



DOCUMENTO LOCAL DE PRODUCTO

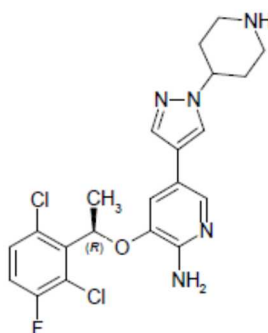
Título del Documento de Producto: Crizotinib
Fecha del CDS reemplazado: 23 de Mayo de 2018
Fecha efectiva: 03 de Julio de 2019
Versión CDS: 24.0

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL.

XALKORI 250 mg, 200 mg cápsulas duras.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.

Cada cápsula contiene 250 mg o 200 mg de crizotinib.



Crizotinib es un polvo blanco a amarillo pálido con un pKa de 9,4 (catión de piperidinio) y 5,6 (catión de piridinio).

3. FORMA FARMACÉUTICA.

Cápsulas duras de gelatina.

4. DATOS CLÍNICOS.

4.1 Indicaciones Terapéuticas.

Crizotinib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) avanzado o metastásico ALK (+) (quinasa del linfoma anaplásico) con estado funcional ECOG 0-2.

Crizotinib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) avanzado o metastásico, ROS1-positivo, con escala funcional ECOG 0-1.

4.2 Posología y Método de Administración.

Prueba de ALK y ROS1.

Para poder seleccionar a los pacientes que se pueden beneficiar de Crizotinib es necesaria la detección de CPCNP positivo para ALK o positivo para ROS1, debido a que estos son los únicos pacientes para los que se ha demostrado beneficio.

La evaluación del CPCNP positivo para ALK o para ROS1 debe realizarse por laboratorios que han demostrado competencia en la tecnología específica que se esté utilizando. La realización inapropiada del ensayo puede conllevar a resultados de la prueba no confiables.

Posología Recomendada.

La pauta posológica recomendada de crizotinib es 250 mg, tomados vía oral dos veces al día de manera continua. El tratamiento debe ser continuo siempre y cuando el paciente obtenga beneficio clínico de la terapia. Crizotinib puede tomarse con o sin alimentos (ver Sección 5.2). Las cápsulas deben ingerirse enteras. Si una dosis de crizotinib se olvida, deberá tomarse tan pronto como el paciente recuerde hacerlo a menos que falten menos de 6 horas antes de la siguiente dosis, en cuyo caso el paciente no deberá tomar la dosis olvidada. Los pacientes no deben tomar dos dosis al mismo tiempo para compensar una dosis olvidada.

Modificación de la Dosis.

De acuerdo con la seguridad y tolerabilidad observadas en cada persona podría requerirse la interrupción y/o reducción de la dosis. Si es necesaria la reducción de la dosis para pacientes que tomen crizotinib 250 mg vía oral dos veces al día, la dosis deberá ser reducida como se muestra a continuación:

- Primera reducción de dosis: XALKORI 200 mg vía oral dos veces al día.
- Segunda reducción de dosis: XALKORI 250 mg vía oral una vez al día.
- Suspenda permanentemente si no es tolerable la toma de XALKORI 250 mg vía oral una vez al día.

Las recomendaciones para reducción de la dosis para toxicidades hematológicas y no hematológicas se suministran en la Tabla 1 y en la Tabla 2. Para pacientes tratados con una dosis menor a 250 mg dos veces al día, use las recomendaciones presentes en la Tabla 1 y Tabla 2.

Tabla 1. Modificación de la Dosis de Crizotinib – Toxicidades Hematológicas ^a

Grado según CTCAE _b	Posología de Crizotinib
Grado 3	Suspender hasta que se obtenga una recuperación Grado ≤ 2 , luego reiniciar a la misma pauta posológica.
Grado 4	Suspender hasta que se obtenga una recuperación Grado ≤ 2 , luego reiniciar a la siguiente dosis más baja ^{c,d} .

- a. Excepto linfopenia (a menos que estén asociadas con eventos clínicos, por ejemplo infecciones oportunistas)
- b. Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI)
- c. En caso de recurrencia, suspender hasta que se obtenga una recuperación Grado ≤ 2 luego reiniciar a 250 mg una vez al día. En caso de una recurrencia adicional Grado 4 discontinuar permanentemente.
- d. Para pacientes tratados con 250 mg una vez al día o aquellos cuya dosis fue reducida a 250 mg una vez al día, interrumpir durante la evaluación.

Tabla 2. Modificación de la Dosis de Crizotinib – Toxicidades No Hematológicas

Grado según CTCAE^a	Posología de Crizotinib
Elevación Grado 3 o 4 de la alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) Grado ≤ 1 de bilirrubina total	Suspender hasta obtener una recuperación Grado ≤ 1 o igual a los valores iniciales, luego reiniciar a la siguiente dosis más baja ^{b,c}
Elevación Grado 2, 3 o 4 de ALT o AST. con elevación concurrente Grado 2, 3 o 4 de bilirrubina total (sin presencia de colestasis o hemólisis)	Interrumpir de manera permanente
Enfermedad pulmonar intersticial / Neumonitis de cualquier Grado ^d	Interrumpir de manera permanente
Prolongación de QTc Grado 3	Suspender hasta que se obtenga recuperación Grado ≤ 1 , luego reiniciar a la siguiente dosis más baja ^{b,c}
Prolongación de QTc Grado 4	Interrumpir de manera permanente
Bradicardia Grado 2, 3 ^e (Sintomática, puede ser severa e importante desde el punto de vista médico, que requiere intervención médica)	Suspender hasta recuperación a Grado ≤ 1 o hasta una frecuencia cardíaca de 60 ppm o superior. Evaluar medicación concomitante que se sabe que causa bradicardia, así como también medicamentos antihipertensivos Si se identifica y suspende el medicamento concomitante coadyuvante, o se ajusta su dosis, reanudar el tratamiento con la dosis previa después de la recuperación a Grado ≤ 1 o a una frecuencia cardíaca de

	<p>60 lpm o superior</p> <p>Si no se identifica el medicamento concomitante coadyuvante, o si no se suspende el tratamiento con medicamentos concomitantes coadyuvantes o se modifica la dosis, reanudar el tratamiento con la dosis reducida después de la recuperación a Grado ≤ 1 o a la frecuencia cardíaca de 60 lpm o superior.</p>
<p>Bradicardia de Grado 4^{e,f}</p> <p>(Que amenaza la vida)</p>	<p>Suspender de forma permanente si no se identifica el medicamento concomitante coadyuvante</p> <p>Si se identifica e interrumpe el medicamento concomitante coadyuvante, o si se ajusta su dosis, entonces reanudar a 250 mg una vez al día^c, una vez se haya dado la recuperación a Grado ≤ 1 o una frecuencia cardíaca de 60 lpm o superior, con monitoreo frecuente.</p>

- Crterios de Terminología Común para Eventos Adversos de NCI.
- En caso de recurrencia, suspender hasta obtener recuperación Grado ≤ 1 , luego reiniciar a 250 mg una vez al día. En caso de una recurrencia adicional Grado >3 , discontinuar permanentemente.
- Para pacientes tratados con 250 mg una vez al día o aquellos cuya dosis fue reducida a 250 mg al día, discontinuar durante la evaluación.
- No atribuible a la progresión CPCNP, otra enfermedad pulmonar, infección o efecto de radiación.
- Frecuencia cardíaca menor de 60 pulsaciones por minuto (ppm).
- Discontinuar de manera permanente en caso de recurrencia.

Insuficiencia Hepática: Dado que Crizotinib se metaboliza extensamente en el hígado. El tratamiento con crizotinib debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática (ver Tabla 2 y Secciones 4.4 y 5.2).

Se realizó un estudio clínico en pacientes con cáncer avanzado y con distintos grados de deterioro hepático, según la clasificación del Instituto Nacional de Cancerología (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 un ajuste de dosis inicial para los pacientes con deterioro hepático leve (ya sea AST $>$ Límite Superior Normal [LSN] y bilirrubina total \leq LSN o cualquier AST y bilirrubina total $>$ LSN pero $\leq 1,5 \times$ LSN), ya que la exposición sistémica a crizotinib fue comparable con aquella de los pacientes con función hepática normal que recibieron la misma dosis de crizotinib de 250 mg dos veces al día. Se recomienda que la dosis inicial de crizotinib para pacientes con deterioro hepático moderado (cualquier AST y bilirrubina total $>1,5 \times$ LSN y $\leq 3 \times$ LSN) sea de 200 mg dos veces al día, ya que la exposición sistémica a crizotinib aumentó en comparación a la de los pacientes con función hepática normal que recibieron la misma dosis de 200 mg dos veces al día, pero fue comparable con

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

Insuficiencia Renal: No es necesario ningún ajuste de la dosis inicial para los pacientes con insuficiencia renal leve ($60 \leq$ depuración de creatinina [CL_{cr}] < 90 mL/min), o moderada ($30 \leq CL_{cr} < 60$ mL/min), ya que el análisis de farmacocinética de la población no indicó cambios clínicamente significativos en la exposición en estado estacionario de crizotinib en estos pacientes. En pacientes con insuficiencia renal severa ($CL_{cr} < 30$ mL/min) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Crizotinib. Debe ajustarse la dosis de crizotinib a 250 mg administrados oralmente una vez por día en pacientes con insuficiencia renal severa que no requiere diálisis peritoneal o hemodiálisis. La dosis puede aumentarse a 200 mg dos veces al día con base en la seguridad y tolerabilidad individuales después de por lo menos 4 semanas de tratamiento (ver secciones 4.4 y 5.2).

Pacientes Pediátricos: No se ha establecido la seguridad y eficacia de crizotinib en pacientes pediátricos.

Ancianos: No es necesario ningún ajuste de la dosis inicial (ver secciones 5.1 y 5.2).

4.3 Contraindicaciones.

La utilización de crizotinib está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a crizotinib o a cualquiera de los excipientes.

Falla cardíaca:

En los estudios clínicos con crizotinib y durante la vigilancia posterior a la comercialización, se reportaron reacciones adversas de falla cardíaca graves, potencialmente mortales, o fatales. 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). Si se observan dichos síntomas se debe considerar interrupción de la dosificación, reducción de la dosis o la discontinuación.

4.4 Advertencias y Precauciones Especiales de Utilización.

Hepatotoxicidad.

