



**XALKORI**  
(Crizotinib)  
Cápsula

## 1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO

XALKORI 200 mg Cápsula  
XALKORI 250 mg Cápsula

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

### *Excipiente(s)*

Para obtener una lista completa de excipientes, ver sección 15.1

## 3. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Administración oral

## 4. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas

## 5. INDICACIONES Y USO

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

## 6. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

### 6.1 Selección del paciente

Seleccione los pacientes para el tratamiento de NSCLC metastásico con XALKORI con base en la presencia de positividad de ALK o ROS1 en especímenes tumorales [*ver Indicaciones y Uso (5)*].

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

<http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/InVitroDiagnostics/ucm301431.htm>.

### 6.2 Dosis recomendada

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

La dosis recomendada de XALKORI en pacientes con insuficiencia renal grave [depuración de la creatinina ( $CL_{cr}$ ) <30 ml/min], la cual no requiere diálisis es de 250 mg oralmente, una vez por día [*ver Uso en Poblaciones Específicas (11.7) y Farmacología Clínica (13.3)*].

XALKORI puede ser tomado con o sin comida. Deglute las cápsulas completamente. Si se olvida una dosis de XALKORI, cubra esa dosis a menos que la siguiente dosis esté en el plazo de las 6 horas. Si ocurren vómitos después de recibir una dosis de XALKORI, tome la próxima dosis en el momento habitual.

### 6.3 Modificación de la Dosis

Reduzca la dosis como se indica a continuación, si se requieren 1 o más reducciones de la misma debido a las reacciones adversas de gravedad Grado 3 o 4, como lo definido por el Instituto Nacional de Cáncer para los Criterios de Terminología Común para los Eventos Adversos (NCI CTCAE) versión 4.0:

- Primera reducción de la dosis: XALKORI 200 mg tomado oralmente dos veces por día
- Segunda reducción de la dosis: XALKORI 250 mg tomado oralmente una vez por día
- Interrumpa la toma permanentemente si no puede tolerar XALKORI 250 mg una vez por día oralmente

Las guías de reducción de la dosis son provistas en las Tablas 1 y 2.

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

Grado	Dosis de XALKORI
Grado 3	Suspender hasta la recuperación a Grado 2 o inferior, luego reanudar a la misma dosis y horario
Grado 4	Suspender hasta la recuperación a Grado 2 o inferior, luego reanudar en la próxima dosis inferior

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

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

Criterios	Dosis de XALKORI
Alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) superior a 5 veces el límite superior normal (LSN) con bilirrubina total inferior o equivalente a 1,5 veces del LSN (Límite superior normal)	Suspender hasta la recuperación al momento basal o inferior o igual a 3 veces el LSN, luego reanudar a la dosis reducida.
Elevación de ALT o AST superior a 3 veces el límite superior normal (LSN) con concurrente elevación de bilirrubina total superior a 1.5 veces el LSN (en ausencia de colestasis o hemólisis)	Descontinuar permanentemente.
Cualquier enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis relacionada con el grado del medicamento	Descontinuar permanentemente
QT corregido por la frecuencia cardíaca (QTc) superior a 500 ms en al menos 2 electrocardiogramas (ECG) por separado	Suspender hasta recuperación del período basal o a un QTc inferior a 481 ms, luego reanudar en una dosis reducida.
El QTc superior a 500 ms o superior o equivalente a 60 ms cambia del período basal con torsades de pointes o taquicardia ventricular polimórfica o signos/síntomas de arritmia grave	Descontinuar permanentemente.
Bradicardia <sup>a</sup> (sintomática, puede ser grave y médicamente importante, se indica intervención médica)	Suspender hasta la recuperación y lograr bradicardia asintomática o un ritmo cardíaco de 60 lpm o superior.  Evalúe los medicamentos concomitantes conocidos por causar bradicardia, así como medicamentos antihipertensivos.  Si se identifica o interrumpe la contribución del medicamento concomitante, o se ajusta su dosis, se reinicia en una dosis previa tras la recuperación hasta lograr bradicardia asintomática o un ritmo cardíaco de 60 lpm o superior.

