



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

## 1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

CRIZOTINIB

## 2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

## 3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

**Grupo farmacoterapéutico:** Inhibidor de la proteína tirosina quinasa. Inhibidores de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK).

**Código ATC:** L01ED01.

### 3.1. Farmacodinamia

#### Mecanismo de acción

Crizotinib es una molécula pequeña, inhibidor selectivo del receptor tirosina quinasa (RTK) ALK y sus variantes oncogénicas (es decir, variantes de fusión de ALK y determinadas mutaciones de *ALK*). Crizotinib inhibe también la actividad tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento de los hepatocitos (HGFR, c-Met), ROS1 (c-ros) y del receptor de Nantes (RON). Crizotinib demostró en ensayos bioquímicos una inhibición de la actividad quinasa de ALK, ROS1 y c-Met dependiente de la concentración, y en ensayos celulares inhibió la fosforilación y moduló fenotipos dependientes de quinasas. Crizotinib demostró una actividad inhibitoria del crecimiento, potente y selectiva, e indujo la apoptosis de líneas celulares tumorales que mostraban acontecimientos de fusión de ALK (tales como proteína 4 asociada al microtúbulo del equinodermo [EML4]-ALK y nucleofosmina [NPM]-ALK), acontecimientos de fusión de ROS1, o que mostraban amplificación del locus génico MET o ALK.

Crizotinib demostró eficacia antitumoral, incluida una marcada actividad citoreductora, en ratones portadores de hetero injertos tumorales que expresaban proteínas de fusión ALK. La eficacia antitumoral de crizotinib fue dependiente de la dosis y mostró una correlación con la inhibición farmacodinámica de la fosforilación de proteínas de fusión ALK (tales como EML4-ALK y NPM-ALK) en tumores *in vivo*. Crizotinib también demostró una notable actividad antitumoral en estudios de xenoinjerto en ratones, en los que los tumores se generaron usando un panel de líneas celulares NIH-3T3 diseñadas para expresar fusiones de ROS1 clave identificadas en tumores humanos. La eficacia antitumoral de crizotinib fue dependiente de la dosis y mostró una correlación con la inhibición de la fosforilación de ROS1 *in vivo*.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### 3.2. Farmacocinética

#### Absorción

Según una administración única oral de la dosis hecha en ayunas, crizotinib se absorbe con una mediana de tiempo de 4 a 6 horas hasta lograr los picos de las concentraciones máximas. Con la administración dos veces al día, se alcanzó el estado estacionario en un plazo de 15 días.

Se determinó que la biodisponibilidad de crizotinib era de 43% (rango: 32 al 66%) tras la administración de una dosis oral única de 250 mg. Una comida rica en grasas redujo los valores de  $AUC_{\infty}$  y  $C_{max}$  de crizotinib en aproximadamente el 14% tras la administración de una dosis única de 250 mg en voluntarios sanos. Crizotinib puede administrarse con o sin comida.

#### Distribución

La media geométrica del volumen de distribución ( $V_{ss}$ ) de crizotinib fue de 1.772 litros tras la administración intravenosa de una dosis de 50 mg, lo que indica una amplia distribución desde plasma al interior de los tejidos. La unión de crizotinib a las 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 la glicoproteína P (gp-P).

#### Biotransformación

Los estudios *in vitro* demostraron que CYP3A4/5 fueron las principales enzimas involucradas en la eliminación metabólica de crizotinib. Las principales vías metabólicas en el ser humano fueron la oxidación del anillo de piperidina para formar crizotinib lactámico y la O-dealquilación, con una posterior conjugación de fase 2 de los metabolitos O-dealquilados. Los estudios *in vitro* en microsomas hepáticos humanos demostraron que crizotinib es un inhibidor de CYP2B6 y CYP3A dependiente del tiempo.

