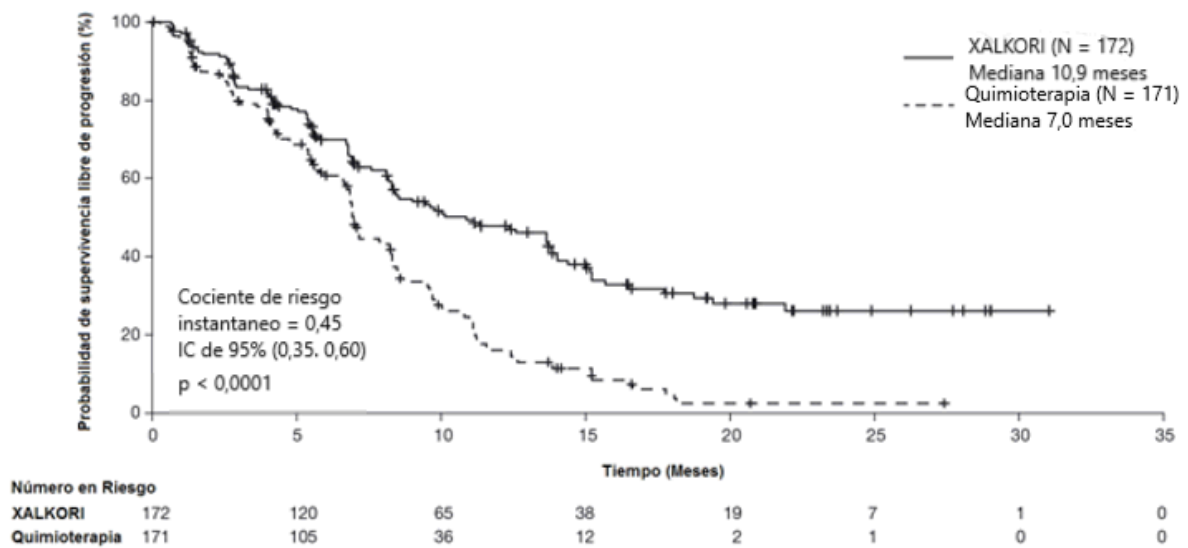
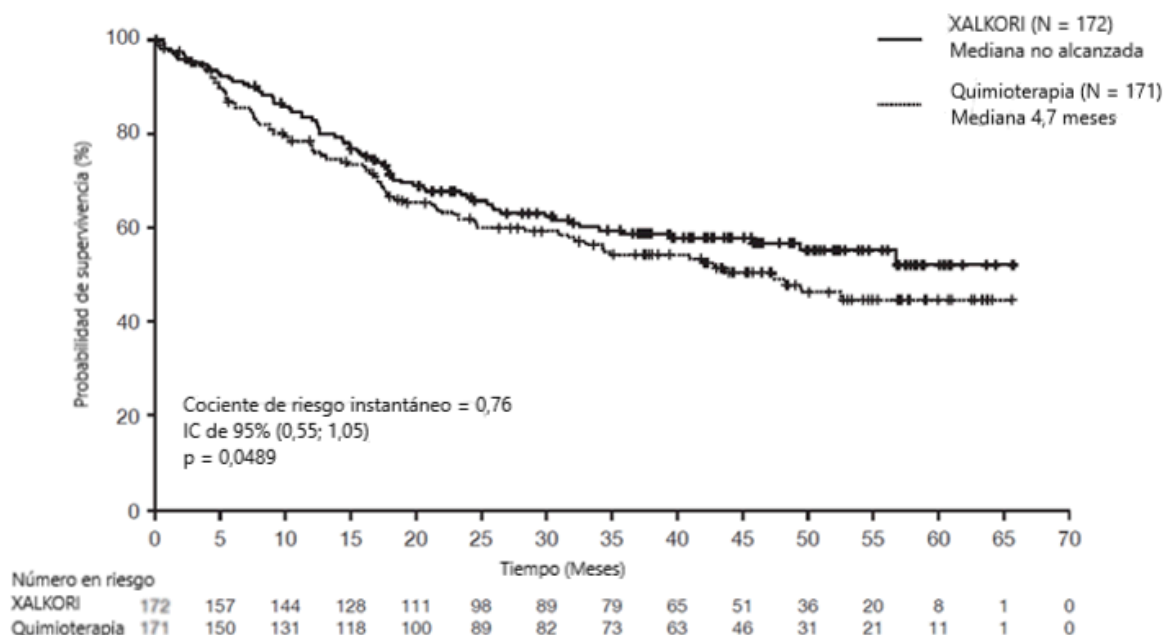


Figura 2. Curvas Kaplan-Meier para la Sobrevida Global por Grupo de Tratamiento en Estudio 1014 Aleatorizado de Fase 3 (Población de Análisis Completa) en Pacientes con NSCLC Avanzado ALK-Positivo sin Tratamiento Previo