Se ha presentado hepatotoxicidad inducida por el medicamento con resultados fatales en menos del 0,1% de 1722 pacientes tratados con crizotinib en los ensayos clínicos. Las elevaciones simultáneas de la ALT y/o la AST ≥ 3 veces el LSN y de la bilirrubina total ≥ 2 veces el LSN sin elevaciones importantes de la fosfatasa alcalina ($\leq 2 \times$ LSN) se han reportado en menos del 1% de los pacientes tratados con crizotinib. Elevaciones Grado 3 o 4 de ALT o AST se observaron en 187 (11%) y 95 (6%) pacientes,

respectivamente. Diecisiete (1%) pacientes requirieron la interrupción permanente del tratamiento asociada con elevación de las transaminasas, lo que indica que estos eventos en general fueron tratables mediante modificaciones a las dosis, como se define en la Tabla 2 (ver la sección 4.2). Las elevaciones de las transaminasas generalmente ocurrieron dentro de los primeros 2 meses de tratamiento. Las pruebas de función hepática incluidas la ALT, AST y la bilirrubina total deben controlarse cada 2 semanas durante los primeros 2 meses de tratamiento, luego una vez al mes y como clínicamente sea indicado, repitiendo con mayor frecuencia las pruebas para las elevaciones Grados 2, 3 o 4. Para los pacientes que desarrollan elevaciones de las transaminasas, ver la Sección Modificación de la Dosis (Sección 4.2).

Enfermedad Pulmonar Intersticial (Neumonitis).

Se ha asociado el tratamiento con crizotinib a enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis severa, potencialmente mortal, o mortal con una frecuencia de 26 (2%) de 1722 pacientes tratados con crizotinib. Estos casos ocurrieron generalmente dentro de los 3 meses después de iniciado el tratamiento. Se debería vigilar los síntomas pulmonares indicadores de EPI/neumonitis en los pacientes. Deberán descartarse otras causas potenciales de EPI/neumonitis. Crizotinib debe discontinuarse permanentemente en pacientes diagnosticados con EPI/neumonitis relacionada con el tratamiento (ver Sección 4.2).

Prolongación del Intervalo QT.

Se ha observado prolongación del QTc sin arritmia leído en un dispositivo automático.. Crizotinib se debe administrar con precaución en pacientes que tienen antecedentes o predisposición de prolongación de QTc o que están tomando medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT. Cuando se utilice crizotinib en estos pacientes, se debe considerar el control periódico con electrocardiogramas y de los electrolitos. Para pacientes que desarrollan prolongación de QTc, ver la Sección Modificación de la Dosis (Secciones 4.2 y 5.2).

Bradicardia.

Bradicardia ha sido reportada en estudios clínicos, y fue usualmente asintomática. El efecto completo de crizotinib sobre el pulso cardíaco puede no desarrollarse hasta varias semanas después del inicio del tratamiento. Evite utilizar crizotinib en combinación con otros agentes bradicárdicos (por ejemplo, betabloqueadores, bloqueadores de los canales del calcio diferentes a la dihidropiridina, tales como verapamilo y diltiazem, clonidina, digoxina) tanto como sea posible, debido al aumento en el riesgo de bradicardia sintomática (síncope, mareo, hipotensión). Se recomienda controlar la tasa de pulso y la presión sanguínea mensualmente. No se requiere modificación de la dosis en casos de bradicardia asintomática. En casos de bradicardia sintomática, se debe interrumpir el crizotinib y reevaluarse el uso de la medicación concomitante. Para el manejo de pacientes que desarrollen bradicardia sintomática, ver las secciones Modificación de la Dosis y Efectos No deseados (Secciones 4.2 y 4.8).

Insuficiencia renal.

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

Neutropenia y leucopenia:

En los estudios clínicos con crizotinib se ha notificado con mucha frecuencia (12%) neutropenia de grado 3 o 4. Se ha notificado con frecuencia leucopenia de grado 3 o 4. Menos del 0,5% de los pacientes sufrió neutropenia febril en los estudios clínicos con crizotinib. Deberán realizarse hemogramas completos con fórmula leucocítica según esté clínicamente indicado y repetirse las pruebas con mayor frecuencia si se observan anomalías de grado 3 o 4 o si se produce fiebre o infección.

Perforación gastrointestinal:

En estudios clínicos con crizotinib se han notificado casos de perforación gastrointestinal. Ha habido notificaciones de casos de perforación gastrointestinal con desenlace mortal durante el uso de crizotinib tras su comercialización. Crizotinib debe utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de perforación gastrointestinal (por ejemplo, antecedentes de diverticulitis, metástasis del tracto gastrointestinal, empleo concomitante de otros medicamentos con riesgo conocido de perforación gastrointestinal). La administración de crizotinib debe suspenderse en pacientes que desarrollen perforación gastrointestinal. Debe informarse a los pacientes de los primeros signos de perforación intestinal y aconsejarles que consulten rápidamente en caso de que ocurran.

Efectos renales:

En los estudios clínicos con crizotinib se observó un aumento de la creatinina en sangre y una disminución del aclaramiento de creatinina en los pacientes. Se notificó insuficiencia renal e insuficiencia renal aguda en pacientes tratados con crizotinib en los ensayos clínicos y durante el periodo posterior a la comercialización. También se observaron casos con desenlace mortal, casos que requirieron hemodiálisis y casos de hiperpotasemia de grado 4. Se recomienda el seguimiento de los pacientes para evaluar su función renal al inicio y durante el tratamiento con crizotinib, prestando especial atención a aquellos que tienen factores de riesgo o antecedentes de insuficiencia renal.

Efectos sobre la visión:

En todos los ensayos clínicos, la incidencia del defecto del campo visual de Grado 4 con pérdida de la visión fue del 0,2% (4/1669). La atrofia óptica y el trastorno del nervio óptico se han informado como posibles causas de pérdida de visión. En pacientes con una nueva aparición de pérdida de visión grave (mejor visión corregida menos de 20/200 en uno o ambos ojos), se debe interrumpir el tratamiento con crizotinib. Se debe

llevar a cabo una evaluación oftalmológica que incluya la evaluación de la mejor agudeza visual corregida, fotografías de retina, evaluación del campo visual, tomografía de coherencia óptica (TCO) y otras evaluaciones, según proceda, para la nueva aparición de la pérdida de visión grave. No hay información suficiente para caracterizar los riesgos que conlleva la reanudación del tratamiento con crizotinib en pacientes con una pérdida de visión grave. A la hora de decidir la reanudación del tratamiento con crizotinib se debe tener en cuenta el beneficio potencial para el paciente. Se recomienda una evaluación oftalmológica si los trastornos en la visión persisten o empeoran en gravedad.

4.5 Interacción 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 microsomas hepáticos humanos demostraron que crizotinib es un inhibidor tiempo - dependiente de la CYP3A.

Medicamentos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de crizotinib.

La coadministración de crizotinib con inhibidores fuertes de CYP3A puede aumentar las concentraciones plasmáticas de crizotinib (ver sección 5.2). Se debe evitar la utilización concomitante de inhibidores fuertes de CYP3A incluidos, pero no limitados a: atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina y voriconazol. El pomelo, o el jugo de pomelo, pueden también aumentar las concentraciones plasmáticas de crizotinib y

Medicamentos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de crizotinib.

La coadministración de crizotinib con inductores fuertes de CYP3A puede disminuir las concentraciones plasmáticas de crizotinib (ver sección 5.2). Deberá evitarse la utilización concurrente de inductores fuertes de CYP3A, incluidos pero no limitados a: carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifabutina, rifampicina y la hierba de San Juan.

Medicamentos cuyas concentraciones plasmáticas pueden ser alteradas por crizotinib.

Crizotinib se ha identificado como un inhibidor de CYP3A tanto *in vitro* como *in vivo* (ver sección 5.2). Por lo tanto se debe tener precaución durante la administración de crizotinib en combinación con medicamentos que son predominantemente metabolizados por CYP3A, en especial los sustratos de CYP3A que tienen índices terapéuticos estrechos, incluidos, entre otros, alfentanilo, ciclosporina, fentanilo, quinidina, sirolimus y tacrolimus.

Debe evitarse la coadministración de crizotinib con sustratos de CYP3A con índices terapéuticos estrechos y que estén asociados con arritmias potencialmente mortales, incluidos entre otros, dihidroergotamina, ergotamina y pimozida

Medicamentos que prolonguen el intervalo QT

El uso concomitante de crizotinib con medicamentos con efecto conocido de prolongación del intervalo QT o con medicamentos que puedan inducir Torsades de pointes (por ejemplo, agentes de clase IA [quinidina, disopiramida] o clase III [por ejemplo, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida], metadona, cisaprida, moxifloxacino, antipsicóticos, etc.) deberá realizarse de forma cuidadosa. En el caso de combinaciones de este tipo de medicamentos se debe realizar una monitorización del intervalo QT. Se ha notificado bradicardia durante los estudios clínicos; por tanto, debido al riesgo de una bradicardia excesiva, crizotinib debe utilizarse con precaución si se administra en combinación con otros productos bradicárdicos (por ejemplo, bloqueantes de los canales del calcio no dihidropiridínicos, como verapamilo y diltiazem, betabloqueantes, clonidina, guanfacina, digoxina, mefloquina, anticolinesterasas, pilocarpina).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.

Fertilidad.

Con base en los hallazgos de seguridad preclínicos, podría comprometerse la fertilidad masculina y femenina por el tratamiento con crizotinib (ver Sección 5.3).

Embarazo.

Crizotinib puede producir daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Crizotinib no mostró teratogenicidad en ratas o conejos gestantes. En ratas y conejos la reducción de los pesos corporales de los fetos se consideró un efecto adverso a dosis de 200 y 60 mg/kg/día respectivamente (que corresponden aproximadamente a dos veces la exposición clínica humana con base en el área bajo la curva de concentración plasmática [ABC] en función del tiempo).

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas utilizando crizotinib. Deberá advertirse a las mujeres con capacidad para procrear para que eviten quedar embarazadas mientras están tomando crizotinib. Deben utilizarse los métodos anticonceptivos adecuados durante la terapia y durante al menos 90 días después de finalizar la terapia.

Deberá informarse a las pacientes que toman crizotinib durante el embarazo o que quedan embarazadas mientras están tomando crizotinib sobre los posibles peligros para el feto. A los pacientes que toman crizotinib deberá informárseles el posible peligro para el feto si su compañera está o queda embarazada.

Lactancia.

Se desconoce si crizotinib y sus metabolitos se excretan en la leche materna. Debido a que muchos medicamentos comúnmente se excretan en la leche materna y a las posibles reacciones adversas serias en niños lactantes por la exposición a crizotinib, deberá tomarse la decisión de discontinuar la lactancia o el medicamento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

4.7 Efectos sobre la Capacidad para Conducir y Operar Máquinas.

No se ha realizado ningún estudio sobre el efecto de crizotinib en la capacidad para manejar y operar máquinas. Sin embargo, se debe tener precaución cuando se conducen u operan máquinas por pacientes que experimentan trastornos de la visión, mareo o fatiga mientras están tomando crizotinib (ver Sección 4.8).