Los estudios *in vitro* indicaron que es improbable que se produzcan interacciones medicamentosas clínicas como consecuencia de una inhibición mediada por crizotinib del metabolismo de medicamentos que son sustratos de CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6. Estudios *in vitro* mostraron que crizotinib es un inhibidor débil de UGT1A1 y UGT2B7. No obstante, estudios *in vitro* indicaron que es improbable que se produzcan interacciones medicamentosas clínicas como consecuencia de la inhibición mediada por crizotinib del metabolismo de los medicamentos que son sustratos de UGT1A4, UGT1A6 o UGT1A9, o de una inducción mediada por crizotinib del metabolismo de medicamentos que son sustratos de CYP1A2.

#### Eliminación

Tras la administración a pacientes de dosis únicas, la semivida terminal plasmática aparente de crizotinib fue de 42 horas. La administración a voluntarios sanos de una dosis única de 250 mg de crizotinib marcado radioactivamente, el 63% y el 22% de la dosis administrada se recuperó en heces y orina, respectivamente. El crizotinib sin modificar representó en heces y orina alrededor del 53% y el 2,3% de la dosis administrada, respectivamente.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### **Insuficiencia renal**

Se evaluó el efecto de la función renal, medida por el CLcr basal sobre las concentraciones mínimas de estado estacionario de crizotinib ( $C_{min, ss}$ ) observadas. Los estudios concluyen que no se necesita ajuste de la dosis inicial para los pacientes con deterioro renal leve o moderado. Pero se recomienda un ajuste de la dosis de crizotinib cuando se administre a pacientes con alteración renal grave que no requieran diálisis peritoneal ni hemodiálisis.

### **Insuficiencia hepática**

Crizotinib se metaboliza ampliamente en el hígado.

Tras una dosis de 250 mg de crizotinib dos veces al día, los pacientes con insuficiencia hepática leve (N=10) mostraron una exposición sistémica a crizotinib en el estado estacionario similar a los pacientes con una función hepática normal (N=8), con cocientes de medias geométricas para el área bajo la curva concentración plasmática-tiempo en estado estacionario y exposición diaria (AUC diaria) y la  $C_{max}$  de 91,1% y 91,2%, respectivamente. No se recomienda ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve. Tras una dosis de 200mg de crizotinib dos veces al día, los pacientes con insuficiencia hepática moderada (N=8) mostraron una exposición sistémica a crizotinib más alta en comparación con los pacientes con una función hepática normal (N=9) a un mismo nivel de dosis, con cocientes de medias geométricas para el AUC diaria y la  $C_{max}$  de 150% y 144%, respectivamente. Sin embargo, la exposición sistémica a crizotinib en pacientes con insuficiencia hepática moderada a la dosis de 200 mg dos veces al día fue comparable a la observada en pacientes con una función hepática normal a una dosis de 250 mg dos veces al día, con cocientes de medias geométricas para el AUC diaria y la  $C_{max}$  de 114% y 109%, respectivamente. Los parámetros de exposición sistémica a crizotinib AUC diaria y  $C_{max}$  en pacientes con insuficiencia hepática grave (N=6) que recibieron una dosis de crizotinib de 250 mg una vez al día fueron aproximadamente del 64,7% y el 72,6%, respectivamente, respecto de los pacientes con una función hepática normal que recibieron una dosis de 250 mg dos veces al día. Se recomienda el ajuste de la dosis de crizotinib cuando se administre crizotinib a pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

### **Edad**

La edad no tiene efecto sobre la farmacocinética de crizotinib.

### **Peso corporal y sexo**

Según En los estudios realizados no se evidencio efectos clínicamente significativos del peso corporal o del sexo sobre la farmacocinética de crizotinib.

### **Origen étnico**

Según el análisis farmacocinético poblacional de los datos procedentes de los estudios 1001, 1005 y 1007, el AUC prevista en estado estacionario (IC del 95%) fue entre un 23% y un 37% mayor en los pacientes asiáticos (N=523) que en los no asiáticos (N=691). En los estudios en pacientes con CPNM avanzado ALK-positivo (N=1.669) se notificaron las siguientes reacciones adversas con una diferencia absoluta  $\geq 10\%$  entre los pacientes asiáticos (N=753) y los no asiáticos (N=916): elevación de las





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

transaminasas, disminución del apetito, neutropenia y leucopenia. No se notificaron reacciones adversas al fármaco con una diferencia absoluta  $\geq 15\%$ .