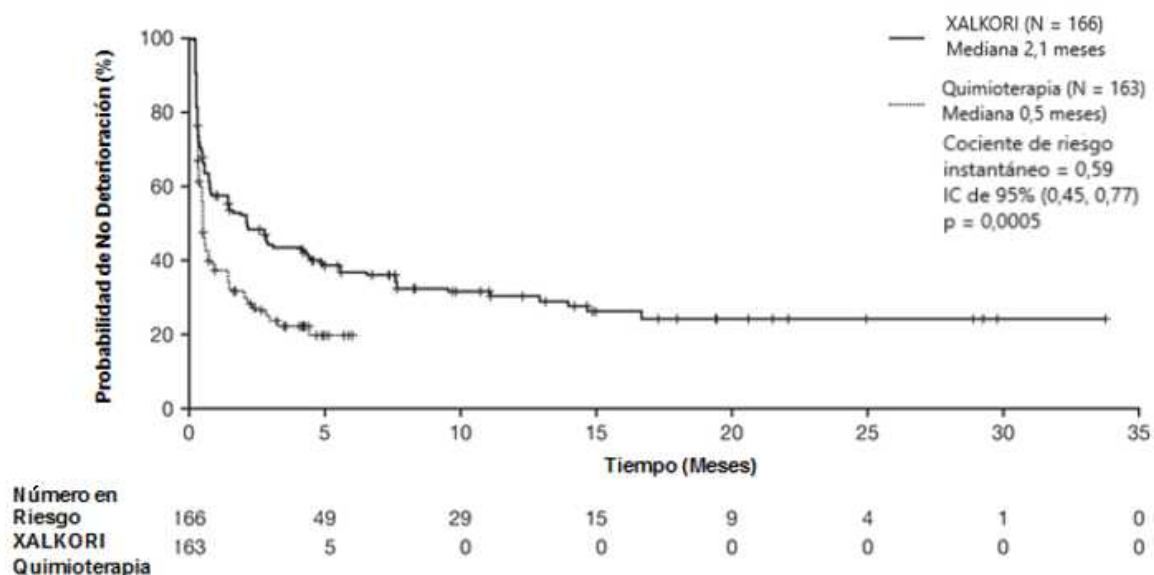
Según la evaluación de IRR, un total de 9 (23,1%) de los 39 pacientes en el grupo de crizotinib y 12 (30,0%) de los 40 pacientes en el grupo de quimioterapia con metástasis cerebrales en el período basal previamente tratadas, presentó progresión de lesiones intracraneales o desarrolló nuevas lesiones intracraneales. Para pacientes con metástasis cerebrales en el período basal previamente tratadas, la TTP intracraneal mediana (IC-TTP) fue de 15,7 meses en el grupo de crizotinib y 12,5 meses en el grupo de quimioterapia (HR = 0,45 [IC de 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 grupo de quimioterapia sin metástasis cerebrales en el período basal, desarrolló nuevas lesiones intracraneales. Para pacientes sin metástasis cerebrales en el período basal, la IC-TTP mediana no se alcanzó en ninguna de los grupos (HR = 0,69 [IC de 95%: 0,33, 1,45]; valor p unilateral = 0,1617).

Se recolectaron datos de los síntomas informados por el paciente y la calidad de vida global mediante EORTC QLQ-C30 y su módulo de cáncer pulmonar (EORTC QLQ-LC13) en el período basal (día 1), el día 7 y el día 15 del ciclo 1, y el día 1 de cada ciclo subsiguiente de tratamiento. Un total de 166 pacientes en el grupo de crizotinib y 163 en la de quimioterapia había completado los cuestionarios de EORTC QLQ-C30 y LC-13 en el período basal y en al menos una visita posterior al período basal.

El tiempo hasta el deterioro (TTD) se preespecificó como el tiempo desde la aleatorización hasta el primer caso de un aumento de ≥ 10 puntos en los puntajes, a partir del período basal, en síntomas de dolor (EORTC QLQ-LC13 dolor torácico), tos (EORTC QLQ-LC13 tos) o disnea (EORTC QLQ-LC13 disnea). La TTD mediana en dolor torácico, disnea o tos informada por el paciente, como un criterio de valoración compuesto, fue de 2,1 meses (IC de 95%: 0,8 meses, 4,2 meses) en el grupo de crizotinib, en comparación con 0,5 meses (IC de 95%: 0,4 meses, 0,7 meses) en la de quimioterapia. Se vinculó el tratamiento con crizotinib con un TTD considerablemente más largo en los síntomas de dolor torácico, disnea o tos, en comparación con

la quimioterapia (cociente de riesgo instantáneo 0,59; IC de 95%: 0,45, 0,77; valor p bilateral de orden logarítmico ajustada según Hochberg = 0,0005).

Figura 3. Gráfica de Kaplan-Meier del tiempo hasta el deterioro en dolor (torácico), disnea o tos (criterio de valoración compuesto) por grupo de tratamiento (población evaluable de desenlace informado por paciente) en pacientes con NSCLC avanzado ALK-positivo sin tratamiento previo



Se halló que el cambio a partir de puntajes basales es considerablemente diferente entre los 2 grupos de tratamiento, con una mejora considerablemente superior observada en la calidad de vida global en el grupo de crizotinib, en comparación con la de quimioterapia (diferencia general en cambio a partir de puntajes basales 13,8; valor p < 0,0001).

NSCLC avanzado ALK-positivo tratado previamente – Estudio 1007 aleatorizado de fase 3

El uso del agente único crizotinib en el tratamiento de NSCLC avanzado ALK positivo, con o sin metástasis cerebrales, se analizó en un estudio multicéntrico, multinacional, aleatorizado, abierto de fase 3 (Estudio 1007). El objetivo primario de este estudio fue demostrar que crizotinib en 250 mg orales dos veces al día era superior a la quimioterapia estándar de tratamiento (pemetrexed 500 mg/m² o docetaxel 75 mg/m²) intravenosa (IV) cada 21 días en Sobrevida Libre de Progresión (PFS) en pacientes con NSCLC avanzado positivo a ALK que habían recibido en forma previa un régimen de quimioterapia. Los pacientes tenían como requisito presentar NSCLC positivo a ALK así identificado por FISH previo a la aleatorización. Los pacientes aleatorizados a quimioterapia podían cruzar a recibir crizotinib en el Estudio 1005 al presentar progresión de enfermedad definida por RECIST confirmada por revisión radiológica independiente (IRR). El punto de término de eficacia primario fue PFS con eventos de progresión de enfermedad determinados por IRR. Los puntos de término secundarios incluyeron ORR así determinada por IRR, DR, OS, PRO. La población completa de análisis para el Estudio 1007 incluyó 347 pacientes con NSCLC avanzado positivo a ALK. Ciento setenta y tres (173) pacientes fueron aleatorizados para el grupo de crizotinib (172 pacientes recibieron crizotinib) y 174 pacientes fueron aleatorizados al grupo de quimioterapia (99 [58%] pacientes recibieron pemetrexed y 72 [42%] pacientes recibieron docetaxel). La aleatorización fue estratificada por estatus de rendimiento ECOG (0-1,2), metástasis cerebral (presente, ausente), y tratamiento con inhibidor EGFR de tirosin kinasa previo (sí, no). La mediana de duración del tratamiento en

estudio fue 31 semanas en el grupo de crizotinib en comparación con 12 semanas en el grupo de quimioterapia.

Los pacientes podían continuar el tratamiento que les fue asignado más allá del tiempo de la progresión de enfermedad definida por RECIST, así estimada por IRR, según el criterio del investigador si el paciente continuaba experimentado beneficios clínicos. Cincuenta y ocho de 84 (69%) de los pacientes tratados con crizotinib y 17 de 119 (14%) de los pacientes tratados con quimioterapia continuaron su tratamiento por al menos 3 semanas después de la progresión de enfermedad objetivo.