4.8 Efectos No deseados.

Resumen del perfil de seguridad.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a crizotinib de 1669 pacientes con CPCNP avanzado, positivo para ALK que participaron en los Estudios 1007 o 1014 de Fase 3 o en los estudios de único grupo 1001 o 1005, y en 53 pacientes con CPCNP positivo para ROS1 que participaron en el estudio de único grupo 1001, para un total de 1722 pacientes (consultar Sección 5.1). Estos pacientes recibieron una dosis inicial oral de 250 mg dos veces al día continuamente. En el estudio 1014, la duración mediana del tratamiento del estudio fue de 47 semanas para pacientes en el grupo con crizotinib (N=171); la duración mediana del tratamiento fue de 23 semanas para pacientes cruzados del grupo con quimioterapia al grupo bajo tratamiento con crizotinib (N=109). En el estudio 1007, la duración mediana del tratamiento del estudio fue de 48 semanas para pacientes con crizotinib (N=172). Para los pacientes con CPCNP positivo para ALK en los estudios 1001 (N=154) y 1005 (N=1063), la duración mediana del tratamiento fue de 57 y 45 semanas, respectivamente. Para los pacientes con CPCNP positivo para ROS1 en el estudio 1001 (N=53), la duración mediana del tratamiento fue 101 semanas.

Las reacciones adversas más serias en 1772 pacientes con CPCNP avanzado, positivo para ALK o para ROS1 fueron hepatotoxicidad, EPI/neumonitis y prolongación del intervalo QT (ver Sección 4.4). Las reacciones adversas más comunes ($\geq 25\%$) en pacientes con CPCNP, positivo para ALK y pacientes positivos para ROS1, fueron trastornos de la visión, náuseas, diarrea, vómito, edema, estreñimiento, transaminasas elevadas, disminución del apetito, fatiga, mareo y neuropatía.

En 1772 pacientes con CPCNP positivo para ALK o positivo para ROS1 tratados con crizotinib, todos los eventos adversos por cualquier causa asociados con interrupciones o reducciones en la dosis se dieron en 763 (44%) y 259 (15%) pacientes, respectivamente. Los eventos adversos por cualquier causa asociados con la interrupción permanente del tratamiento se dieron en 302 (18%) pacientes.

Las reacciones adversas al medicamento enumeradas en la tabla a continuación se presentan por categorías de clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia, definidas utilizando las siguientes convenciones: muy común (mayor o igual a 1/10); común (mayor o igual a 1/100 hasta menos de 1/10); poco común (mayor o igual a 1/1.000 a menos de 1/100) o raras (mayor o igual a 1/10.000 a menos de 1/1.000). Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos no deseados se presentan en orden decreciente de seriedad.

Tabla 3. Reacciones Adversas al Medicamento según SOC y Categorías de Frecuencia CIOMS Enumeradas en Orden Decreciente de Gravedad Médica

dentro de cada Categoría de Frecuencia y SOC (Solamente para Pacientes con CPCNP Positivo para ALK; n=1669).*

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común ≥ 1/10	Común ≥ 1/100 a <1/10	Poco común ≥ 1/1.000 a <1/100
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia ^a Leucopenia ^b		
Trastornos metabólicos y de la nutrición	Disminución del apetito		
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía ^c Mareos ^d Disgeusia		
Trastornos visuales	Trastorno de la visión ^e		
Trastornos cardíacos	Bradicardia ^f	Electrocardiograma con prolongación de QT Síncope	
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		Enfermedad pulmonar intersticial ^g	
Trastornos gastrointestinales	Vómito Diarrea Náuseas Estreñimiento	Esofagitis ^h Dispepsia	
Trastornos Hepatobiliares	Transaminasas elevadas ⁱ	Aumento de la fosfatasa alcalina en la sangre	Falla hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupciones		
Trastornos renales y urinarios		Quiste renal ^j Aumento de creatinina en sangre ^k	
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Edema ^l Fatiga		
Pruebas complementarias		Disminución de testosterona en sangre ^m	

* Las categorías de frecuencia de las reacciones adversas a los medicamentos se basaron en 1669 pacientes con una fecha de valor de corte de los datos correspondiente a 30 de Noviembre de 2013, con la excepción del aumento de la creatinina en sangre, para la que el porcentaje se basa en 1686 pacientes con una fecha de valor de corte de los datos correspondiente a 15 de Julio de 2014.

Los términos de eventos que representan el mismo concepto o afección médicos se agruparon e informaron en conjunto como una reacción adversa única en la tabla anterior. Los términos que sí se informaron en los estudios hasta la fecha de valor de corte de los datos y que contribuyen a la reacción adversa relevante se indican entre paréntesis, como se enumeran a continuación.

- a. Neutropenia (neutropenia febril, neutropenia, disminución del recuento de neutrófilos).
- b. Leucopenia (leucopenia, disminución del recuento de glóbulos blancos).
- c. Neuropatía (ardor, disestesia, formicación, alteración de la marcha, hiperestesia, hipostesia, hipotonía, disfunción motora, atrofia muscular, debilidad muscular, neuralgia, neuritis, neuropatía periférica, neurotoxicidad, parestesia, neuropatía motora periférica, neuropatía sensoriomotora periférica, neuropatía sensorial periférica, parálisis del nervio perineo, polineuropatía, alteración sensorial, sensación de ardor en la piel).
- d. Mareos (trastorno del equilibrio, mareos, vértigo postural, presíncope).
- e. Trastorno de la visión (diplopía, visión de halos, fotofobia, fotopsia, visión borrosa, disminución de la agudeza visual, destellos visuales, defecto del campo visual, deterioro visual, 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. Elevación de transaminasas (aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de gamma glutamil transferasa, aumento de enzimas hepáticas, función hepática anormal, prueba de función hepática anormal, aumento de las transaminasas).
- j. Quiste renal (absceso renal, quiste renal, hemorragia por quiste renal, infección por quiste renal).
- k. Aumento de la creatinina en la sangre (aumento de la creatinina en la sangre, disminución de la depuración renal de creatinina).
- l. Edema (edema facial, edema generalizado, hinchazón local, edema localizado, edema, edema periférico, edema periorbital).
- m. Testosterona en sangre disminuida (Testosterona en sangre disminuida, Hipogonadismo, Hipogonadismo secundario).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas.

Efectos sobre la Visión.

En ensayos clínicos de pacientes con CPCNP avanzado positivo para ALK, los trastornos de la visión, por cualquier causa más comúnmente experimentados fueron deterioro visual, fotopsia, visión borrosa y cuerpos flotantes en el humor vítreo en 1084 (63%) de 1772 pacientes tratados con crizotinib. El 95% de estos 1084 pacientes presentaron eventos que fueron de severidad leve. La evaluación oftalmológica debe considerarse si persisten los trastornos de la visión o empeoran su severidad. Siete (0,4%) pacientes interrumpieron temporariamente el tratamiento y 2 (0,1%) pacientes tuvieron una reducción de la dosis asociada a un trastorno visual. No se produjeron interrupciones permanentes asociadas al trastorno visual en ninguno de los 1772 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 que recibieron quimioterapia. La aparición del trastorno visual por lo general se dio durante la primera semana de administración del medicamento. La mayoría de los pacientes en los grupos con crizotinib, en los estudios 1007 y 1014 (>50%), informaron alteraciones visuales, que se produjeron con una frecuencia de 4 a 7 días cada semana, duraron hasta 1 minuto y

tuvieron un efecto leve o nulo (puntajes de 0 a 3 de un puntaje máximo de 10) sobre las actividades diarias, como se observa según el cuestionario VSAQ-ALK.

Efectos Gastrointestinales.

Los eventos gastrointestinales por cualquier causa más comúnmente reportados fueron náuseas (57%), diarrea (54%), vómito (51%) y estreñimiento (43%). El tiempo promedio de aparición de náusea y vómito fue de 3 días. La mayoría de los eventos fueron leves a moderados en severidad y se redujo su frecuencia después de 3 semanas de tratamiento. El tratamiento sintomático debe incluir el uso de medicamentos antieméticos. En estudios clínicos, la medicación antiemética más comúnmente utilizada fue ondansetron y proclorperazina. El tiempo mediano de inicio de la diarrea y la constipación fue de 13 y 17 días respectivamente. El tratamiento sintomático para la diarrea y el estreñimiento debe incluir el uso de medicación anti diarreica y laxante estándar, respectivamente.

Efectos Sobre el Sistema Nervioso.

La neuropatía, por cualquier causa, como se define en la Tabla 3, se presentó en 435 (25%) de 1722 pacientes tratados con crizotinib, y principalmente tuvo una severidad de Grado 1 o 2. También se informaron, con mucha frecuencia, mareos y disgeusia y principalmente tuvieron una severidad de Grado 1.

Bradicardia.

En ensayos clínicos de pacientes con CPCNP avanzado positivo para ALK o positivo para ROS1, se presentó bradicardia, por cualquier causa en 219 (13%) de 1722 pacientes tratados con crizotinib. La mayoría de los eventos tuvieron una severidad leve. Un total de 259 (16%) de 1666 pacientes con al menos 1 evaluación de signos vitales después del periodo inicial presentó pulsaciones <50 lpm. El uso de medicación concomitante asociada con bradicardia debe evaluarse cuidadosamente. Los pacientes que desarrollan bradicardia sintomática deben manejarse según lo que se recomienda en las secciones de Modificación de la dosis y Advertencias y precauciones (ver Secciones 4.2 y 4.4).

Quiste renal.

Cincuenta y dos (3%) de 1722 pacientes tratados con crizotinib presentaron quistes renales complejos por cualquier causa. No hubo reportes de análisis de orina anormales clínicamente relevantes ni de insuficiencia renal en estos casos, aunque se observó invasión quística local más allá del riñón en algunos pacientes. Debe considerarse un control periódico con imágenes y análisis de orina en pacientes que

desarrollan quistes renales.

Anomalías del Laboratorio/Pruebas.

Anomalías Hematológicas de Laboratorio.

En estudios clínicos de crizotinib en pacientes con CPCNP avanzado positivo para ALK o positivo para ROS1, se observaron cambios a disminuciones Grado 3 o 4 en leucocitos y neutrófilos en 64 (4%) y 226 (13%) pacientes, respectivamente. Los recuentos sanguíneos completos incluidos los recuentos diferenciales de glóbulos blancos deben monitorearse como clínicamente sea indicado, con pruebas repetidas con mayor frecuencia si se observan anomalías de Grado 3 o 4 o si se presenta fiebre o infección. Para pacientes que desarrollan anomalías hematológicas de laboratorio, ver Sección Modificación de la Dosis (Sección 4.2).

Anormalidades hepáticas de laboratorio.

En estudios clínicos de crizotinib en pacientes con CPCNP avanzado positivo para ALK o positivo para ROS1, se observaron cambios a aumentos de ALT, AST, y fosfatasa alcalina de Grado 3 o 4 en 187 (11%), 95 (6%) y 33 (2%) pacientes, respectivamente. Debe controlarse a los pacientes para hepatotoxicidad y manejarse según lo que se recomienda en la sección de Advertencias y precauciones (ver Sección **Error! Reference source not found.**).

Anormalidades en pruebas renales de laboratorio.