Electrofisiología cardíaca: El potencial de crizotinib para prolongar el intervalo QT se evaluó en los pacientes con CPNM ALK-positivo o ROS1-positivo que recibieron 250 mg de crizotinib dos veces al día. Se obtuvieron electrocardiogramas consecutivos por triplicado después de una dosis única y en estado estacionario, con el fin de evaluar el efecto de crizotinib sobre los intervalos QT. Se observó que 34 de 1.619 pacientes (2,1%) con al menos una evaluación electrocardiográfica posbasal presentaban un QTcF  $\geq 500$  ms, y 79 de 1.585 pacientes (5,0%) con una evaluación electrocardiográfica basal y al menos una posbasal presentaban un aumento respecto al valor basal de QTcF  $\geq 60$  ms, según lectura automática del aparato electrocardiográfico. Se realizó un sub-estudio electrocardiográfico, en el que se emplearon mediciones electrocardiográficas manuales con enmascaramiento, en 52 pacientes con CPNM ALK-positivo que recibieron 250 mg de crizotinib dos veces al día. Once (21%) pacientes presentaron un aumento del valor del QTcF  $\geq 30$  y  $< 60$  ms en relación con el momento basal y un paciente (2%) presentó un aumento del valor del QTcF  $\geq 60$  ms en relación con el momento basal. Ningún paciente presentó un QTcF máximo  $\geq 480$  ms. El análisis de tendencia central indicó que todos los límites superiores del IC del 90% para el cambio promedio de MC en el QTcF en relación con el momento basal en todos los puntos temporales del día 1 del ciclo 2 fueron  $< 20$  ms. Un análisis de farmacocinética/farmacodinamia sugirió una relación entre la concentración plasmática de crizotinib y el QTc. Además, se concluyó que la disminución de la frecuencia cardíaca estaba asociada con el aumento de la concentración plasmática de crizotinib, con una reducción promedio máxima de 17,8 latidos por minuto (l.p.m) a las 8 horas el día 1 del ciclo 2.

### 3.3. Información preclínica sobre seguridad

En los estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas y perros de hasta 3 meses de duración, los efectos principales en órganos afectados estuvieron relacionados con el sistema gastrointestinal (emesis, alteraciones de las heces, congestión), sistema hematopoyético (hipocelularidad de la médula ósea), sistema cardiovascular (bloqueo mixto de canales iónicos, disminución de la frecuencia cardíaca y la presión arterial, aumento de la presión telediastólica de ventrículo izquierdo y de los intervalos QRS y PR, y disminución de la contractilidad miocárdica) o sistema reproductor (degeneración de espermatozoides paquitenos, necrosis unicelular de folículos ováricos). El nivel sin efectos adversos observados (NOAEL, por sus siglas en inglés) de estos hallazgos fue o bien subterapéutico o bien de hasta 2,6 veces la exposición clínica en humanos según el AUC.

También se observaron efectos sobre la función hepática (elevación de las transaminasas hepáticas) y la función retiniana, y la posibilidad de fosfolipidosis en múltiples órganos sin efectos tóxicos correspondientes. Crizotinib no fue mutagénico *in vitro* en el ensayo de mutación inversa bacteriana (Ames). Fue aneugénico en un ensayo *in vitro* de micronúcleos de células de ovario de hámster chino y en un ensayo *in vitro* de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos. A concentraciones





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

citotóxicas, se observó un ligero aumento de aberraciones cromosómicas estructurales en linfocitos humanos. El NOAEL de aneugenicidad fue de aproximadamente 1,8 veces la exposición clínica en humanos según el AUC. No se han realizado estudios de carcinogenicidad con crizotinib. No se han efectuado estudios específicos con crizotinib en animales para evaluar el efecto sobre la fertilidad; sin embargo, se considera que crizotinib puede afectar la función reproductora y la fertilidad de los seres humanos, a juzgar por las observaciones de los estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas. Los hallazgos observados en el aparato reproductor masculino consistieron en degeneración de espermatoцитos paquitenos testiculares en ratas que recibieron  $\geq 50$  mg/kg/día durante 28 días (aproximadamente 1,1 veces la exposición clínica en humanos según el AUC). Los hallazgos en el aparato reproductor femenino consistieron en necrosis unicelular de folículos ováricos en ratas que recibieron 500 mg/kg/día durante 3 días.