Los datos demográficos y las características basales de la enfermedad para pacientes en este estudio fueron similares entre los grupos de crizotinib y quimioterapia, en relación con género (femenino: 57% frente a 55% para crizotinib frente a quimioterapia, respectivamente), edad mediana (51 frente a 49 años), raza (blanca: 52% en ambos grupos de tratamiento, y asiática: 46% frente a 45%); estado de tabaquismo (fumadores actuales: 3% frente a 5%; ex fumadores: 34% frente a 31%, y no fumadores: 62% frente a 64%), enfermedad metastásica (95% frente a 91%), histología tumoral (adenocarcinoma: 94% frente a 92%), estado de rendimiento (ECOG 0 o 1: 89% frente a 91%; y ECOG 2: 11% frente a 9%) y metástasis cerebrales (presente: 35% en ambos grupos de tratamiento).

Crizotinib prolongó considerablemente la PFS en comparación con la quimioterapia, según lo evaluado por la IRR. Los datos de eficacia del estudio 1007 aleatorizado de fase 3 se resumen en la Tabla 5, y la curva Kaplan-Meier para PFS se muestra en la Figura 4.

Tabla 5. Resultados de eficacia de estudio 1007 aleatorizado de fase 3 (población de análisis completa) en pacientes con NSCLC avanzado ALK-positivo tratado previamente *

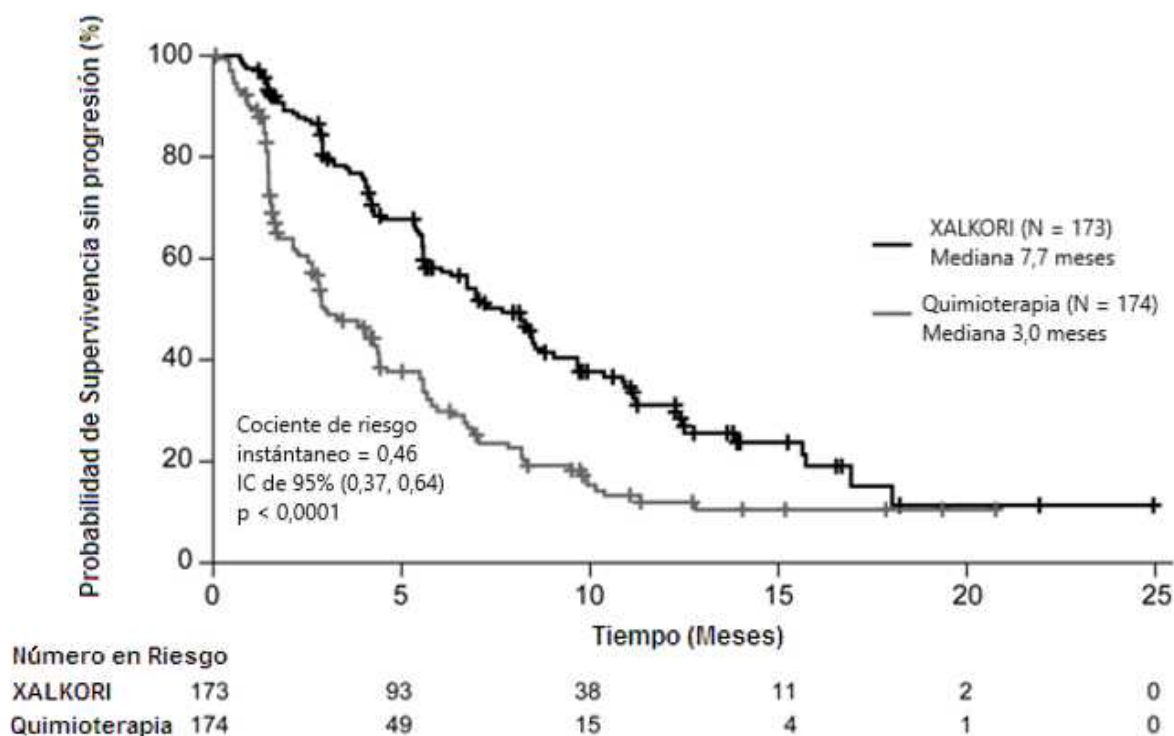
Parámetro de respuesta	Crizotinib (N = 173)	Quimioterapia (N = 174)
Sobrevida libre de progresión (según IRR)		
Cantidad de eventos, n (%)	100 (58%)	127 (73%)
Mediana de PFS en meses (IC de 95%)	7,7 (6,0, 8,8)	3,0 ^a (2,6, 4,3)
HR (IC de 95%) ^b	0,49 (0,37, 0,64)	
Valor p ^c	<0,0001	
Sobrevida global^d		
Cantidad de muertes, n (%)	116 (67%)	126 (72%)
Mediana de OS en meses (IC de 95%)	21,7 (18,9, 30,5)	21,9 (16,8, 26,0)
HR (IC de 95%) ^b	0,85 (0,66, 1,10)	
Valor p ^c	0,1145	
Tasa de respuesta objetiva (según IRR)		
Tasa de respuesta objetiva % (IC de 95%)	65% (58, 72)	20% ^e (14, 26)
Valor p ^f	<0,0001	
Duración de la respuesta		
Mediana ^g , meses (IC de 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 riesgo instantáneo; IRR = revisión de radiología independiente; PFS = sobrevida libre de progresión; OS = sobrevida global.

* PFS, Tasa de respuesta objetiva y Duración de la respuesta se basaron en la fecha de corte de datos de 30 de marzo de 2012; OS se basó en la fecha de corte de datos de 31 de agosto de 2015.

- Los tiempos medianos de PFS fueron de 4,2 meses (IC de 95%: 2,8, 5,7) para pemetrexed (HR = 0,59; valor p = 0,0004 para crizotinib en comparación con pemetrexed) y 2,6 meses (IC de 95%: 1,6, 4,0) para docetaxel (HR = 0,30; valor p < 0,0001 para crizotinib en comparación con docetaxel).
- Según en el análisis estratificado de riesgos proporcionales de Cox.
- Según la prueba de orden logarítmico estratificada (unilateral).
- Actualizado basado en el análisis de OS final. El análisis de OS no se ajustó para los efectos potencialmente confusos del traspaso.
- Las ORR fueron del 29% (IC de 95%: 21, 39) para pemetrexed (valor p < 0,0001 en comparación con crizotinib) y 7% (IC de 95%: 2, 16) para docetaxel (valor p < 0,0001 en comparación con crizotinib).
- Según la prueba estratificada de Cochran-Mantel-Haenszel (bilateral).
- Estimado con el método de Kaplan-Meier.