En estudios clínicos de crizotinib en pacientes con CPCNP avanzado positivo para ALK, la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) disminuyó de una mediana inicial 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 desde las 12 semanas de tratamiento (78,06 mL/min/1,73 m², n=1338) hasta las 104 semanas de tratamiento (75,45 mL/min/1,73 m², n=315) y aumentó a 83,02 mL/min/1,73 m² a los 28 días después de la última dosis de crizotinib (n=123).

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

4.9 Sobredosis.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.

5.1 Propiedades Farmacodinámicas.

Crizotinib es una molécula pequeña que inhibe el receptor de tirosina quinasa (RTK) del ALK y sus variantes oncogénicas (es decir eventos de fusión de ALK y mutaciones seleccionadas de ALK). Crizotinib es también un inhibidor de Receptor del Factor de Crecimiento de hepatocitos (HGFR, c-Met) RTK, ROS1 (c-ros) y Recepteur d'Origine Nantais (RON) RTKs. El crizotinib demostró inhibición dependiente de la concentración de la actividad cinasa de ALK, ROS1 y c-Met en ensayos bioquímicos e inhibió la fosforilación y los fenotipos modulados dependientes de la cinasa en ensayos celulares. Crizotinib demostró actividad inhibitoria potente y selectiva del crecimiento e indujo apoptosis en líneas celulares que presentaban eventos de fusión ALK (incluyendo a la proteína 4 asociada al microtúbulo de equinodermos [echinoderm microtubule-associated protein-like 4- [EML4] – ALK y nucleofosmina [NPM] – ALK), eventos de fusión ROS1, o que presentaban amplificación del locus genético de ALK o MET.

Crizotinib demostró eficacia antitumoral, incluida actividad antineoplásica citorreductora marcada, en ratones que tenían oncoxenoinjerto que expresaban proteínas de fusión ALK. La eficacia antineoplásica de crizotinib fue dependiente de la dosis y correlacionada con la inhibición farmacodinámica de la fosforilación de las proteínas de fusión ALK (incluida EML4 –ALK y NPM –ALK) en tumores *in vivo*.

Crizotinib también demostró una actividad antitumoral marcada en estudios de xenoinjerto en ratones, en donde se generaron los tumores usando un panel de líneas celulares NIH-3T3 diseñadas para expresar fusiones claves ROS1 identificadas en tumores humanos. La eficacia antitumoral de crizotinib fue dosis-dependiente y demostró una correlación con la inhibición de la fosforilación *in vivo* de ROS1.

Población pediátrica.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de crizotinib en pacientes pediátricos. La disminución de la formación de hueso en el crecimiento de los huesos largos fue observada en ratas inmaduras a 150 mg/kg/día después de una dosis diaria durante 28 días (aproximadamente 7 veces la exposición clínica humana con base en la ABC). Otras toxicidades de posible importancia para los pacientes pediátricos no se han evaluado en animales jóvenes.

Estudios Clínicos.

CPCNP Avanzado Positivo para ALK no Tratado Anteriormente – Estudio de asignación aleatoria Fase 3 1014.

Se investigó el uso de crizotinib como agente único para el tratamiento de primera línea de CPCNP positivo para ALK en pacientes con o sin metástasis cerebral en un estudio multicéntrico, multinacional, de asignación aleatoria, de etiqueta abierta Fase 3, Estudio 1014. El objetivo principal de este estudio era demostrar que crizotinib era superior a la quimioterapia como tratamiento estándar de primera línea basado en platino (pemetrexed y cisplatino o pemetrexed y carboplatino) para prolongar la Supervivencia Libre de Progresión (SLP) según la evaluación de una revisión de radiología independiente (RRI) en pacientes con CPCNP avanzado positivo para ALK que no

habían recibido tratamiento sistémico previo para la enfermedad avanzada. Los objetivos secundarios eran comparar las medidas de eficacia clínica, incluida la tasa de respuesta objetiva (ORR- Objective Response Rate) evaluada por RRI, Duración de la Respuesta (DR- Duration of Response), supervivencia global (OS- Overall Survival), tiempo hasta la progresión intracraneal (IC-TTP- Intracranial Time to Progression) según evaluado por RRI, y resultados percibidos por el paciente (PRO- Patient-Reported Outcomes).

El análisis poblacional completo del Estudio 1014 incluyó 343 pacientes con CPCNP avanzado positivo para ALK, identificados mediante hibridación in situ con fluorescencia (FISH) antes de la aleatorización. Ciento setenta y dos (172) pacientes se aleatorizaron al grupo con crizotinib (171 recibieron crizotinib 250 mg por vía oral dos veces al día) y 171 se aleatorizaron al grupo con quimioterapia (169 recibieron quimioterapia; 91 fueron tratados con pemetrexed/cisplatino y 78 con pemetrexed/carboplatino). La quimioterapia constó de pemetrexed 500 mg/m² en combinación con cisplatino 75 mg/m² o carboplatino en una dosis calculada para producir un ABC de 5 o 6 mg · min/mL. La quimioterapia se administró por infusión intravenosa cada 3 semanas durante hasta 6 ciclos. La duración mediana del tratamiento del estudio fue de 47 semanas en el grupo con crizotinib y de 18 semanas en el grupo con quimioterapia. Los pacientes podían continuar el tratamiento con crizotinib después del tiempo de progresión de la enfermedad definida por los Criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST), según lo evaluado mediante RRI, a discreción del investigador, si el paciente aún presentaba beneficio clínico. Los pacientes en el grupo con quimioterapia que completaron 6 ciclos debían continuar en el estudio sin tratamiento adicional, pero se sometieron a evaluaciones de tumores en curso hasta la progresión de la enfermedad definida por RECIST, según lo determinó la RRI. Los pacientes en el grupo con quimioterapia que presentaban progresión de la enfermedad definida por RECIST, según evaluación de la RRI, tuvieron la opción de recibir crizotinib. Ciento cuarenta y cuatro pacientes (84%) recibieron crizotinib Después de la fase de aleatorización (128 pacientes a través del proceso cruzado y 16 pacientes como terapia de seguimiento).

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

Las características demográficas y de enfermedad iniciales fueron similares entre los grupos de tratamiento con crizotinib y quimioterapia en relación al sexo (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%, antiguos fumadores: 33% frente a 32%, e individuos que nunca fumaron: 62% frente a 65%), enfermedad metastásica (98% en ambos grupos de tratamiento), histología tumoral (adenocarcinoma: 92% frente a 93%), escala de estado de desempeño (ECOG 0 o 1: 94% frente a 95%, y ECOG 2: 6% frente a 5%), y metástasis cerebrales (presente 26% frente a 28%).

Crizotinib prolongó de manera significativa la SLP en comparación con la quimioterapia, según evaluación de la RRI. Los datos de eficacia del Estudio 1014 aleatorizado en

Fase 3 se resumen en la Tabla 4, y la curva de Kaplan-Meier para la SLP se muestra en la Figura 1 y Figura 2, respectivamente.

Tabla 4. Resultados de Eficacia del Estudio 1014 Aleatorizado en Fase 3 (Población de Análisis Completa) en Pacientes con CPCNP Avanzado Positivo para ALK No Tratado Previamente.

Parámetro de Respuesta	Crizotinib (N=172)	Quimioterapia (N=171)
Supervivencia Libre de Progresión (Basada en RRI)		
Cantidad con evento, n (%)	100 (58%)	137 (80%)
Mediana de SLP en meses (IC del 95%)	10,9 (8.3, 13.9)	7,0 ^a (6.8, 8.2)
HR (IC del 95%) ^b	0,45 (0,35, 0,60)	
Valor p ^c	<0,0001	
Supervivencia General^d		
Cantidad de muertes, n (%)	71 (41%)	81 (47%)
OS mediana en meses (IC del 95%)	NR (45.8, NR)	47.5 (32.2, NR)
HR (IC del 95%) ^b	0,76 (0,55, 1,05)	
Valor p ^c	0,0489	
Probabilidad de supervivencia de 12 meses ^d % (IC del 95%)	83,5 (77.0, 88.3)	78,4 (71.3, 83.9)
Probabilidad de supervivencia de 18 meses ^d % (IC del 95%)	71.5 (64.0, 77.7)	66.6(58.8, 73.2)
Probabilidad de supervivencia de 48 meses ^d % (IC del 95%)	56,6 (48.3, 64.1)	49.1 (40.5, 57.1)
Tasa de Respuesta Objetiva (basada en RRI)		
Tasa de respuesta objetiva % (IC del 95%)	74% (67, 81)	45% ^e (37, 53)
Valor p ^f	<0,0001	
Duración de la Respuesta		
Meses ^g (IC del 95%)	11,3 (8,1, 13,8)	5,3 (4,1, 5,8)

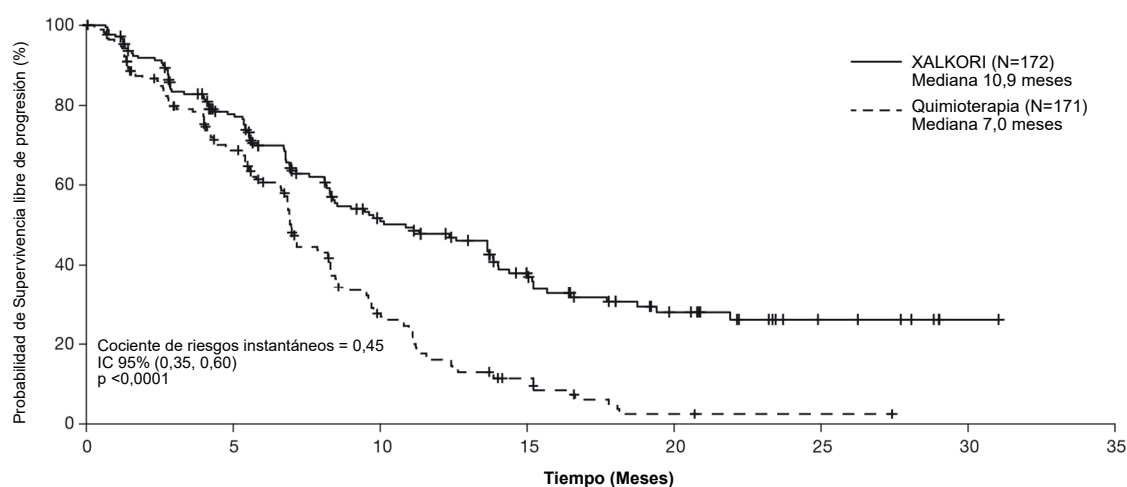
Abreviaturas: N/n: cantidad de pacientes; IC: intervalo de confianza; HR: cociente de riesgos instantáneos; RRI: revisión de radiología independiente; NR: no alcanzado; SLP: supervivencia libre de progresión; OS: supervivencia general.