Crizotinib no demostró ser teratogénico en ratas y conejas gestantes. La pérdida post-implantación aumentó a dosis  $\geq 50$  mg/kg/día (aproximadamente 0,4 veces el AUC de la dosis recomendada en humanos) en ratas, y la disminución del peso corporal fetal se consideró un efecto adverso en ratas y conejas tratadas con 200 y 60mg/kg/día, respectivamente (aproximadamente 1,2 veces la exposición clínica en humanos según el AUC). Se observó una disminución de la formación ósea en los huesos largos en crecimiento de ratas inmaduras tratadas con 150 mg/kg/día después de un tratamiento diario durante 28 días (aproximadamente 3,3 veces la exposición clínica humana según el AUC). No se han evaluado en animales jóvenes otros efectos tóxicos de posible significación para los pacientes pediátricos. Los resultados de un estudio de fototoxicidad *in vitro* demostraron que crizotinib podría tener potencial fototóxico.

#### 4. INDICACIONES

Tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) avanzado y positivo a la kinasa de linfoma anaplásico (ALK).

##### **Pruebas de ALK**

La detección del NSCLC positivo a la ALK es necesaria para seleccionar a los pacientes para el tratamiento con crizotinib, ya que este tipo de pacientes son los únicos en los cuales se han demostrado los beneficios.

El cálculo del NSCLC positivo a la ALK debe efectuarse por laboratorios con aptitud demostrada en la tecnología específica que se utiliza. La ejecución inadecuada del ensayo puede ocasionar resultados de prueba poco fiables.





# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

## 5. POSOLOGIA

### 5.1. Dosis

#### Adultos

La dosis recomendada de crizotinib es de 250 mg por vía oral cada 12 horas. Si resulta necesario reducir la dosis, la dosis de crizotinib debe reducirse a 200 mg tomados vía oral cada 12 horas y, si se precisa reducirla aún más, debe reducirse a 250 mg vía oral una vez al día.

### 5.2. Dosis máxima

Las dosis recomendadas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

### 5.3. Dosis en poblaciones especiales

#### Insuficiencia renal

No se precisa ajustar la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina [CLcr] 60 a 90 mL/min) y moderada (CLcr 30 a 60 mL/min), La necesidad potencial de ajustar la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia renal grave no puede determinarse.

Si los pacientes tienen deterioro renal grave que no requiere diálisis peritoneal o hemodiálisis, se debe modificar la dosis de crizotinib.

#### Insuficiencia hepática

Como crizotinib se metaboliza de manera extensa en el hígado, es probable que la insuficiencia hepática aumente las concentraciones plasmáticas de crizotinib. Sin embargo, no se ha estudiado crizotinib en pacientes con insuficiencia hepática.

#### Edad avanzada ( $\geq 65$ años)

No hay diferencias generales en cuanto a la seguridad o a la eficacia en comparación con pacientes más jóvenes.

#### Edad pediátrica ( $\leq 18$ años)

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

### 5.4. Modo de empleo o forma de administración

Las cápsulas deben tragarse enteras. Si el paciente pasa por alto una de las dosis, debe tomarse apenas lo recuerde, a no ser que falten menos de 6 horas para la siguiente dosis, en cuyo caso el paciente no debe tomar la dosis olvidada. Los pacientes no deben tomar 2 dosis al mismo tiempo para compensar la dosis olvidada. Tratamiento continuo mientras que el paciente obtenga beneficios clínicos de la terapia.

Crizotinib puede tomarse acompañada o no de alimentos. Debe evitarse la toronja y el jugo de toronja porque pueden aumentar la concentración plasmática de crizotinib; también debe evitarse la hierba de San Juan porque puede disminuir la concentración plasmática de crizotinib.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### **Ajuste de posología**

Puede requerirse la interrupción o la reducción de la dosis según la seguridad y la tolerancia del individuo. Si resulta necesario reducir la dosis, la dosis de crizotinib debe reducirse a 200 mg tomados vía oral dos veces al día y, si se precisa reducirla aún más, debe reducirse a 250 mg vía oral una vez al día.