Figura 4. Curvas Kaplan-Meier para Sobrevida sin Progresión (según la IRR) por grupo de tratamiento en el Estudio aleatorizado de fase 3 1007 (Análisis de la población total) en pacientes con NSCLC avanzado ALK-positivo tratado previamente

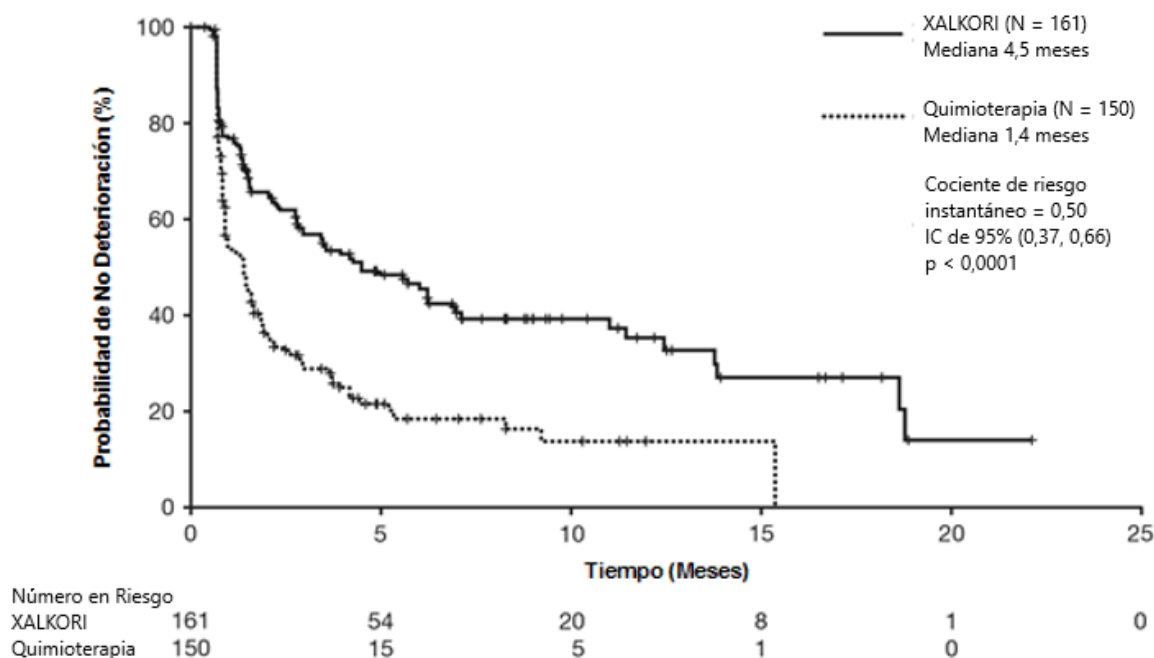


Se recolectaron datos de síntomas informados por el paciente y calidad de vida global mediante EORTC QLQ-C30 y su módulo de cáncer pulmonar (EORTC QLQ-LC13) en el período basal (día 1, ciclo 1) y día 1 de cada ciclo subsiguiente de tratamiento. Un total de 162 pacientes en el grupo de crizotinib y 151 en la de quimioterapia habían completado los cuestionarios de EORTC QLQ-C30 y LC13 en el período basal y en al menos una visita posterior al período basal.

TTD fue preespecificado como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera ocurrencia de un aumento ≥ 10 puntos en los resultados de base en síntomas de dolor (dolor torácico según la Quality of Life Questionnaire for Lung Cancer (QLQ-LC13) de la European Organization for research and Treatment of Cancer (EORTC), tos (según la EORTC QLQ-LC13), o disnea (según la EORTC QLC-LC13). La mediana de TTD en dolor de pecho, disnea, o tos reportados por pacientes, como punto de término compuesto fue 4,5 meses (95% CI: 3,0 meses, 6,9 meses) en el grupo de crizotinib comparado con 1,4 meses (95% CI: 1,0 meses, 1,6 meses) en el grupo de quimioterapia. El tratamiento con crizotinib fue asociado con un TTD significativamente más largo en los síntomas de dolor en el pecho, disnea, o tos comparado con quimioterapia (tasa de riesgo 0,50; 95% CI: 0,37, 0,66; Hochberg ajustada a log-rank valor p < 0,0001).

El cambio de los resultados de base fue significativamente diferente entre los 2 grupos de tratamiento, con una mejora significativamente mayor observada en la calidad de vida global en el grupo de crizotinib comparado al grupo de quimioterapia (diferencia general en el cambio de los resultados de base 9,84; valor p < 0,0001).

Figura 5. Gráfico de Kaplan-Meier del tiempo hasta deterioro en dolor (torácico), disnea o tos (criterio de valoración compuesto) por grupo de tratamiento (población evaluable de desenlace informado por paciente) en pacientes con NSCLC avanzado ALK-positivo tratado previamente



Estudios de grupo único en NSCLC avanzado ALK-positivo

El uso de crizotinib como agente único en el tratamiento de NSCLC avanzado ALK positivo con o sin metástasis cerebral fue investigado en 2 estudios de grupo único multicéntricos, multinacionales (Estudios 1001 y 1005). Los pacientes que se inscribieron para estos estudios habían recibido terapia sistémica previamente, con la excepción de 16 pacientes en el Estudio 1001 y 3 pacientes en el Estudio 1005 que no tuvieron este tipo de tratamiento para enfermedades metastásicas o avanzadas localmente. El objetivo primario de eficacia en ambos estudios fue la Tasa de Respuesta Objetiva (ORR) según los Criterios de Evaluación de Respuesta de los Tumores Sólidos (RECIST). En los puntos de término secundarios se incluyeron: Tiempo hasta la Respuesta Tumoral (TTR), Duración de la Respuesta (DR), Sobrevida Libre de Progresión (PFS) y Sobrevida Global (OS). Los pacientes tomaron 250 mg de crizotinib vía oral dos veces al día.