* SLP, tasa de respuesta objetiva y duración de la respuesta se basan en la fecha de corte de datos del 30 de noviembre de 2013; El sistema operativo se basa en la fecha de la última visita del último paciente del 30 de noviembre de 2016, y representa se basa en una mediana de seguimiento de aproximadamente 46 meses.

a. Los tiempos medianos de SLP fueron de 6,9 meses (IC del 95%: 6,6, 8,3) para pemetrexed/cisplatino (HR: 0,49; valor p <0,0001 para crizotinib en comparación con pemetrexed/cisplatino) y 7,0 meses (IC

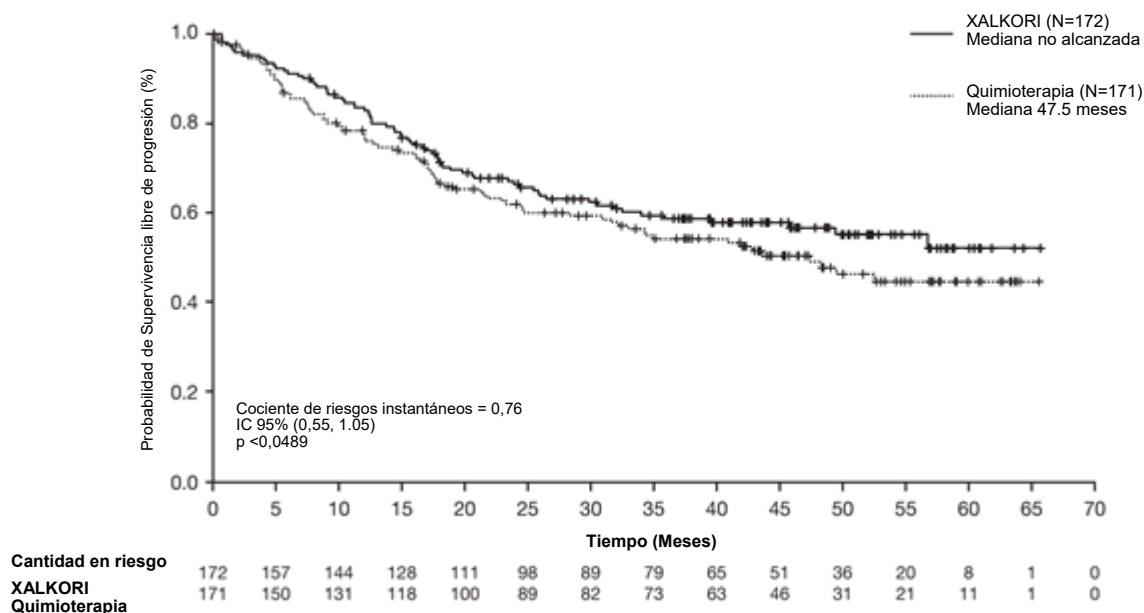
- del 95%: 5,9, 8,3) para pemetrexed/carboplatino (HR: 0,45; valor p <0,0001 para crizotinib en comparación con pemetrexed/carboplatino).
- Basado en el análisis estratificado de riesgos proporcionales de Cox.
 - Basado en la prueba estratificada de rango logarítmico (unilateral).
 - El análisis de OS no estaba ajustado para los efectos de confusión potenciales del cruzado.
 - Las ORR fueron del 47% (IC del 95%: 37, 58) para pemetrexed/cisplatino (valor p <0,0001 en comparación con crizotinib) y 44% (IC del 95%; 32, 55) para pemetrexed/carboplatino (valor p <0,0001 en comparación con crizotinib).
 - Basado en la prueba estratificada de Cochran-Mantel-Haenszel (bilateral).
 - Estimado mediante el método de Kaplan-Meier.

Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier para la Supervivencia Libre de Progresión (Basada en RRI) por Grupo de Tratamiento en el Estudio 1014 Aleatorizado en Fase 3 (Población de Análisis Completa) en Pacientes con CPCNP Avanzado Positivo para ALK No Tratados Previamente.



Cantidad en riesgo	0	5	10	15	20	25	30	35
XALKORI	72	120	65	38	19	7	1	0
Quimioterapia	71	105	36	12	2	1	0	0

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

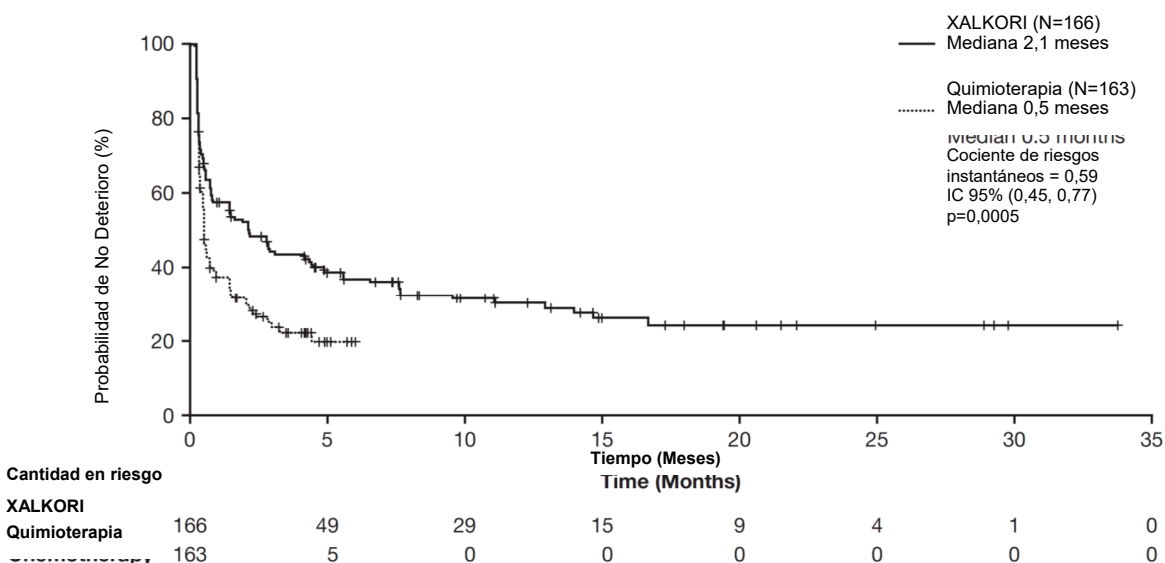


Según evaluación de la RRI, un total de 9 (23,1%) de los 39 pacientes en el grupo con crizotinib y 12 (30,0%) de los 40 pacientes en el grupo con quimioterapia, con metástasis cerebrales en el período inicial tratadas previamente, presentaron progresión de lesiones intracraneales o desarrollaron nuevas lesiones intracraneales. En cuanto a los pacientes con metástasis cerebrales en el período inicial tratadas previamente, el TTP intracraneal mediano (IC-TTP) fue de 15,7 meses en el grupo con crizotinib y de 12,5 meses en el grupo con quimioterapia (HR: 0,45 [IC del 95%: 0,19, 1,07]; valor p unilaterial: 0,0315). Un total de 16 (12,1%) de los 132 pacientes en el grupo con crizotinib y 14 (10,7%) de los 131 pacientes en el grupo con quimioterapia sin metástasis cerebrales en el período inicial desarrollaron nuevas lesiones intracraneales. En cuanto a pacientes sin metástasis cerebrales en el período inicial, no se alcanzó el IC-TTP en ninguno de los grupos (HR: 0,69 [IC del 95%: 0,33, 1,45]; valor p unilaterial: 0,1617).

Se recopilaron los síntomas informados por el paciente y la QOL global mediante EORTC QLQ-C30 y su módulo de cáncer pulmonar (EORTC QLQ-LC13) en el período inicial (día 1), día 7 y día 15 del ciclo 1, y día 1 de cada ciclo de tratamiento posterior. Un total de 166 pacientes en el grupo con crizotinib y 163 en el grupo con quimioterapia habían completado los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y LC-13 en el período inicial y al menos en 1 visita después de tal período.

Se pre-especificó el tiempo hasta el deterioro (TTD- Time to Deterioration) como el tiempo desde la aleatorización a la primera ocurrencia de un aumento ≥ 10 puntos en los puntajes desde el período inicial en síntomas de dolor (EORTC QLQ-LC13, dolor en el pecho), tos (EORTC QLQ-LC13, tos) o disnea (EORTC QLQ-LC13, disnea). El TTD mediano en dolor de pecho, disnea o tos informado por el paciente, como un criterio de valoración compuesto, fue de 2,1 meses (IC del 95%; 0,8 meses, 4,2 meses) en el grupo con crizotinib, en comparación con 0,5 meses (IC del 95%: 0,4 meses, 0,7 meses) en el grupo con quimioterapia. El tratamiento con crizotinib estuvo asociado con un TTD significativamente más prolongado en los síntomas de dolor de pecho, disnea o tos, en comparación con la quimioterapia (cociente de riesgos instantáneos 0,59; IC del 95%: 0,45, 0,77; rango logarítmico ajustado según Hochberg, valor p bilateral: 0,0005).

Figura 3. Gráfico de Kaplan-Meier del Tiempo hasta el Deterioro en Dolor (de Pecho), Disnea o Tos (Criterio de Valoración Compuesto) por Grupo de Tratamiento (Resultados Informados por Pacientes, Población Evaluable) en Pacientes con CPCNP Avanzado Positivo para ALK No Tratados Previamente.



Se descubrió que el cambio desde los puntajes iniciales era considerablemente diferente entre los 2 grupos de tratamiento, con una mejora significativamente mayor observada en la calidad de vida global en el grupo con crizotinib, en comparación al grupo con quimioterapia (diferencia total en el cambio desde puntajes iniciales 13,8; valor p <0,0001).

CPCNP Avanzado Positivo para ALK Tratado Previamente – Estudio 1007 Aleatorizado en Fase 3.

Se investigó la administración de crizotinib como agente único en el tratamiento de CPCNP avanzado positivo para ALK en pacientes con o sin metástasis cerebrales en un estudio multicéntrico, multinacional, aleatorizado, abierto en Fase 3 (Estudio 1007). El objetivo principal del estudio era demostrar que crizotinib 250 mg oralmente dos veces al día era superior a la quimioterapia estándar (pemetrexed 500 mg/m² o docetaxel 75 mg/m²) por vía intravenosa (IV) cada 21 días al prolongar la Supervivencia libre de progresión (SLP) en pacientes con CPCNP avanzado positivo para ALK que recibieron 1 régimen de quimioterapia previa. Los pacientes requerían tener CPCNP positivo para ALK identificado por hibridación in situ con sondas fluorescentes (FISH) antes de la asignación aleatoria. Los pacientes asignados aleatoriamente a quimioterapia podían cruzarse para recibir crizotinib en el Estudio 1005 al tener una progresión de la enfermedad definida por RECIST y confirmada por una revisión radiológica independiente (RRI). El criterio de valoración principal era SLP con eventos de progresión de la enfermedad determinados mediante RRI. Los criterios de valoración secundarios incluyeron la ORR determinado por RRI, DR, OS, y PRO. La población de análisis completa para el Estudio 1007 incluyó a 347 pacientes con CPCNP avanzado, positivo para ALK. Ciento setenta y tres (173) pacientes se asignaron aleatoriamente al grupo de crizotinib (172 pacientes recibieron crizotinib) y 174 pacientes se asignaron aleatoriamente al grupo de quimioterapia (99 [58%] pacientes recibieron pemetrexed y 72 [42%] pacientes recibieron docetaxel). La aleatorización se estratificó mediante estado de desempeño ECOG (0-1, 2), metástasis cerebral (presente, ausente), y el tratamiento previo con inhibidor de tirosina quinasa del EGFR (sí, no). La duración media del tratamiento del estudio fue de 31 semanas en el grupo de crizotinib en comparación con 12 semanas en el grupo de quimioterapia.