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

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

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

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

## 7. CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

## 8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 8.1 Hepatotoxicidad

Ocurrió hepatotoxicidad inducida por el fármaco con resultado fatal en 2 (0,1%) de los 1719 pacientes tratados con XALKORI en ensayos clínicos. Las elevaciones concurrentes en alanina aminotransferasa (ALT) o de aspartato aminotransferasa (AST) mayores o iguales a 3 veces el límite superior normal (LSN) y la bilirrubina total mayor que o igual a 2 veces el LSN, con fosfatasa alcalina normal, ocurrió en 10 pacientes (<1%) en tratamiento con XALKORI. Elevaciones en el ALT o AST mayores a 5 veces el límite superior normal LSN ocurrieron en 187 (11,2%) y 95 (5,7%) pacientes, respectivamente. Diecisiete pacientes (1,0%) requirieron una interrupción permanente debido a las transaminasas elevadas. Las elevaciones de transaminasa generalmente ocurrieron dentro de los primeros 2 meses del tratamiento.

Monitorear con pruebas de función hepática incluyendo ALT, AST y bilirrubina total cada 2 semanas durante los primeros 2 meses de tratamiento, luego una vez al mes, y como este indicado clínicamente, con repetición más frecuente de la prueba para transaminasas hepáticas elevadas, fosfatasa alcalina, o bilirrubina total en pacientes que desarrollan elevaciones de transaminasas. Temporalmente suspenda, reduzca la dosis, o permanentemente interrumpa XALKORI como se describe en la Tabla 2 [*ver Dosis y Administración (6.3) y Reacciones Adversas (9)*].

### 8.2 Enfermedad Pulmonar Intersticial (Neumonitis)

La enfermedad pulmonar intersticial (ILD)/neumonitis severa, amenazante para la vida, o mortal puede ocurrir en pacientes tratados con XALKORI. Entre los ensayos clínicos (n=1719), 50 pacientes tratados con XALKORI (2,9%) presentaron ILD de algún grado, 18 pacientes (1,0%) presentaron ILD de Grado 3 o 4, y 8 pacientes (0,5%) presentaron ILD que resultó mortal. La enfermedad pulmonar intersticial generalmente ocurrió dentro de los 3 meses después del inicio con XALKORI.

Monitorear a los pacientes para síntomas pulmonares indicadores de ILD/neumonitis. Excluya otras posibles causas de ILD/neumonitis, e interrumpa permanentemente XALKORI en pacientes diagnosticados con ILD/neumonitis relacionada al medicamento [ver *Dosis y Administración (6.3)* y *Reacciones Adversas (9)*]

### **8.3 Prolongación del Intervalo QT**

La prolongación de QTc puede ocurrir en pacientes tratados con XALKORI. Entre los ensayos clínicos, se observó en 34 de 1616 (2,1%) pacientes un QTcF (QT corregido por la frecuencia cardíaca según el método de Fridericia) superior o igual a 500 ms y en 79 de 1582 (5,0%) pacientes un aumento de QTcF inicial superior o igual a 60 ms según lo indicado por la evaluación mediante lectura automática por un equipo del ECGs.

Evitar el uso de XALKORI en pacientes con síndrome QT largo congénito. Monitorear el ECG y los electrolitos en pacientes con falla cardíaca congestiva, bradiarritmias, anormalidades electrolíticas, o quienes toman medicamentos que se conoce prolongan el intervalo QT. Discontinuar permanentemente XALKORI en pacientes que desarrollen QTc superior a 500 ms o mayor o igual a 60 ms cambiados desde el basal con torsades de pointes o taquicardia ventricular polimórfica o signos/síntomas de arritmia grave. Interrumpa XALKORI en pacientes que desarrollen QTc superior a 500 ms en al menos 2 ECG por separado hasta que la recuperación a un QTc menor que o igual a 480 ms, luego reanudar XALKORI a una dosis reducida como se describe en la Tabla 2 [ver *Dosis y Administración (6.3)* y *Farmacología Clínica (13.2)*]