En el estudio 1001 (N = 119), las características demográficas fueron 50% femenino; edad mediana de 51 años; estado de rendimiento basal ECOG de 0 o 1 (87%) o 2 (12%), 62% blanca y 29% asiática; <1% de fumadores actuales, 27% de exfumadores y 72% de no fumadores. Las características de la enfermedad fueron 96% metastásica, 98% histología de adenocarcinoma y 13% sin ningún tratamiento sistémico previo para la enfermedad metastásica.

En el estudio 1005 (N = 934), las características demográficas fueron 57% femenino; edad mediana de 53 años; estado de rendimiento basal ECOG de 0/1 (82%) o 2/3 (18%); 52% blanca y 44% asiática; y 4% fumadores actuales, 30% exfumadores y 66% no fumadores. Las características de la enfermedad fueron 92% metastásica, 94% histología de adenocarcinoma.

En el Estudio 1001, los pacientes con NSCLC avanzado debieron tener tumores positivos a ALK antes de participar en el estudio clínico. Se identificó el NSCLC ALK positivo mediante una cantidad de ensayos de estudios clínicos locales. Ciento diecinueve pacientes con NSCLC avanzado positivo a la ALK se inscribieron en el Estudio 1001 al momento del cierre de datos para los análisis de PFS y ORR. La duración mediana del tratamiento fue de 32 semanas. Hubo dos respuestas completas y 69 parciales para una ORR de 61%. La duración de respuesta mediana fue de 48,1 semanas. El cincuenta y cinco por ciento de las respuestas tumorales objetivas se lograron durante las primeras 8 semanas del tratamiento. Los datos de OS del estudio 1001 se actualizaron según los 154 pacientes con NSCLC avanzado ALK-positivo. La mediana de OS al momento del corte de datos era de 28,9 meses (IC de 95%: 21,1, 40,1).

En el Estudio 1005, los pacientes con NSCLC avanzado debieron tener tumores positivos a la ALK antes de participar en el estudio clínico. Para la mayoría de los pacientes se identificó al NSCLC positivo a la ALK mediante FISH.

Novecientos treinta y cuatro pacientes con NSCLC avanzado ALK positivo fueron tratados con crizotinib en el Estudio 1005 al momento del cierre del registro de datos para los análisis de PFS y ORR. La duración mediana de tratamiento para estos pacientes fue 23 semanas. Los pacientes podían continuar el tratamiento que les fue asignado más allá del tiempo de la progresión de enfermedad definida por RECIST, así estimada por IRR, según el criterio del investigador si la evaluación riesgo/beneficio justificaba la continuación del tratamiento. Setenta y siete de 106 pacientes (73%) continuaron el tratamiento con crizotinib por al menos 3 semanas después de la progresión de enfermedad objetivo.

Setecientos sesenta y cinco pacientes con NSCLC avanzado ALK-positivo del Estudio 1005 fueron evaluables en respuesta e identificados por el mismo ensayo FISH usado en el Estudio de fase 3 aleatorizado 1007. Hubo 8 respuestas completas y 357 respuestas parciales para una ORR de 48%. La DR mediana fue 47 semanas. Ochenta y tres por ciento de respuestas de tumor objetivo se lograron dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento. Los datos de OS del estudio 1005 se actualizaron según los 905 pacientes con NSCLC avanzado ALK-positivo identificado por el mismo ensayo FISH en el estudio 1007 aleatorizado de fase 3. La mediana de OS al momento del cierre de datos era de 21,5 meses (IC de 95%: 19,3, 23,6).

Datos de eficacia de los Estudios 1001 y 1005 se proporcionan en la Tabla 6.

Tabla 6. Resultados de eficacia de los Estudios 1001 y 1005 en pacientes con NSCLC avanzado positivo a la ALK

Parámetro de eficacia	Estudio 1001	Estudio 1005
	N = 119^a	N = 765^a
ORR ^a [% (95% IC)]	61 (52, 70)	48 (44, 51)
TTR [mediana (rango)] semanas	7,7 (4, 40)	6,1 (3, 49)
DR ^b [mediana (95% IC)] semanas	48,1 (36, no logrado)	47,3 (36, 54)
PFS ^b [mediana (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 de 95%)] meses	28,9 (21,1, 40,1)	21,5 (19,3, 23,6)

Abreviaturas: N/n = cantidad de pacientes; IC = intervalo de confianza; ORR = tasa de respuesta objetiva; TTR = tiempo hasta respuesta de tumor; DR = duración de la respuesta; PFS = sobrevida libre de progresión; OS = sobrevida global

^a Fechas por cierre de datos: 15 de septiembre de 2010 (estudio 1001) y 15 de febrero de 2012 (estudio 1005).

^b No se evaluaron tres pacientes para la respuesta en el Estudio 1001, y 42 pacientes en el Estudio 1005.

^c Cálculo estimado usando el método Kaplan-Meier.

^d Datos de PFS del estudio 1005 incluyen 807 pacientes en la población de análisis de seguridad identificados por el ensayo de FISH (fecha por cierre de datos: 15 de febrero de 2012).

^e Fecha por cierre de datos: 30 de noviembre de 2013.

NSCLC Avanzado ROS1-Positivo

En el estudio 1001, multicéntrico, internacional, de un solo grupo se investigó la administración de crizotinib como agente único en el tratamiento de NSCLC avanzado ROS1-positivo. Se inscribió en el estudio a un total de 53 pacientes con NSCLC avanzado ROS1-positivo, al momento del corte de los datos, incluidos 46 pacientes con NSCLC avanzado ROS1-positivo tratados previamente y 7 pacientes que no habían recibido tratamiento sistémico previo. El criterio primario de valoración de la eficacia fue la ORR según RECIST. Los criterios secundarios de valoración incluyeron TTR, DR, PFS y OS. Los pacientes recibieron crizotinib 250 mg por vía oral dos veces al día.

Las características demográficas fueron: 57% femenino, edad mediana de 55 años, escala de valoración funcional del ECOG inicial de 0 o 1 (98%) o 2 (2%), 57% blancos y 40% asiáticos; 25% exfumadores y 75% sin haber fumado nunca. Las características de la enfermedad fueron: 94% metastásica, 96% histología de adenocarcinoma y 13% sin terapia sistémica previa para la enfermedad metastásica.