Los pacientes podían continuar el tratamiento asignado más allá del tiempo de progresión de la enfermedad definido por RECIST, según lo evaluado mediante RRI, a discreción del investigador, si el paciente aún presentaba un beneficio clínico. Cincuenta y ocho de 84 (69%) pacientes tratados con crizotinib y 17 de 119 (14%) pacientes tratados con quimioterapia continuaron el tratamiento por al menos 3 semanas después de la progresión objetiva de la enfermedad.

Los datos demográficos iniciales y las características de la enfermedad para los pacientes en este estudio fueron similares entre los grupos de crizotinib y de quimioterapia, en relación al sexo (femenino: 57% frente a 55% para crizotinib frente a quimioterapia, respectivamente), mediana de edad (51 frente a 49 años), raza (blanca: 52% en ambos grupos de tratamiento; y asiática: 46% frente a 45%); estado de tabaquismo (fumadores actuales: 3% frente a 5%, antiguos fumadores: 34% frente a 31%, e individuos que nunca fumaron: 62% frente a 64%), enfermedad metastásica (95% frente a 91%), histología tumoral (adenocarcinoma: 94% frente a 92%), escala de estado de desempeño (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 significativamente la SLP en comparación con quimioterapia según lo evaluado mediante RRI. Los datos de eficacia del Estudio Fase 3 1007 se resumen

en la Tabla 5 y la curva de Kaplan-Meier para SLP se muestra en la Figura 4.

Tabla 5. Resultados de Eficacia del Estudio 1007 Aleatorizado en Fase 3 (Población de Análisis Completa) en Pacientes con CPCNP Avanzado Positivo para ALK Tratados Previamente*.

Parámetro de Respuesta	Crizotinib (N=173)	Quimioterapia (N=174)
Supervivencia Libre de Progresión (Basada en RRI)		
Cantidad con eventos, n (%)	100 (58%)	127 (73%)
SLP mediana (IC del 95%)	7,7 (6,0, 8,8)	3,0 ^a (2,6, 4,3)
HR (IC del 95%) ^b	0,49 (0,37, 0,64)	
Valor p ^c	<0,0001	
Supervivencia General^d		
Cantidad de muertes, n (%)	116 (67%)	126 (72%)
OS mediana en meses (IC del 95%)	21,7 (18,9; 30,5)	21,9 (16,8; 26,0)
HR (IC del 95%) ^b	0,85 (0,66; 1,10)	
Valor p ^c	0,1145	
Tasa de Respuesta Objetiva (basada en RRI)		
Tasa de respuesta objetiva (IC del 95%)	65% (58, 72)	20% ^e (14, 26)
Valor p ^f	<0,0001	
Duración de la Respuesta		
Mediana ^g , meses (IC del 95%)	7,4 (6,1, 9,7)	5,6 (3,4, 8,3)

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

* SLP, la tasa de respuesta objetiva y la duración de la respuesta se basan en la fecha de valor de corte de los datos correspondiente a 30 de marzo de 2012; la OS se basa en la fecha de valor de corte de los datos correspondiente a 31 de agosto de 2015.

a. Los tiempos medianos de SLP fueron de 4,2 meses (IC del 95%: 2,8, 5,7) para pemetrexed (HR: 0,59; valor p: 0,0004 para XALKORI en comparación con pemetrexed) y de 2,6 meses (IC del 95%: 1,6, 4,0) para docetaxel (HR: 0,30; valor p <0,0001 para XALKORI en comparación con docetaxel).

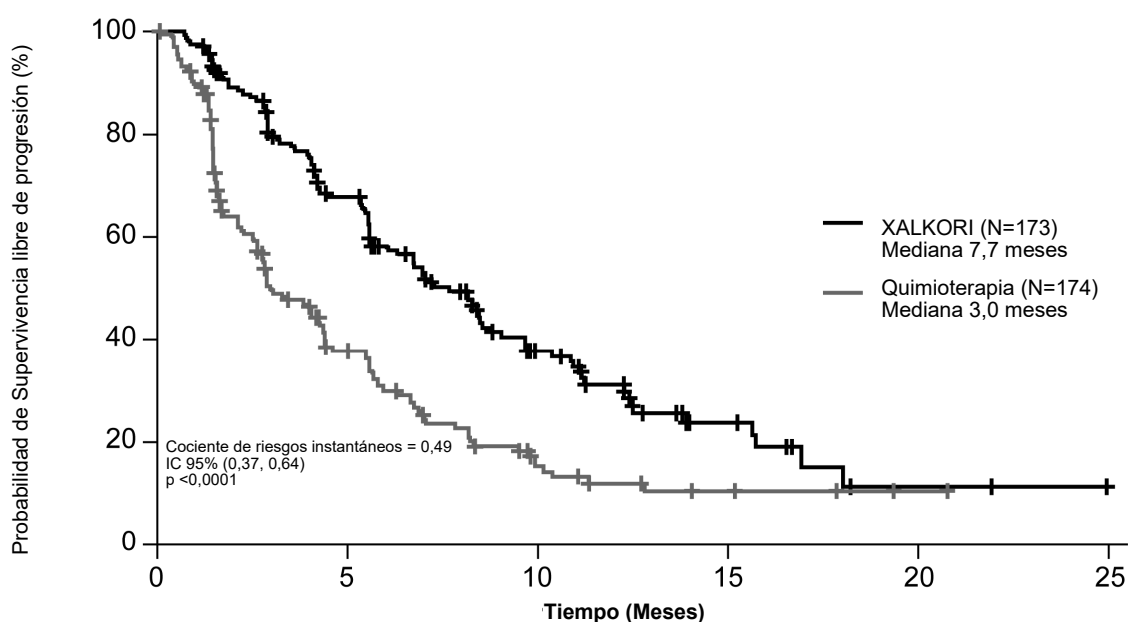
b. Basado en el análisis estratificado de riesgos proporcionales de Cox.

c. Basado en la prueba estratificada de rango logarítmico (unilateral).

d. Actualización basada en el análisis final de OS. El análisis de OS no se ajustó a los efectos potenciales de confusión de cruce

- e. Las ORR fueron del 29% (IC del 95%: 21, 39) para pemetrexed (valor $p < 0,0001$ en comparación con XALKORI) y 7% (IC del 95%; 2, 16) para docetaxel (valor $p < 0,0001$ en comparación con XALKORI).
- f. Basado en la prueba estratificada de Cochran-Mantel-Haenszel (bilateral).
- g. Estimado mediante el método de Kaplan-Meier.

Figura 4. Curvas de Kaplan-Meier para Supervivencia Libre de Progresión (Basada en RRI) por Grupo de Tratamiento en el Estudio Aleatorizado en Fase 3 1007 (Población de Análisis Completa) en Pacientes con CPCNP Avanzado Positivo para ALK Tratados Previamente.



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

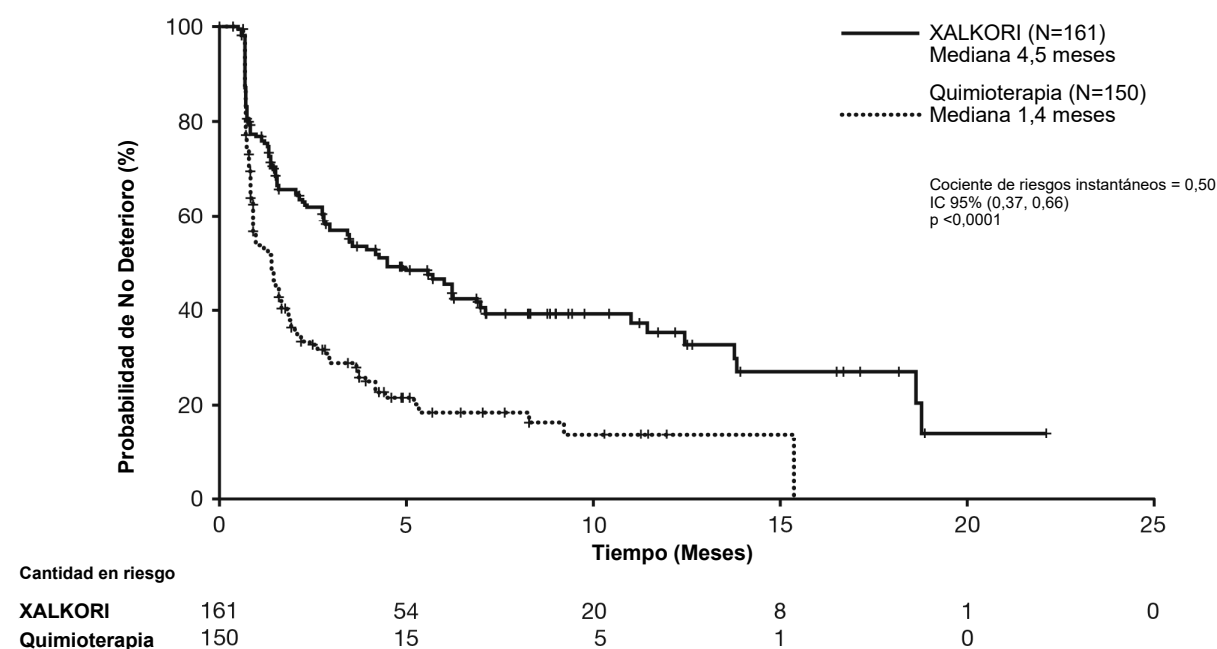
Se recopilaron los síntomas informados por el paciente y la QOL global mediante EORTC QLQ-C30 y su módulo de cáncer pulmonar (EORTC QLQ-LC13) en el período inicial (Día 1, Ciclo 1) y Día 1 de cada ciclo de tratamiento posterior. Un total de 162 pacientes en el grupo con crizotinib y 151 en el grupo con quimioterapia habían completado los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y LC-13 en el período inicial y al menos 1 en la visita después de tal período.