### **8.4 Bradicardia**

Bradicardia sintomática puede ocurrir en pacientes que reciben XALKORI. Entre los ensayos clínicos, la bradicardia ocurrió en 219 (12,7%) de 1719 pacientes tratados con XALKORI. El síncope de Grado 3 ocurrió en 2,4% de los pacientes tratados con XALKORI y en 0,6% de los pacientes tratados con quimioterapia.

Evite utilizar XALKORI en combinación con otros agentes que se sabe causan bradicardia (por ejemplo, betabloqueadores, bloqueadores del canal del calcio diferentes de dihidropiridina, clonidina y digoxina) tanto como sea posible. Monitorear el pulso cardíaco y la presión sanguínea regularmente. En casos de bradicardia sintomática, que no sea potencialmente mortal, suspenda XALKORI, hasta recuperación de la bradicardia asintomática o a un ritmo cardíaco de 60 lpm o superior, vuelva a evaluar el uso de medicación concomitante y ajuste la dosis de XALKORI. Interrumpa permanentemente en bradicardia potencialmente mortal debido a XALKORI; sin embargo, si ésta se asocia con un medicamento concomitante que se sabe causa bradicardia o hipotensión, suspenda XALKORI hasta recuperación de la bradicardia asintomática o un ritmo cardíaco de 60 lpm o superior, y si se pueden ajustar o interrumpir el tratamiento con los medicamentos concomitantes, reanude XALKORI a 250 mg una vez por día con monitorización frecuente [ver *Dosis y Administración (6.3)* y *Reacciones Adversas (9)*].

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

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

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

## 8.6 Toxicidad Embrio-fetal

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

## 9. REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se analizan más detenidamente en otras secciones del inserto:

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

### 9.1 Experiencia en Ensayos Clínicos

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

Los datos en la sección de Advertencias y Precauciones reflejan la exposición a XALKORI en 1719 pacientes que recibieron XALKORI 250 mg dos veces al día inscritos en el Estudios 1 (incluyendo 109 pacientes adicionales que cruzaron desde el grupo control), 2, 3, un ensayo de un solo grupo (n= 1063) de NSCLC ALK-positivo, y una expansión adicional del estudio de cohorte para encontrar la dosis de NSCLC ALK-positivo (n=154) [ver *Advertencias y Precauciones (8)*].

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

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

#### Estudio 1 de NSCLC Metastásico ALK-positivo Sin Tratamiento Previo

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

ausencia de toxicidades limitantes de la dosis relacionadas con la quimioterapia. Luego de los 6 ciclos, los pacientes permanecieron en el estudio sin tratamientos anti-cáncer adicionales, y las evaluaciones de los tumores continuaron hasta que se documentó la progresión de la enfermedad.

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

Se informaron reacciones adversas graves en 58 pacientes (34%) tratados con XALKORI. Las reacciones adversas graves más frecuentes informadas en pacientes tratados con XALKORI fueron disnea (4,1%) y embolia pulmonar (2,9%). Las reacciones adversas mortales en pacientes tratados con XALKORI ocurrieron en 2,3% pacientes, que comprendían: shock séptico, insuficiencia respiratoria aguda, y cetoacidosis diabética.

Se requirieron reducciones de la dosis debido a las reacciones adversas en el 6,4% de los pacientes tratados con XALKORI. Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a la reducción de la dosis en los pacientes tratados con XALKORI fueron náuseas (1,8%) y transaminasas elevadas (1,8).