En el estudio 1001, se requería que los pacientes tuvieran NSCLC avanzado ROS1-positivo antes de ingresar al ensayo clínico. En la mayoría de los pacientes, el NSCLC ROS1-positivo fue identificado mediante FISH. La duración mediana del tratamiento fue de 22,4 meses (IC del 95%: 15,0; 35,9). Hubo 6 respuestas completas y 32 respuestas parciales para una ORR del 72% (IC del 95%: 58%, 83%). LA DR mediana fue de 24,7 meses (IC del 95%: 15,2, 45,3). El 50% de las respuestas objetivas al tumor se lograron durante las primeras 8 semanas de tratamiento. La PFS

mediana al momento del corte de los datos fue de 19,3 meses (IC del 95%: 15,2, 39,1). La mediana de supervivencia global (OS) al momento del corte de los datos fue de 51,4 meses (IC del 95%: 29,3; NR).

Los datos de eficacia de los pacientes con NSCLC avanzado ROS1-positivo del estudio 1001 se suministran en la Tabla 7.

Tabla 7. Resultados de Eficacia de NSCLC Avanzado ROS1-Positivo del Estudio 1001

Parámetro de Eficacia	Estudio 1001
	N = 53 ^a
ORR [% (IC del 95%)]	72 (58, 83)
TTR [mediana (rango)] semanas	8 (4, 104)
DR ^b [mediana (IC del 95%)] meses	24,7 (15,2, 45,3)
PFS ^b [mediana (IC del 95%)] meses	19,3 (15,2, 39,1)
OS [mediana (IC del 95%)] meses	51,4 (29,3, NR)

Abreviaturas: N = cantidad de pacientes; IC = intervalo de confianza; ORR = tasa de respuesta objetiva; NR = no alcanzado; TTR = tiempo hasta la respuesta del tumor; DR = duración de respuesta; OS = supervivencia global; PFS = supervivencia libre de progresión. OS se basa en un mediano de seguimiento de aproximadamente 63 meses.

- a. De acuerdo con la fecha de corte de los datos 30 de junio de 2018.
- b. Estimación mediante el método de Kaplan-Meier.

Ancianos (ver Sección 4.2 y 5.2)

De 171 pacientes con NSCLC ALK-positivo tratados con crizotinib en el estudio 1014 aleatorizado de fase 3, 22 (13%) tenían 65 años o más y 109 pacientes ALK-positivos tratados con crizotinib que pasaron del grupo de quimioterapia, 26 (24%) tenían 65 años o más. De 172 pacientes ALK-positivos tratados con crizotinib en el estudio 1007 aleatorizado de fase 3, 27 (16%) tenían 65 años o más. De 154 y 1063 pacientes con NSCLC ALK-positivos en el estudio 1001 y 1005, 22 (14%) y 173 (16%) tenían 65 años o más, respectivamente. En los pacientes con NSCLC ALK-positivo, la frecuencia de las reacciones adversas por lo general fue similar para los pacientes <65 años y pacientes ≥65 años, salvo por edema y estreñimiento, que se informaron con mayor frecuencia en el estudio 1014 entre pacientes tratados ≥65 años con crizotinib. No se observaron diferencias generales en la eficacia en comparación con pacientes más jóvenes. De los 53 pacientes con NSCLC ROS1-positivo en el estudio de un solo grupo 1001, 15 (28%) tenían 65 años de edad o más.

5.2 Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

Según una administración única oral de la dosis hecha en ayunas, crizotinib se absorbe con una mediana de tiempo de 4 a 6 horas hasta lograr los picos de las concentraciones.

Siguiendo con crizotinib 250 mg dos veces al día, se alcanzó el equilibrio dinámico dentro de los 15 días y permaneció estable, con una mediana de la proporción de acumulación de 4,8. Se determinó que la biodisponibilidad de crizotinib era de 43% (rango: 32 al 66%) según la administración de una dosis oral única de 250 mg.

Una comida con alto contenido de grasa redujo el área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo desde cero hasta el infinito (ABC_{inf}) y la concentración plasmática máxima observada ($C_{máx}$) de crizotinib aproximadamente al 14% al administrarles una dosis única de 250 mg a voluntarios saludables. Crizotinib se puede administrar con o sin alimentos (ver Sección 4.2).

Distribución

El volumen medio geométrico de distribución (V_{ss}) de crizotinib fue de 1772 L según la administración intravenosa de una dosis de 50 mg, que indica una distribución extensiva hacia los tejidos desde el plasma.

La unión de crizotinib con las proteínas del plasma humano *in vitro* es del 91%, independientemente de la concentración de la medicación. Los estudios *in vitro* indicaron que crizotinib es un sustrato para la glicoproteína P (P-gp). La razón de concentración de sangre a plasma es de aproximadamente 1.

Metabolismo

Los estudios *in vitro* indicaron que CYP3A4/5 fueron las principales enzimas involucradas en la depuración metabólica de crizotinib. Las principales vías metabólicas en los humanos fueron la oxidación del anillo piperidínico hacia el crizotinib lactámico y la *O*-dealquilación, con la subsecuente conjugación de la Fase 2 de los metabolitos de la *O*-dealquilación.

Los estudios *in vitro* en los microsomas del hígado humano demostraron que el crizotinib es un inhibidor de la CYP2B6 y CYP3A dependientes del tiempo que dependen del tiempo.

Eliminación

Siguiendo a las dosis únicas de crizotinib, la vida media semivida terminal plasmática de crizotinib fue de 42 horas en los pacientes.

Después de la administración de una dosis única radiomarcada de 250 mg en individuos saludables, el 63% y el 22% de la dosis administrada se recuperó en las heces y en la orina, respectivamente. El crizotinib sin cambios representó aproximadamente el 53% y el 2,3% de la dosis administrada en las heces y en la orina, respectivamente.

La depuración media aparente (CL/F) de crizotinib fue inferior al equilibrio dinámico (60 L/hr) después de 250 mg dos veces al día que después de una dosis única de 250 mg vía oral (100 L/hr), que se debió probablemente a la autoinhibición de CYP3A por crizotinib luego de varias dosis.

Interacciones medicamentosas

Coadministración de Crizotinib y sustratos de CYP3A

Se identificó a crizotinib como un inhibidor de CYP3A tanto *in vitro* como *in vivo*.