## **6. REACCIONES ADVERSAS**

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )
- Raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )
- Muy raras ( $< 1/10.000$ )
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

### **Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

Muy Frecuentes: Neutropenia, leucopenia, anemia.

Frecuentes: Hipofosfatemia.

### **Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

Muy Frecuentes: Disminución del apetito.

### **Trastornos del sistema nervioso**

Muy Frecuentes: Mareo, neuropatía, disgeusia.

### **Trastornos oculares**

Muy Frecuentes: Trastorno de la visión.

### **Trastornos cardiacos**

Muy Frecuentes: Bradicardia

Frecuentes: Insuficiencia cardiaca, QT prolongado en electrocardiograma, síncope.

### **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

Frecuentes: Enfermedad pulmonar intersticial.

### **Trastornos gastrointestinales**

Muy Frecuentes: Náuseas, diarrea, vómitos, estreñimiento.

Frecuentes: Dispepsia, Inflamación del esófago (esofagitis).

Poco frecuentes: Perforación gastrointestinal.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### **Trastornos hepatobiliares**

Muy Frecuentes: Transaminasas elevadas

Frecuentes: Incremento de la fosfatasa alcalina en la sangre

Poco Frecuentes: Insuficiencia hepática.

### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Frecuentes: Erupción.

### **Trastornos renales y urinarios**

Frecuentes: Aumento de la creatinina en la sangre, quiste renal.

Poco frecuentes: Insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal.

### **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Muy Frecuentes: Edema, fatiga.

### **Exploraciones complementarias**

Frecuentes: Disminución de la testosterona en la sangre.

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: [http://inhrr.gob.ve/?page\\_id=4493](http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493)".

## **7. INTERACCIONES**

### **7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas**

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 que depende del tiempo de CYP3A.

#### Agentes que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de crizotinib

La administración conjunta de crizotinib con fuertes inhibidores de CYP3A puede incrementar las concentraciones plasmáticas de crizotinib.

Debe evitarse el uso concomitante de fuertes inhibidores de CYP3A, incluidos, entre otros: atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina y voriconazol. La toronja (o pomelo) o su jugo también pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de crizotinib y deben evitarse.

#### Agentes que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de crizotinib

La coadministración de crizotinib con inductores fuertes de CYP3A puede disminuir las concentraciones plasmáticas de crizotinib). Se debería evitar el uso concurrente de inductores fuertes de CYP3A que incluyen, pero no se limitan a, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampicina, y hierba de San Juan.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

El efecto de un inductor moderado, como podrían ser efavirenz o rifabutina, entre otros, no se ha establecido de forma clara, por tanto, su combinación con Crizotinib se debe evitar.

### Agentes cuyas concentraciones plasmáticas pueden alterarse por crizotinib

Crizotinib es un inhibidor moderado de CYP3A. En consecuencia, la administración concomitante de crizotinib con sustratos del CYP3A con estrecho margen terapéutico, entre los que se pueden citar alfentanilo, cisaprida, ciclosporina. Se debe evitar la coadministración de crizotinib con sustratos de CYP3A que tengan índices terapéuticos estrechos y estén relacionados con arritmias potencialmente mortales, entre ellos: dihidroergotamina, ergotamina y pimozida, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimus y tacrolimus, debe evitarse. Si la combinación fuera necesaria, se deberá realizar una monitorización estrecha. Estudios *in vitro* han indicado que crizotinib es un inhibidor de CYP2B6. Por tanto, la administración de crizotinib junto con medicamentos que sean metabolizados por CYP2B6 (por ejemplo, bupropion, efavirenz) podría aumentar las concentraciones plasmáticas de éstos últimos.

Estudios *in vitro* en hepatocitos humanos indicaron que crizotinib puede inducir enzimas reguladas por el receptor X de pregnano (PXR) y por el receptor constitutivo de androstano (CAR) (por ejemplo, CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, UGT1A1). Sin embargo, no se observó inducción *in vivo* cuando se administró crizotinib conjuntamente con midazolam, un sustrato de CYP3A. Debe actuarse con precaución cuando se administre crizotinib en combinación con medicamentos que sean metabolizados mayoritariamente por estas enzimas. Conviene destacar que puede verse reducida la eficacia de los anticonceptivos orales administrados de forma concomitante.