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

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

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

Reacción adversa	XALKORI (N = 171)		Quimioterapia (Pemetrexed/Cisplatino o Pemetrexed/Carboplatino) (N = 169)	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
<b>Trastornos Cardíacos</b>				
QT prolongado del Electrocardiograma	6	2	2	0
Bradicardia <sup>a</sup>	14	1	1	0
<b>Trastornos Oculares</b>				
Trastorno de la visión <sup>b</sup>	71	1	10	0
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>				
Vómitos	46	2	36	3
Diarrea	61	2	13	1
Estreñimiento	43	2	30	0
Dispepsia	14	0	2	0
Disfagia	10	1	2	1
Dolor abdominal <sup>c</sup>	26	0	12	0
Esofagitis <sup>d</sup>	6	2	1	0
<b>Desórdenes Generales y Afecciones en el Lugar de Administración</b>				
Edema <sup>e</sup>	49	1	12	1
Pirexia	19	0	11	1
<b>Infecciones e Infestaciones</b>				
Infección respiratoria superior <sup>f</sup>	32	0	12	1
<b>Investigaciones</b>	8	1	2	0

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

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

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

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

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

#### Estudio 2 de NSCLC metastásico ALK-positivo con Tratamiento Previo

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

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

Se informaron reacciones adversas graves en 64 pacientes (37,2%) tratados con XALKORI y 40 pacientes (23,4%) en el grupo de quimioterapia. Las reacciones adversas graves más frecuentes informadas en pacientes tratados con XALKORI fueron: neumonía (4,1%), embolia pulmonar (3,5%), disnea (2,3%), e ILD (2,9%). Las reacciones adversas mortales en pacientes tratados con XALKORI en el Estudio 2, ocurrieron en 9 (5%) pacientes, que comprendían: síndrome de dificultad respiratoria aguda, arritmia, disnea, neumonía, neumonitis, embolia pulmonar, ILD, insuficiencia respiratoria y sepsis.

Se requirieron reducciones de la dosis debido a las reacciones adversas en el 16% de los pacientes tratados con XALKORI. Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a la reducción de la dosis en los pacientes tratados con XALKORI fueron: la elevación de la ALT (7,6%) entre ellos algunos pacientes con AST concurrente elevado, prolongación de QTc (2,9%) y neutropenia (2,3%).

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

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

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

Reacción adversa	XALKORI (N = 172)		Quimioterapia (Pemetrexed o Docetaxel) (N = 171)	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
<b>Trastorno del sistema nervioso</b>				
Mareos <sup>a</sup>	22	1	8	0
Disgeusia	26	0	9	0
Síncope	3	3	0	0
<b>Trastornos oculares</b>				
Trastorno de la visión <sup>b</sup>	60	0	9	0
<b>Trastornos cardíacos</b>				
QT prolongado del Electrocardiograma	5	3	0	0
Bradicardia <sup>c</sup>	5	0	0	0
<b>Investigaciones</b>				
Disminución de peso	10	1	4	0
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Vómitos	47	1	18	0
Nauseas	55	1	37	1
Diarrea	60	0	19	1
Estreñimiento	42	2	23	0
Dispepsia	8	0	3	0
<b>Infecciones e Infestaciones</b>				
Infección respiratoria superior <sup>d</sup>	26	0	13	1
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales</b>				
Embolia pulmonar <sup>e</sup>	6	5	2	2
<b>Desórdenes generales y afecciones en el</b>				



Reacción adversa	XALKORI (N = 172)		Quimioterapia (Pemetrexed o Docetaxel) (N = 171)	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
<b>lugar de administración</b> Edema <sup>f</sup>	31	0	16	0

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

Incluye casos informados en los términos agrupados:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Estudio 3 de NSCLC metastásico ROS1-positivo

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

### Descripción seleccionada de las reacciones adversas al medicamento

#### *Trastornos de la visión*

Los trastornos de la visión más comunes fueron deterioro visual, fotopsia, visión borrosa o vítreos flotantes ocurrieron en 1084 (63.1%) de 1719 pacientes. La mayoría (95%) de estos pacientes presentaron reacciones adversas visuales de Grado 1. Se presentaron 13 (0,8%) pacientes con deterioro visual de Grado 3 y 4 (0,2%) pacientes con deterioro visual de Grado 4.