Se especificó previamente el TTD como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera ocurrencia de un aumento ≥ 10 puntos en los puntajes a partir de la línea de referencia en los síntomas de dolor (EORTC QLQ-LC13 dolor en el pecho), tos (EORTC QLQ-LC13 tos), o disnea (EORTC QLQ-LC13 disnea). El TTD mediano en dolor en el pecho reportado por el paciente, disnea o tos como resultado compuesto fue 4,5 meses (IC del 95%: 3,0 meses, 6,9 meses) en el grupo con crizotinib en comparación a 1,4 meses (IC del 95%: 1,0 meses, 1,6 meses) en el grupo de

quimioterapia. El tratamiento con crizotinib se asoció con TTD significativamente más largo en los síntomas de dolor en el pecho, disnea o tos en comparación con quimioterapia (Cociente de riesgos 0,50; IC del 95%: 0,37, 0,66; rango logarítmico de Hochberg ajustado valor $p < 0,0001$).

El cambio a partir de los puntajes de línea de referencia fue significativamente diferente entre los 2 grupos del tratamiento, con una mejoría significativamente mayor observada en la calidad de vida global en el grupo de crizotinib en comparación con el grupo de quimioterapia (diferencia general en el cambio desde los puntajes de la línea de referencia 9,84; valor $p < 0,0001$).

Figura 5. Gráfico de Kaplan-Meier del Tiempo hasta el Deterioro en Dolor (en el Pecho), Disnea o Tos (Criterio de Valoración Compuesto) por Grupo de Tratamiento (Resultado Informado por el Paciente, Población Evaluable) en Pacientes con CPCNP Avanzado Positivo para ALK Tratados Previamente.



Estudios de único grupo en CPCNP avanzada, positiva para ALK.

La utilización de crizotinib como monoterapia para el tratamiento de CPCNP avanzado positivo para ALK con o sin metástasis cerebral se investigó en dos estudios multicéntricos, multinacionales de único grupo (Estudios 1001 y 1005). Los pacientes incluidos en estos Estudios habían recibido tratamiento sistémico previo con la excepción de 16 pacientes del Estudio 1001 y 3 pacientes en el Estudio 1005 que no presentaban tratamiento sistémico previo para enfermedad localmente avanzada o

metastásica. El criterio de valoración principal de eficacia en ambos estudios fue la ORR de acuerdo con los Criterios de Evaluación (RECIST). Los criterios de valoración secundarios incluyeron Tiempo hasta la Respuesta del Tumor (TTR), DR, SLP y OS. Los pacientes recibieron crizotinib 250 mg por vía oral dos veces al día.

En el estudio 1001 (N=119), las características demográficas fueron 50% femenino; edad mediana de 51 años; escala de estado de desempeño de ECOG de 0 o 1 (87%) o 2 (12%), 62% blanco y 29% asiático; <1% de fumadores actuales, 27% de antiguos fumadores y 72% de individuos que nunca fumaron. Las características de la enfermedad fueron 96% metastásica, 98% histología de adenocarcinoma y 13% sin terapia sistémica anterior para la enfermedad metastásica.

En el estudio 1005 (N=934), las características demográficas fueron 57% femenino; edad mediana de 53 años; escala de estado de desempeño de ECOG de 0/1 (82%) o 2/3 (18%), 52% blanco y 44% asiático; y 4% de fumadores actuales, 30% de antiguos fumadores y 66% de individuos que nunca fumaron. Las características de la enfermedad fueron 92% metastásica y 94% histología de adenocarcinoma.

En el Estudio 1001, los pacientes con CPCNP avanzado debían tener tumores positivos para ALK antes de incluirlos en el estudio clínico. El CPCNP positivo para ALK se identificaba utilizando varios ensayos clínicos locales. Ciento diecinueve pacientes con CPCNP avanzado positivo para ALK fueron incluidos en el Estudio 1001 al momento del corte de datos para los análisis de SLP y ORR. La mediana de la duración del tratamiento fue de 32 semanas. Existieron 2 respuestas completas y 69 respuestas parciales para un ORR de 61%. La mediana de DR fue de 48 semanas. Cincuenta y cinco por ciento de respuestas objetivas del tumor se alcanzaron durante las primeras 8 semanas de tratamiento. Los datos de OS del Estudio 1001 se actualizaron en base a 154 pacientes con CPCNP avanzado positivo para ALK. La OS mediana al momento del corte de datos fue de 28,9 meses (IC del 95%: 21,1, 40,1).

En el Estudio 1005, los pacientes con CPCNP avanzado debían tener tumores positivos para ALK antes de incluirlos en el estudio clínico. Para la mayoría de los pacientes, el CPCNP positivo para ALK se identificó mediante FISH. Novecientos treinta y cuatro pacientes con CPCNP avanzado positivo para ALK se trataron con crizotinib en el Estudio 1005 al momento del corte de datos para los análisis de SLP y ORR. La mediana de la duración del tratamiento para estos pacientes fue de 23 semanas. Los pacientes podían continuar el tratamiento asignado más allá del tiempo de progresión de la enfermedad definido por RECIST a discreción del investigador si la evaluación beneficio/riesgo justificaba la continuación del tratamiento. Setenta y siete de 106 pacientes (73%) continuaron con el tratamiento de crizotinib por al menos 3 semanas después de la progresión objetiva de la enfermedad.

Setecientos sesenta y cinco pacientes con CPCNP positivo para ALK avanzado del Estudio 1005 fueron evaluables para respuesta e identificados por el mismo ensayo FISH utilizado en el Estudio de asignación aleatoria Fase 3 1007. Existieron 8 respuestas completas y 357 respuestas parciales para un ORR de 48 %. La mediana de DR fue de 47 semanas. Ochenta y tres por ciento de las respuestas objetivas de los tumores fueron alcanzadas dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento. Los

datos de OS del Estudio 1005 se actualizaron en base a 905 pacientes con CPCNP avanzado positivo para ALK identificados mediante el mismo ensayo de FISH utilizado en el Estudio 1007 aleatorizado en Fase 3. La OS mediana al momento del corte de datos fue de 21,5 meses (IC del 95%: 19.3, 23.6).

Los datos de eficacia de los Estudios 1001 y 1005 se suministran en la Tabla 6.

Tabla 6: Resultados de Eficacia para CPCNP Avanzado Positivo para ALK de los Estudios 1001 y 1005.

Parámetro de Eficacia	Estudio 1001	Estudio 1005
	N=119^a	N=765^a
ORR ^b [% (IC 95%)]	61 (52, 70)	48 (44, 51)
TTR [mediana (intervalo)] semanas	7.7 (4, 40)	6.1 (3, 49)
DR ^c [mediana (IC 95%)] semanas	48.1 (36, no alcanzada)	47.3 (36, 54)
SLP ^c [mediana (IC 95%)] 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 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 tumoral; DR: duración de la respuesta; SLP: supervivencia libre de progresión; OS: supervivencia general.

- Según fechas de valor de corte de los datos correspondientes a 15 de septiembre de 2010 (Estudio 1001) y 15 de febrero de 2012 (Estudio 1005).
- Tres pacientes no estuvieron disponibles para la respuesta en el Estudio 1001 y 42 no estuvieron disponibles para respuesta en el Estudio 1005.
- Estimado utilizando el método de Kaplan-Meier.
- Los datos SLP y OS del Estudio 1005 incluyeron 807 pacientes en la población de análisis de seguridad identificados mediante el ensayo FISH (según fecha de valor de corte de los datos correspondiente a 15 de Febrero de 2012).
- Según fecha de valor de corte de los datos correspondiente a 30 de Noviembre de 2013.

CPCNP avanzado con ROS1 positivo.

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

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

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

En la Tabla 7 se muestran los datos de eficacia de los pacientes con CPCNP avanzado con ROS1 positivo del Estudio 1001.

Tabla 7. Resultados de eficacia del CPCNP avanzado con ROS1 positivo del Estudio 1001.

Parámetro de Eficacia	Estudio 1001
	N=53^a
ORR [% (IC de 95%)]	72 (58, 83)
TTR [mediana (rango)] semanas	8 (4, 10)
DR ^b [mediana (IC de 95%)] meses	24.7 (15.2, 45.3)
PFS ^b [mediana (IC de 95%)] meses	19.3 (15.2, 39.1)
SP ^b [mediana (IC de 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 tumoral; DR= duración de la respuesta; SP= supervivencia promedio; PFS= supervivencia libre de progresión.

SP se basa en una mediana de seguimiento de aproximadamente 63 meses.

^a Según fecha de corte de datos del 30 de Junio de 2018.

^b Se estimó con el método Kaplan-Meier.

Adultos mayores (ver también las secciones 4.2 y 5.2).

De los 171 pacientes con CPCNP positivo para ALK tratados con crizotinib en el Estudio 1014 aleatorizado en Fase 3, 22 (13%) tenían 65 años o más y de los 109 pacientes positivos para ALK tratados con crizotinib que se cruzaron desde el grupo de tratamiento con quimioterapia, 26 (24%) tenían 65 años o más. De los 172 pacientes positivos para ALK tratados con crizotinib en el Estudio 1007 aleatorizado en Fase 3,

27 (16%) tenían 65 años o más. De los 154 y 1063 pacientes con CPCNP positivos para ALK en los estudios de grupo único 1001 y 1005, 22 (14%) y 173 (16%) tenían 65 años de edad o más, respectivamente. En los pacientes con CPCNP positivos para ALK la frecuencia de las reacciones adversas fue en general similar en los pacientes <65 años y en los pacientes ≥ 65 años de edad, salvo por edema y estreñimiento, que se informaron con mayor frecuencia en el Estudio 1014 entre pacientes ≥ 65 años de edad tratados con crizotinib. No se observaron diferencias generales en la eficacia en comparación con los pacientes más jóvenes. De los 53 pacientes con NSLC positivos para ROS1 en los estudios de grupo único 1001, 15 (28%) eran de 65 años o mayores.

5.2 Propiedades Farmacocinéticas.

Absorción.

Después de la administración oral de una única dosis en ayunas, el tiempo promedio de absorción de Crizotinib para alcanzar las concentraciones máximas es de 4 a 6 horas. Después de la administración de crizotinib 250 mg dos veces al día, se alcanzó el estado estacionario dentro de los 15 días y permaneció estable, con una proporción mediana de acumulación de 4,8. La biodisponibilidad absoluta de crizotinib fue establecida en 43% (intervalo: 32% a 66%) después de la administración de una única dosis oral de 250 mg.

Las comidas con alto contenido de grasa redujeron el área bajo la curva de la concentración plasmática en función del tiempo desde cero hasta el infinito (ABC_{inf}) y la concentración plasmática máxima observada ($C_{m\acute{a}x}$) de crizotinib en aproximadamente el 14% cuando una dosis única de 250 mg se administraba a voluntarios sanos. Crizotinib se puede administrar con o sin alimentos. (ver Sección 4.2).

Distribución.

El volumen geométrico promedio de distribución (V_{ss}) de crizotinib fue 1,772 L después de la administración intravenosa de una dosis de 50 mg, que indica distribución extensa desde el plasma hacia los tejidos.