Los estudios *in vitro* indicaron que crizotinib es un inhibidor débil de uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT)1A1 y UGT2B7. Por tanto, crizotinib puede tener el potencial de aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos administrados simultáneamente que sean metabolizados mayoritariamente por UGT1A1 (p.ej. raltegravir, irinotecán) o UGT2B7 (morfina, naloxona).

Según un estudio *in vitro*, crizotinib podría ser un inhibidor de la glicoproteína P intestinal (gp-P). En consecuencia, la administración de crizotinib con medicamentos que sean sustratos de la gp-P (por ejemplo, digoxina, dabigatran, colchicina, pravastatina) podría aumentar su efecto terapéutico y sus reacciones adversas. Se recomienda una estrecha vigilancia en caso de que crizotinib se administre con estos medicamentos.

Crizotinib es un inhibidor de OCT1 y OCT2 *in vitro*. Por consiguiente, crizotinib puede tener el potencial de aumentar las concentraciones plasmáticas de medicamentos coadministrados que sean sustratos de OCT1 u OCT2 (por ejemplo, metformina, procainamida).

Interacciones farmacodinámicas: En los estudios clínicos, se observó una prolongación del intervalo QT con Crizotinib. Por tanto, el uso concomitante de crizotinib con medicamentos con efecto conocido de prolongación del intervalo QT o con medicamentos que puedan inducir *torsade de pointes* (por ejemplo, agentes de clase IA [quinidina, disopiramida] o clase III [por ejemplo, amiodarona, sotalol,





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

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. 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).

## 8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 8.1. Generales

#### Hepatotoxicidad

Se han notificado casos de hepatotoxicidad inducida por el medicamento (incluidos casos con desenlace mortal) en pacientes tratados con crizotinib en estudios clínicos. Se deben realizar pruebas de la función hepática, incluyendo ALT, AST y bilirrubina total, una vez a la semana durante los dos primeros meses de tratamiento, y posteriormente una vez al mes y cuando esté indicado clínicamente, con una repetición más frecuente de las determinaciones en caso de aumentos de grado 2, 3 o 4. Para los pacientes que presenten aumento de transaminasas,

#### Neumonitis

Pueden producirse casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis de carácter grave, potencialmente mortal o mortal en pacientes tratados con crizotinib. Se debe controlar la aparición de síntomas que indiquen neumonitis. Deben excluirse otras causas de la neumonitis. Debe interrumpirse el tratamiento con crizotinib si se sospecha EPI/neumonitis. Los pacientes deben discontinuar de manera permanente el tratamiento con crizotinib si se les diagnostica neumonitis por el tratamiento.

#### Prolongación del intervalo QT

Se ha observado prolongación del intervalo QT en estudios clínicos con pacientes tratados con crizotinib (ver secciones 4.8 y 5.2), que puede dar lugar a un incremento en el riesgo de taquiarritmias ventriculares (por ejemplo, *torsade de pointes*) o muerte súbita. Deben sopesarse los beneficios y los posibles riesgos de crizotinib antes de comenzar el tratamiento en pacientes con bradicardia preexistente, con antecedentes o predisposición a la prolongación del intervalo QTc, que estén recibiendo antiarrítmicos u otros medicamentos con un efecto conocido de prolongación del intervalo QT y en pacientes con enfermedad cardíaca relevante pre-existente y/o alteraciones electrolíticas. Crizotinib debe administrarse con precaución en dichos pacientes y es necesario un control periódico de electrocardiogramas (ECG), electrolitos y función renal. Cuando se utilice crizotinib, deben realizarse ECG y determinaciones de electrolitos (por ejemplo, calcio, magnesio, potasio) lo más cerca posible del momento de la primera administración, y se recomienda realizar un control periódico mediante ECG y determinación de electrolitos, especialmente al inicio del tratamiento en caso de vómitos, diarrea, deshidratación o función renal alterada. Deben corregirse los electrolitos según sea necesario. Si el QTc aumenta en 60 ms o





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

más en relación con la situación basal, pero es inferior a 500 ms, debe interrumpirse crizotinib y consultarse a un cardiólogo. Si el QTc aumenta a 500ms o más, debe consultarse de inmediato a un cardiólogo. Para los pacientes que desarrollen una prolongación del QTc.