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

#### *Neuropatía*

La neuropatía, comúnmente sensorial en la naturaleza, ocurrió en 435 (25%) de 1719 pacientes. La mayoría de los eventos (95%) eran Grado 1 o Grado 2 en gravedad.

#### *Quistes renales*

52 (3%) de los 1719 pacientes experimentaron quistes renales.

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

#### *Insuficiencia Renal*

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

## **10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

### **10.1 Fármacos que pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de Crizotinib**

La coadministración de crizotinib con inhibidores fuertes de citocromo P450 (CYP) 3A incrementan las concentraciones plasmáticas de crizotinib [*ver Farmacología Clínica (13.3)*]. Evitar el uso concomitante de inhibidores fuertes de CYP3A incluyendo pero no limitado a atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina, y voriconazol. Evitar la toronja y el jugo de toronja que también pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de crizotinib. Tenga cuidado con el uso concomitante de inhibidores moderados de CYP3A.

### **10.2 Fármacos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de Crizotinib**

La coadministración de crizotinib con inductores fuertes de CYP3A disminuyen las concentraciones plasmáticas de crizotinib [*ver Farmacología Clínica (13.3)*]. Evitar el uso concurrente de inductores fuertes de CYP3A incluyendo pero no limitado a carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutin, rifampina y la hierba de San Juan.

### **10.3 Fármacos cuyas concentraciones plasmáticas pueden ser alteradas por crizotinib**

Crizotinib inhibe ambas CYP3A *in vitro* e *in vivo* [*ver Farmacología Clínica (13.3)*]. Evite el uso concomitante de sustratos CYP3A con el rango terapéutico reducido, incluidos pero no limitados a alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimus, y tacrolimus en pacientes que toman XALKORI. Si se requiere el uso concomitante de estos sustratos de

CYP3A con rango terapéutico estrecho en pacientes que toman XALKORI, las reducciones de la dosis de los sustratos de CYP3A pueden ser necesarias debido a las reacciones adversas.

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

### **11.1 Embarazo**

#### Resumen de riesgos

Basado en su mecanismo de acción XALKORI puede causar daño fetal cuando es administrado a mujeres embarazadas [ver *Farmacología Clínica (13.1)*]. No hay datos disponibles del uso de XALKORI durante el embarazo. En estudios de reproducción animal, la administración oral de crizotinib en ratas preñadas durante la organogénesis a exposiciones similares a aquellas esperadas con la máxima dosis humana resultaron en embriotoxicidad y fetotoxicidad [ver *Datos*]. Se debe informar a mujeres embarazadas del riesgo potencial para el feto.

El riesgo de fondo estimado de defectos graves de nacimiento y abortos para las poblaciones indicadas es desconocido. Para la población en general de los EE.UU. el riesgo de fondo estimado de defectos graves de nacimiento y abortos en embarazos reconocidos clínicamente es 2 a 4% y 15 a 20% respectivamente.

#### Datos

##### *Datos animales*

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

### **11.2 Lactancia**

#### Resumen de Riesgos

No hay información sobre la presencia de crizotinib en la leche humana, los efectos en el lactante, o los efectos sobre la producción de leche. Dado su potencial de reacciones adversas en lactantes, no dar de lactar durante el tratamiento con XALKORI y por 45 días luego de la dosis final.

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

#### Anticoncepción

##### *Mujeres*

XALKORI puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas [ver *Uso en Poblaciones Específicas (11.1)*] Advertir a las mujeres con potencial reproductivo que deben usar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con XALKORI y por al menos 45 días después de la dosis final.

##### *Hombres*

Dado el potencial genotóxico, advertir a los varones con parejas femeninas con potencial reproductivo que deben utilizar preservativos durante el tratamiento con XALKORI y por al menos 90 días después de la dosis final [ver *Toxicología No clínica (14.1)*].