Después de 28 días de dosis de crizotinib a 250 mg tomados dos veces por día por parte de pacientes con cáncer, la ABC_{inf} del midazolam oral fue 3,7 veces mayor (90% CI: 2,63-5,07) los que se visualizaron cuando se administró solo midazolam, lo que indicó que crizotinib es un inhibidor moderado de CYP3A (ver Sección 4.5).

Coadministración de crizotinib e inhibidores de CYP3A

La coadministración de crizotinib (250 mg una vez al día) con itraconazol (200 mg una vez al día), un potente inhibidor de CYP3A, produjo aumentos de 57% y 33% en el área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo en estado de equilibrio desde la hora 0 hasta el tiempo tau de crizotinib, el intervalo de la dosificación (ABC_{τ}) y C_{\max} , respectivamente, en comparación a cuando se administró crizotinib solo (ver Sección 4.5).

Coadministración de crizotinib e inductores de CYP3A

La coadministración de crizotinib (250 mg dos veces al día) con rifampina (600 mg una vez al día), un fuerte inductor de CYP3A, provocó disminuciones de 84% y 79% en los valores en estado estacionario de ABC_{τ} y C_{\max} de crizotinib, respectivamente, comparados con la administración de crizotinib solamente (ver Sección 4.5).

Coadministración de crizotinib y Agentes que aumentan el pH gástrico

La solubilidad acuosa de crizotinib es dependiente del pH un bajo pH (ácido) produce mayor solubilidad. La administración de una dosis única de crizotinib de 250 mg a continuación de un tratamiento con esomeprazol 40 mg una vez al día por 5 días resultó en una disminución de aproximadamente 10% en la exposición total de crizotinib (ABC_{inf}) y no tuvo cambios en el pico de exposición (C_{\max}); el alcance del cambio en la exposición total no fue clínicamente significativo. Por lo tanto, no se requiere ajustes en la dosis de inicio cuando crizotinib es coadministrado con agentes que aumentan el pH gástrico (como los inhibidores de bomba de protones, bloqueadores H_2 o antiácidos).

Coadministración con otros sustratos de CYP

Los estudios *in vitro* indicaron que las interacciones medicamentosas clínicas pueden no ocurrir como resultado de la inhibición mediada por crizotinib del metabolismo de los medicamentos que son sustratos de CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6.

Crizotinib es un inhibidor de CYP2B6 *in vitro*. Por lo tanto, crizotinib puede acarrear el riesgo de aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos coadministrados predominantemente metabolizados por CYP2B6. Un estudio *in vitro* de hepatocitos humanos indicó las interacciones medicamentosas clínicas pueden no ocurrir como resultado de la inducción mediada con crizotinib del metabolismo de los medicamentos que son sustratos de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP3A.

Coadministración con sustratos UGT

Los estudios *in vitro* indican que las interacciones medicamentosas clínicas son poco probables de ocurrir como resultado de la inhibición mediada por crizotinib de los medicamentos que son sustratos de uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT)1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 o UGT2B7.

Coadministración con medicamentos que son sustratos de transportadores

Crizotinib es un inhibidor de la glicoproteína P (P-gp) *in vitro*. Por lo tanto, el crizotinib puede acarrear el riesgo de aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos coadministrados que son sustratos de P-gp CYP2B6.

Crizotinib es un inhibidor de OCT1 y OCT2 *in vitro*. Por lo tanto, crizotinib puede tener potencial de aumentar las concentraciones plasmáticas de medicamentos coadministrados que son sustratos de OCT1 o OCT2.

In vitro, crizotinib no inhibió el polipéptido transportador de aniones orgánicos de las proteínas hepáticas humanas de absorción y transporte (OATP)1B1 o OATP1B3, o el transportador de aniones orgánicos de las proteínas renales de absorción y transporte (OAT1) o OAT3 en concentraciones clínicas relevantes. en concentraciones terapéuticas. Por lo tanto, las interacciones medicamentosas clínicas pueden no ocurrir como resultado de la inhibición mediada con crizotinib de los medicamentos de absorción hepática o renal que son sustratos para estos transportadores.

Efecto en otras proteínas de transporte

Crizotinib no es inhibidor de BSEP *in vitro* en concentraciones clínicas relevantes.

Farmacocinética en grupos de pacientes especiales

Deterioro hepático: Como el crizotinib se metaboliza de manera extensa en el hígado, los pacientes con deterioro hepático leve (ya sea, AST > LSN y bilirrubina total \leq LSN o cualquier AST y bilirrubina total > LSN, pero $\leq 1,5 \times$ LSN), moderado (cualquier AST y bilirrubina total $> 1,5 \times$ LSN y $\leq 3 \times$ LSN), o severo (cualquier AST y bilirrubina total $> 3 \times$ LSN) o función hepática normal (AST y bilirrubina total \leq LSN), que eran controles emparejados para deterioro hepático leve o moderado, se inscribieron en un estudio clínico abierto no aleatorizado (Estudio 1012), basado en la clasificación del NCI.

Posterior a la dosis de crizotinib 250 mg dos veces al día, los pacientes con deterioro hepático leve (N = 10) mostraron una exposición sistémica similar de crizotinib en estado de equilibrio, en comparación con los pacientes con función hepática normal (N = 8) con cocientes de la media geométrica para el área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo como exposición diaria en estado de equilibrio (ABC_{diario}) y $C_{\text{máx}}$ de 91,1% y 91,2%, respectivamente. No se recomienda ajustar la dosis inicial para los pacientes con deterioro hepático leve.

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

Los parámetros de exposición sistémica de crizotinib, ABC_{diario} y $C_{\text{máx}}$, en pacientes con deterioro hepático severo (N = 6) que recibieron crizotinib en dosis de 250 mg una vez al día fueron de aproximadamente 64,7% y 72,6%, respectivamente, en comparación con aquellos pacientes con función hepática normal que recibieron dosis de 250 mg dos veces al día.

Se recomienda realizar un ajuste de la dosis de crizotinib cuando se administra crizotinib a pacientes con deterioro hepático moderado o severo (ver Secciones 4.2 y 4.4).