### Bradicardia

Se ha informado la bradicardia en estudios clínicos y, por lo general, fue asintomática. El efecto completo del crizotinib en el ritmo del pulso, puede no desarrollarse hasta varias semanas después del comienzo del tratamiento. Evite la administración de crizotinib en combinación con otros agentes bradicárdicos (p. ej., beta bloqueadores, bloqueadores del canal de calcio que no son dihidropiridina, como verapamilo y diltiazem, clonidina, digoxina) en la medida que sea posible, debido al mayor riesgo de bradicardia sintomática (síncope, mareos, hipotensión). Se recomienda el control mensual del ritmo del pulso y de la presión arterial. No se requiere una modificación de la dosis en casos de bradicardia asintomática. En casos de bradicardia sintomática, se debe detener el tratamiento con crizotinib y se debe volver a evaluar el uso de medicamentos concomitantes.

### Insuficiencia cardiaca

En los estudios clínicos con crizotinib y durante la vigilancia posterior a su comercialización se han notificado reacciones adversas de insuficiencia cardiaca de carácter grave, potencialmente mortales o mortales. Se debe vigilar a los pacientes con o sin trastornos cardiacos preexistentes en tratamiento con crizotinib por si presentan signos y síntomas de fallo cardiaco (disnea, edema, aumento rápido de peso por retención de líquidos). Si se observan dichos síntomas, se debe considerar la interrupción de la administración, la reducción de la dosis o la suspensión definitiva del tratamiento según sea pertinente.

### Neutropenia y leucopenia

En los estudios clínicos con crizotinib en pacientes con CPNM ALK-positivo o ROS1-positivo se ha notificado con mucha frecuencia (12%) neutropenia de grado 3 o 4. Se ha notificado con frecuencia (3%) 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 reconocido 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.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### 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 los estudios clínicos con crizotinib en pacientes con CPNM ALK-positivo o ROS1-positivo (N=1.722), se ha notificado defecto del campo visual de grado 4 con pérdida de visión en 4 (0,2%) pacientes. La atrofia óptica y el trastorno del nervio óptico se han identificado como causas potenciales de la pérdida de visión. En pacientes con una nueva aparición de pérdida de visión grave (mejor agudeza visual corregida inferior a 6/60 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 retinales, 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

## **8.2. Embarazo**

Crizotinib puede ocasionar daño fetal si se la administra a una mujer embarazada. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas que toman crizotinib. Las mujeres con probabilidades de embarazo deben ser advertidas para evitar el embarazo durante el tratamiento de crizotinib. Cuando tomen este medicamento, estas mujeres o sus parejas deben usar métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento y por al menos 90 días posteriores a haberlo finalizado. Los anticonceptivos orales pueden ser ineficaces durante el tratamiento con crizotinib.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### 8.3. Lactancia

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

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

### 8.4. Fertilidad

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

### 8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Durante el tratamiento con crizotinib los pacientes pueden presentar efectos adversos tales como bradicardia sintomática (por ejemplo, síncope, mareo, hipotensión), trastornos de la visión o cansancio, los cuales que pueden afectar sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si presentan estos síntomas.

## 9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a crizotinib o a cualquiera de sus excipientes.  
Embarazo.

## 10. SOBREDOSIS

### 10.1. Signos y síntomas

No se han presentado casos de sobredosis de crizotinib.

En principio, no cabe esperar manifestaciones distintas a las reportadas como reacciones adversas con el uso de dosis terapéuticas, aunque probablemente de mayor severidad.

### 10.2. Tratamiento

En caso de sobredosis debe administrarse tratamiento sintomático y de soporte. No hay antídoto para crizotinib.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### 11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

### 12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Octubre de 2019