## Infertilidad

Basado en los hallazgos en órganos reproductivos de animales, XALKORI puede reducir la fertilidad en mujeres y varones con potencial reproductivo. No se sabe si estos efectos sobre la fertilidad son reversibles [ver *Toxicología No clínica (14.1)*].

### **11.4 Uso Pediátrico**

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

## Datos Animales

Se observó formación ósea disminuida en huesos largos en crecimiento, en ratas inmaduras 150 mg/kg/día luego de una dosis diaria durante 28 días (aproximadamente 5.4 veces la dosis recomendada humana en pacientes adultos con base en el ABC). Otras toxicidades potenciales concernientes a pacientes pediátricos no han sido evaluadas en animales juveniles.

### **11.5 Uso Geriátrico**

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

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

### **11.6 Insuficiencia Hepática**

XALKORI no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Como crizotinib, es extensivamente metabolizado en el hígado, la insuficiencia hepática es probable que incremente las concentraciones plasmáticas de crizotinib. Los estudios clínicos excluyeron pacientes con AST o ALT mayor que 2.5 veces LSN, o mayor que 5 veces LSN, si es debido a metástasis del hígado. Los pacientes con bilirrubina total mayor de 1.5 veces LSN también fueron excluidos. Por consiguiente, usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática [ver *Farmacología Clínica (13.3)*].

### **11.7 Insuficiencia renal**

Ningún ajuste de inicio de la dosis es necesario para pacientes con insuficiencia renal leve (CLcr de 60-89 ml/min) o moderado (CLcr de 30-59 ml/min), con base en el análisis farmacocinético de la población.

La exposición al crizotinib puede aumentar en pacientes con insuficiencia renal severa (CLcr<30 ml/min) que no requieren diálisis. Ajuste la dosis de XALKORI a 250 mg una vez al día, oralmente, en pacientes con insuficiencia renal severa que no requieran de diálisis [ver *Dosis y Administración (6.2)* y *Farmacología Clínica (13.3)*].

## **12. SOBREDOSIS**

No ha habido casos conocidos de sobredosis con XALKORI. No hay antídoto para XALKORI.

## **13. FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

### **13.1 Mecanismo de Acción**

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

### 13.2 Farmacodinamia

#### Electrofisiología Cardíaca

En un sub-estudio de ECG, realizado en 52 pacientes con NSCLC ALK-positivo que recibieron crizotinib 250 mg dos veces al día, la media máxima de cambio de QTcF (QT corregido según el método de Fridericia) desde el periodo basal fue de 12,3 ms (IC bilateral superior del 90%: 19,5 ms). Un análisis de exposición/QT sugirió una concentración plasmática de crizotinib que depende del aumento de QTcF [ver *Advertencias y Precauciones (8.3)*].

### 13.3 Farmacocinética

#### Absorción

Siguiendo una dosis oral única, crizotinib fue absorbido con un tiempo mediano de 4 a 6 horas para alcanzar la concentración pico. Luego de crizotinib 250 mg dos veces por día, alcanzó el estado estacionario dentro de los 15 días y permaneció estable, con una proporción de acumulación media de 4,8. La exposición sistémica del estado estacionario [concentración mínima observada ( $C_{\min}$ ) y ABC] pareció incrementarse de manera superior proporcional a la dosis sobre el rango de dosis de 200 a 300 mg dos veces por día.

La biodisponibilidad absoluta promedio de crizotinib fue del 43% (rango: 32% a 66%) siguiendo una dosis oral única de 250 mg.

Una comida alta en grasas, redujo el ABC desde el tiempo cero hasta el infinito ( $ABC_{\text{inf}}$ ) y la concentración plasmática observada máxima ( $C_{\text{máx}}$ ) de crizotinib en aproximadamente el 14%. XALKORI puede administrarse con o sin comida [ver *Dosis y Administración (6.2)*].

#### Distribución

El volumen promedio geométrico de distribución ( $V_{\text{ss}}$ ) de crizotinib fue 1772 L tras la administración intravenosa de una dosis de 50 mg, indicando una distribución extensiva hacia los tejidos desde el plasma.