Deterioro renal: Se enrolaron pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina [CLcr] 60 a 90 mL/min) y moderada (CLcr 30 a 60 mL/min) en los estudios de grupo único 1001 y 1005. Se evaluó el efecto de la función renal, medida por CL_{cr} base en estados estacionarios a través de concentraciones (C_{min,ss}). En el Estudio 1001, la media geométrica del plasma ajustada C_{min,ss} en los pacientes con insuficiencia renal leve (N = 35) y moderada (N = 8) fue 5,1% y 11% más alta, respectivamente, que en los pacientes con función renal normal. En el Estudio 1005, la media geométrica del plasma ajustada C_{min,ss} en los pacientes con insuficiencia renal leve (N = 191) y moderada (N = 65) fue 9,1% y 15% más alta, respectivamente, que en los pacientes con función renal normal. Adicionalmente, el análisis de la farmacocinética de la población de los Estudios 1001, 1005 y 1007 determinó que CLcr no tenía un efecto clínico-significativo en la farmacocinética de crizotinib. Debido al reducido tamaño de los aumentos en la exposición a crizotinib (5-15%), no se recomiendan ajustes en la dosis de inicio para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Después de una dosis única de 250 mg en sujetos con insuficiencia renal severa (CLcr < 30 mL/min) que no requieren diálisis peritoneal o hemodiálisis, el ABC_{inf} y C_{máx} de crizotinib aumentaron en un 79% y 34%, respectivamente, comparados con los pacientes con función renal normal. Se recomienda un ajuste de la dosis de crizotinib al administrarlo a pacientes con insuficiencia renal severa que no requieren diálisis peritoneal o hemodiálisis (ver Secciones 4.2 y 4.4).

Edad: Basado en el análisis farmacocinético de la población de los Estudios 1001, 1005 y 1007, la edad no tiene efectos sobre la farmacocinética de crizotinib (ver Secciones 4.2 y 5.1).

Peso Corporal y Género: Basado en el análisis farmacocinético de la población de los Estudios 1001, 1005 y 1007, no hubo un efecto clínicamente significativo del peso corporal o género sobre la farmacocinética de crizotinib.

Etnicidad: Basado en el análisis farmacocinético de la población de los Estudios 1001, 1005 y 1007, el área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo en estado estacionario (ABC_{ss}) (IC de 95%) prevista fue 23-37% más alto en pacientes Asiáticos (n = 523) que en pacientes no Asiáticos (n = 691).

Electrofisiología cardíaca

El riesgo de prolongación del intervalo QT de crizotinib se evaluó en los pacientes con NSCLC ALK-positivo o ROS1-positivo que tomaron 250 mg de este medicamento dos veces al día. Se reunieron los ECG seriados en triplicado después de una dosis única y en equilibrio dinámico para evaluar el efecto de crizotinib en los intervalos QT. Se descubrió que 34 de 1619 pacientes (2,1%) con al menos 1 evaluación del ECG posterior al inicio tenían QTcF (QT corregido por el método de Fridericia) ≥ 500 msec, y que 79 de 1585 pacientes (5,0%) con al menos 1 evaluación del ECG posterior al inicio tenían un aumento desde el valor basal QTcF ≥ 60 msec por la evaluación de lectura automatizada de la máquina de ECG (ver Sección 4.4).

Un subestudio de ECG que utilizó mediciones ECG manuales a ciegas se realizó en 52 pacientes con NSCLC ALK-positivo que recibieron crizotinib 250 mg dos veces al día. Un análisis de tendencia central indicó que se puede excluir un efecto QTc ≥ 20 msec. Un análisis farmacocinético/farmacodinámico indicó una relación entre la concentración plasmática de crizotinib y el QTc. Además, se halló que la disminución en el ritmo cardíaco estaba asociada a una mayor concentración plasmática de crizotinib (ver Sección 4.4).

5.3 Datos de Seguridad Preclínica

Genotoxicidad

Crizotinib no fue mutagénico *in vitro* en el ensayo de mutación reversa bacteriana (Ames). Crizotinib fue aneugénico en un ensayo *in vitro* de micronúcleo en las células del ovario del hámster chino y en un ensayo *in vitro* de anomalía en cromosoma de linfocito humano. Se visualizaron pequeños aumentos de las anomalías de las estructuras de los cromosomas en concentraciones citotóxicas en linfocitos humanos. En la médula de la rata *in vivo*, solo se visualizaron aumentos en los micronúcleos a dosis que excedían significativamente la exposición humana esperada. Se observaron aumentos en los micronúcleos en las ratas a 250 mg/kg/día (aproximadamente 4 veces la ABC en la dosis recomendada para humanos).

Carcinogenia

No se han realizado estudios de carcinogenia con crizotinib.

Fertilidad

No se han realizado estudios específicos con crizotinib en animales para evaluar el efecto sobre la fertilidad; sin embargo, se considera que crizotinib acarrea el riesgo de impedir la función reproductiva y la fertilidad en los humanos, según los resultados en estudios de toxicidad con repetidas dosis realizados en las ratas. Entre los resultados obtenidos en el aparato reproductor masculino, se incluye la degeneración de espermatozoides en la paquitena testicular en las ratas tratadas con ≥ 50 mg/kg/día durante 28 días (aproximadamente equivalente a la exposición clínica humana, con base en la ABC). Entre los resultados obtenidos en el aparato reproductor femenino, se incluye la necrosis de célula única de los folículos ováricos de una rata tratada con 500 mg/kg/día durante 3 días.

6. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de Excipientes

Glicolato sódico de almidón de papa, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio vegetal, fosfato de calcio dibásico anhidro.

Cubierta de cápsula color rosado opaco: gelatina, dióxido de titanio y óxido de hierro rojo.

Cubierta de cápsula color blanco opaco: dióxido de titanio y gelatina.

La tinta de impresión contiene goma shellac, hidróxido de potasio, óxido de hierro negro, propilenglicol y solución de amoníaco.

6.2 Incompatibilidades

No aplica

6.3 Período de Eficacia

36 meses

6.4 Condiciones de Almacenamiento

Almacenar a una temperatura no mayor a 30 °C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frascos de HDPE con tapas a prueba de niños y/o blíster de PVC/aluminio impreso en estuche de cartulina impreso

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otros manejos

No aplica

Documento de referencia utilizado para la actualización: CDS Versión 25.0

Para mayor información, se puede contactar con:

Pfizer Chile S.A.

Depto. Médico.

Cerro el Plomo 5680, Torre 6, Piso 16, Las Condes, Santiago.

Teléfono: 2-22412035