La unión de crizotinib a las proteínas plasmáticas humanas *in vitro* es 91% y es independiente de la concentración del medicamento, los estudios *in vitro* sugieren que crizotinib es un sustrato de la glicoproteína P (P-gp). La proporción entre concentración sanguínea y plasmática es de aproximadamente 1.

Metabolismo.

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

Los estudios *in vitro* en los microsomas hepáticos humanos demostraron que crizotinib

es un inhibidor dependiente del tiempo de CYP2B6 y CYP3A.

Eliminación.

Después de únicas dosis de crizotinib, la semivida terminal plasmática aparente de crizotinib fue de 42 horas en los pacientes.

Después de la administración de una única dosis de 250 mg de crizotinib radioetiquetado a personas sanas, 63% y 22% de la dosis administrada fue recuperada en las heces y la orina respectivamente. El crizotinib sin cambios representó aproximadamente 53% y 2.3% de la dosis administrada en las heces y la orina, respectivamente.

La depuración promedio aparente CL/F de crizotinib fue menor en el estado de equilibrio (60 L/h) después de 250 mg dos veces al día que la observada después de una única dosis oral de 250 mg (100 L/h), que probablemente se debió a autoinhibición de CYP3A por crizotinib después de múltiples dosis.

Interacciones Medicamentosas.

Coadministración de Crizotinib y Sustratos de CYP3A.

Crizotinib se ha identificado como un inhibidor de CYP3A tanto *in vitro* como *in vivo*. Después de 28 días de la administración de crizotinib a 250 mg dos veces al día en pacientes con cáncer, el ABC_{inf} del midazolam oral fue 3.7 veces (IC 90%: 2.63 –5.07) a la observada cuando midazolam se administraba sola, sugiriendo 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 inhibidor fuerte del CYP3A, genero un aumento del de 57% y 33% en el área bajo la curva de la concentración plasmática en función del tiempo desde la hora 0 hasta el tiempo tau del estado de equilibrio de crizotinib “el intervalo posológico [ABC_{tau}]” y la C_{máx}, 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 inductor fuerte de CYP3A, produjo 84% y 79% de disminución en el ABC_{tau} y C_{max} de crizotinib en estado de equilibrio, respectivamente, comparada con la administración de crizotinib solo (ver Sección 4.4).

Coadministración de Crizotinib y agentes que aumentan el pH gástrico.

La solubilidad acuosa de crizotinib depende del pH, con pH bajo (acidez) se obtiene

una solubilidad mayor. La administración de una dosis única de 250 mg de crizotinib después del tratamiento con esomeprazol 40 mg una vez al día por 5 días dio como resultado una disminución de aproximadamente 10% en la exposición total de crizotinib (ABC_{inf}) y ningún cambio en la exposición pico (C_{max}); el alcance del cambio en la exposición total no fue clínicamente significativa. Por lo tanto, no se requiere ajuste de la dosis inicial cuando se coadministra crizotinib con agentes que aumentan el pH gástrico (por ejemplo inhibidores de bomba de protones, bloqueadores de H_2 o antiácidos).

Coadministración con otros Sustratos de CYP.

Los estudios *in vitro* indicaron que las interacciones medicamentosas clínicas son improbables como resultado de la inhibición mediada por crizotinib del metabolismo de medicamentos que son sustratos de CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6.

Crizotinib es un inhibidor del CYP2B6 *in vitro*. Por lo tanto, crizotinib puede tener el potencial para aumentar las concentraciones plasmáticas de medicamentos coadministrados que son predominantemente metabolizados por el CYP2B6. Estudios *in vitro* en hepatocitos humanos indicaron que son improbables las interacciones medicamentosas clínicas como resultado de la inducción del metabolismo mediada por crizotinib de medicamentos que son sustratos de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, o CYP3A.

Coadministración con sustratos UGT.

Estudios *in vitro* indicaron que es improbable la ocurrencia de interacciones clínicas medicamento-medicamento como resultado de la inhibición mediada por crizotinib del metabolismo de medicamentos que son sustratos para 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 crizotinib puede presentar potencial para aumentar las concentraciones plasmáticas de medicamentos coadministrados que son sustratos de P-gp.

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

In vitro, crizotinib no inhibe el polipéptido transportador de aniones orgánicos de las proteínas transportadoras de reabsorción hepática humana (OATP)1B1 o OATP1B3, o

el transportador de aniones orgánicos de las proteínas de transporte de absorción renal (OAT)1 u OAT3 a concentraciones clínicamente relevantes. Por lo tanto las interacciones medicamentosas clínicas son improbables como resultado de la inhibición de la absorción hepática o renal mediada por crizotinib de medicamentos que son sustratos de estos transportadores.

Efecto sobre otras proteínas de transporte.

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

Farmacocinética en grupos de pacientes especiales.

Deterioro Hepático: Como Crizotinib se metaboliza extensamente 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 $\leq 1,5$ x LSN), moderado (cualquier AST y bilirrubina total >1,5 x LSN y ≤ 3 x LSN) o severo (cualquier AST y bilirrubina total >3 x LSN) o con función hepática normal (AST y bilirrubina total \leq LSN), que tuvieran controles emparejados para deterioro hepático leve o moderado, fueron inscritos en un estudio clínico abierto, no aleatorizado (Estudio 1012), basado en la clasificación del NCI.

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

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

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

dosis de 250 mg dos veces al día.

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

Deterioro Renal: Se inscribieron pacientes con insuficiencia renal leve ($60 \leq CL_{cr} < 90$ mL/min) y moderada ($30 \leq CL_{cr} < 60$ mL/min) en los estudios de un solo grupo 1001 y 1005. Se evaluó el efecto de la función renal con medidas del CL_{cr} en la línea de referencia con concentraciones mínimas en estado de equilibrio observadas de crizotinib ($C_{trough, ss}$). En el estudio 1001, la media geométrica ajustada de $C_{trough, ss}$ en plasma en pacientes con insuficiencia renal leve (N=35) y moderada (N=8) fue 5,1% y 11% más alta, respectivamente, que aquellas en pacientes con función renal normal. En el Estudio 1005, la media geométrica ajustada $C_{trough, ss}$ de crizotinib en los grupos de insuficiencia renal leve (N=191) y moderada (N=65) fue 9,1% y 15% más alta, respectivamente, que aquellas en pacientes con función renal normal. Además, el análisis de farmacocinética de la población de los Estudios 1001, 1005 y 1007 indicó que CL_{cr} no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de crizotinib. Debido al pequeño tamaño de los aumentos en la exposición de crizotinib (5%-15%), no se recomienda ajuste de la dosis inicial para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Después de una dosis única de 250 mg en sujetos con insuficiencia renal severa ($CL_{cr} < 30$ mL/min) que no requieren diálisis peritoneal o hemodiálisis, el ABC de crizotinib y la C_{max} aumentaron en un 79% y 34%, respectivamente, en comparación con aquellos con función renal normal. Se recomienda un ajuste de la dosis de crizotinib cuando se administre a pacientes con insuficiencia renal severa que no requieren diálisis peritoneal o hemodiálisis (ver Secciones 4.2 y 4.4).

Edad: Con base en el análisis de farmacocinética 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: Con base en el análisis de farmacocinética de la población de los Estudios 1001, 1005 y 1007, no hubo un efecto clínicamente significativo del peso corporal o del género sobre la farmacocinética de crizotinib.

Etnia: Con base en el análisis de farmacocinética de la población de los Estudios 1001, 1005 y 1007, el área bajo la curva de la concentración plasmática en función del tiempo del estado de equilibrio predicho (ABC_{ss}) (95% IC) fue 23%-37% más alto en pacientes asiáticos (n=523) que en pacientes no asiáticos (n=691).

Electrofisiología Cardíaca.

El potencial de prolongación del intervalo QT de crizotinib se evaluó en todos los pacientes que recibieron crizotinib 250 mg dos veces al día. Los ECG seriales por triplicado fueron recolectados después de una única dosis y en estado de equilibrio

para evaluar el efecto de crizotinib sobre los intervalos QT. Treinta y cuatro de los 1619 pacientes (2,1%) con al menos 1 evaluación del ECG posterior al inicio fueron encontrados con QTcF (QT corregido por el método de Fridericia) ≥ 500 msec y 79 de los 1585 pacientes (5,0%) con una evaluación del ECG al inicio y al menos 1 posterior al inicio presentaron aumento con respecto a QTcF inicial ≥ 60 msec evaluados mediante lectura por dispositivo automático de ECG (véase la Sección 4.4).

Un subestudio de ECG ciego utilizando medidas de ECG manuales se llevó a cabo en 52 pacientes con CPCNP ALK-positivos que recibieron crizotinib 250 mg dos veces al día. Un análisis de tendencia central indicó que un efecto sobre el QTc ≥ 20 msec se puede excluir.

Un análisis farmacocinético/farmacodinámico sugiere una relación entre la concentración plasmática crizotinib y el QTc. Además, se encontró una disminución en la frecuencia cardíaca que se asocia con el aumento de la concentración plasmática crizotinib (véase la Sección 4.4).

5.3 Datos Preclínicos de Seguridad.

Genotoxicidad.

Crizotinib no fue mutagénico *in vitro* en el ensayo de mutación bacteriana inversa (Ames). Crizotinib fue aneugénico en un ensayo *in vitro* de micronúcleos en células de Ovarios de Hámster Chinos y en un ensayo de aberración cromosómica de linfocitos humanos *in vitro*. En los linfocitos humanos se observaron pequeños aumentos de las aberraciones cromosómicas estructurales a concentraciones citotóxicas. En la médula ósea de rata *in vivo* los aumentos en los micronúcleos se observaron únicamente a dosis que excedían significativamente la exposición esperada para los humanos. Los aumentos en los micronúcleos fueron observados en ratas a 250 mg/kg al día (aproximadamente 4 veces el ABC a la dosis recomendada para los humanos).

Carcinogenicidad.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con crizotinib.

Fertilidad

No se ha realizado ningún estudio específico con crizotinib en animales para evaluar el efecto sobre la fertilidad; sin embargo, se considera que crizotinib tiene la capacidad de afectar la función reproductora y la fertilidad en los humanos con base en los hallazgos de estudio de toxicidad de dosis repetida en ratas. Los hallazgos observados en los órganos reproductores masculinos incluyeron degeneración paquiteno espermatozoica testicular en las ratas que recibieron ≥ 50 mg/kg/día por 28 días (aproximadamente el doble de la exposición clínica en humanos basada en la ABC). Los hallazgos observados en los aparatos reproductores femeninos incluyeron necrosis unicelular de

los folículos ováricos de una rata que recibió 500 mg/kg/día durante 3 días.

6. DATOS FARMACÉUTICOS.

6.1 Precauciones Especiales de Disposición y de Manejo.

Ningún requisito especial.

Todo el producto no utilizado o el material de desperdicio se debe eliminar de acuerdo con los requisitos locales.