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

#### Eliminación

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

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

respectivamente.

El promedio del aclaramiento aparente (CL/F) de crizotinib fue menor en el estado estacionario (60 L/h) después de 250 mg dos veces al día que después de una sola dosis oral de 250 mg (100 L/h), lo probablemente fue debido a la autoinhibición de CYP3A por crizotinib después de múltiples dosis.

### Metabolismo

El crizotinib es predominantemente metabolizado por CYP3A4/5. Las vías metabólicas primarias en humanos son la oxidación del anillo de piperidina a crizotinib lactam y *O*-dealquilación, con subsiguiente conjugación Fase 2 de metabolitos *O*-dealquilados.

### Poblaciones específicas

*Insuficiencia hepática:* Ya que crizotinib es extensivamente metabolizado en el hígado, la insuficiencia hepática es probable que incremente las concentraciones plasmáticas de crizotinib. Sin embargo, XALKORI no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Los estudios clínicos excluyeron pacientes con ALT o AST mayores a 2,5 veces LSN o mayores a 5 veces LSN si se debía a metástasis hepática. Los pacientes con bilirrubina total mayor a 1.5 veces LSN fueron también excluidos [ver *Uso en Poblaciones Específicas (11.6)*]. El análisis de la farmacocinética de la población con los datos de aproximadamente 1200 pacientes con cáncer que recibieron XALKORI sugirió que los niveles basales de bilirrubina total (0,1 a 2,1 mg/dL) o AST (7 a 124 U/L) no tuvieron efecto clínicamente importante en la exposición del crizotinib.

*Insuficiencia renal:* La farmacocinética del crizotinib se evaluó con un análisis de la farmacocinética de la población en pacientes con insuficiencia renal leve (CLcr 60 a 89 mL/min, n=433) y moderado (CLcr 30 a 59 mL/min, n=137). La insuficiencia renal leve o moderada no presenta efectos clínicamente importantes en la exposición del crizotinib.

Se realizó un estudio en 7 pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr <30 mL/min) que no requirieron diálisis y 8 pacientes con función renal normal (CLcr ≥ 90 mL/min). Todos los pacientes recibieron una sola dosis oral de 250 mg de XALKORI. El ABC<sub>inf</sub> promedio para crizotinib aumentó en un 79% y la C<sub>máx</sub> promedio aumentó un 34% en pacientes con insuficiencia renal severa en comparación con aquellos con una función renal normal. Se observaron cambios similares en ABC<sub>inf</sub> y C<sub>máx</sub> para el metabolito principal activo de crizotinib [ver *Dosis y Administración (6.2)* y *Uso en Poblaciones Específicas (11.7)*].

*Origen étnico:* No hubo ninguna diferencia clínicamente importante en la exposición del crizotinib entre los pacientes asiáticos (N=523) y pacientes no asiáticos (N=691).

*Edad:* La edad no tiene efecto en la exposición del crizotinib con base en el análisis de la farmacocinética de la población.

*Peso corporal y sexo:* No hubo ningún efecto clínicamente importante del peso corporal o sexo en la exposición del crizotinib con base en el análisis de la farmacocinética de la población.

### Interacciones medicamentosas

#### *Efectos de Otras drogas con Crizotinib*

*Inhibidores fuertes del CYP3A:* La coadministración de una dosis oral simple de 150 mg de crizotinib con ketoconazol (200 mg dos veces por día), un fuerte inhibidor de CYP3A, aumentó los valores de ABC<sub>inf</sub> y C<sub>máx</sub> del crizotinib aproximadamente 3,2 y 1,4 veces respectivamente, en comparación con el crizotinib solo. Sin embargo la magnitud del efecto de los inhibidores de CYP3A en la exposición de crizotinib en estado estacionario no se ha evaluado [ver *Interacciones Medicamentosas (10.1)*]

*Inductores fuertes de CYP3A:* La coadministración de crizotinib (250 mg dos veces al día) con rifampin (600 mg una vez por día), un inductor fuerte de CYP3A, disminuyó el  $ABC_{\text{tau}}$  en estado estacionario y la  $C_{\text{máx}}$  de crizotinib por 84% y 79% respectivamente en comparación con el crizotinib solo [ver *Interacciones Medicamentosas (10.2)*].

*Medicamentos que elevan el pH gástrico:* En pacientes sanos, la coadministración de una dosis única oral de 250 mg de crizotinib tras la administración de 40 mg de esomeprazol diarios durante 5 días no provocó un cambio clínicamente importante en la exposición al crizotinib (el  $ABC_{\text{inf}}$  disminuyó un 10% y no se observó ningún cambio en  $C_{\text{máx}}$ ).

#### *Efectos de Crizotinib en otros medicamentos*

*Sustratos de CYP3A:* La coadministración de crizotinib (250 mg dos veces por día durante 28 días) en pacientes aumentó el  $ABC_{\text{inf}}$  del midazolam oral 3,7 veces en comparación con el midazolam solo, sugiriendo que el crizotinib es un inhibidor moderado de CYP3A [ver *Interacciones Medicamentosas (10.3)*].

*Otros sustratos de CYP:* Los estudios *in vitro* sugieren que las interacciones clínicas fármaco-fármaco como resultado de inhibición mediada por crizotinib del metabolismo de sustratos de CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, o CYP2D6 son poco probables de ocurrir.

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

Un estudio *in vitro* sugiere que las interacciones clínicas fármaco-fármaco como resultado de inducción mediada por crizotinib del metabolismo de sustratos de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP3A son poco probables de ocurrir.

*Sustratos UGT:* Los estudios *in vitro* sugieren que es poco probable que ocurran interacciones medicamentosas clínicas como resultado de la inhibición mediada por crizotinib del metabolismo de fármacos que son sustratos para uridina difosfato glucuroniltransferasa (UGT)1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 o UGT2B7.

*Sustratos de transportadores:* Crizotinib inhibe la P-gp *in vitro* a concentraciones clínicas relevantes. Por lo tanto, crizotinib posee el potencial de incrementar las concentraciones plasmáticas de fármacos coadministrados que son sustratos de P-gp.

A concentraciones clínicas relevantes, *in vitro*, el crizotinib inhibió el transportador de captación hepática, transportador de cationes orgánicos (OCT) 1, y el transportador de captación renal, OCT2. Por lo tanto, el crizotinib posee el potencial de aumentar la concentración plasmática de los medicamentos administrados de forma concomitante que son sustratos de OCT1 u OCT2.

A concentraciones clínicas relevantes, *in vitro*, crizotinib no inhibió las proteínas hepáticas humanas de captación y de transporte, polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP) B1 u OATP1B3, o las proteínas transportadoras de captación renal transportes aniones orgánicos (OAT) 1 u OAT3.

*Otros transportadores:* A concentraciones clínicas relevantes, *in vitro*, el crizotinib no inhibió el transportador hepático de la bomba exportadora de la salida de sales biliares (BSEP).

## **14. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**

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

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con crizotinib.

El crizotinib fue genotóxico en un ensayo de micronúcleo *in vitro* en cultivos de Ovarios de Hámster

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

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

## **15. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **15.1 Lista de excipientes**

XALKORI 200 mg y 250 mg Cápsulas

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

### **15.2 Incompatibilidades**

Ninguna conocida

### **15.3 Tiempo de vida útil**

No sobrepasar la fecha de vencimiento indicada en el empaque

### **15.4 Precauciones especiales de conservación**

Almacénese a una temperatura menor a 30°C.

### **15.5 Naturaleza y contenido del envase**

XALKORI 200 mg Cápsulas

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

XALKORI 250 mg Cápsulas

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

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

Sin requisitos específicos

Teléfono: +511-615-2100