



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A. N. M. A. T.*

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N°

4226

BUENOS AIRES, 28 ABR. 2017

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-001308-17-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ZYKADIA / CERITINIB, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS, CERITINIB 150 mg, aprobada por Certificado N° 57.634.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la

Handwritten signature
VP
d

Handwritten mark



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N° **4226**

Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada ZYKADIA / CERITINIB, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS, CERITINIB 150 mg, aprobada por Certificado N° 57.634 y Disposición N° 1975/15, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 57 a 155, para los prospectos y de fojas 157 a 177, para la información para el paciente.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A. N. M. A. T.*

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N° 4226

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1975/15 los prospectos autorizados por las fojas 57 a 89 y la información para el paciente autorizada por las fojas 157 a 163, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 57.634 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-001308-17-7

DISPOSICIÓN N°

Jfs

4226

Dr. ROBERTO LUDE
Subadministrador Nacional
A. N. M. A. T.



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **4226** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 57.634 y de acuerdo a lo solicitado por la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ZYKADIA / CERITINIB, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS, CERITINIB 150 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1975/15.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-004175-14-0.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 7302/16.	Prospectos de fs. 57 a 155, corresponde desglosar de fs. 57 a 89. Información para el paciente de fs. 157 a 177, corresponde desglosar de fs. 157 a 163.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

(Handwritten marks: a large loop on the left and a checkmark-like mark below it)



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 57.634 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....
28 ABR. 2017

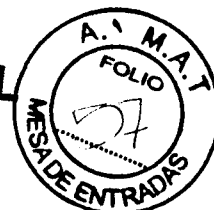
Expediente N° 1-0047-0000-001308-17-7

DISPOSICIÓN N°

4226

Jfs


Dr. ROBERTO LEDEZMA
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



ZYKADIA®
CERITINIB

28 ABR. 2017

Cápsulas duras
Venta bajo receta archivada

Industria Suiza

FÓRMULA

Cada cápsula dura de 150 mg de ZYKADIA® contiene:
Ceritinib.....150 mg
Excipientes:
Celulosa microcristalina 150 mg, Celulosa hidroxipropílica de baja sustitución 35,63 mg,
Glicolato de almidón sódico 30 g, Estearato de Magnesio 5,62 mg, Dióxido de silicio coloidal 3,75 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Código ATC: L01XE28. Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores

INDICACIONES

Zykadia® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) metastásico positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) que presentaron progresión o intolerancia con crizotinib.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Mecanismo de acción (MA)

El ceritinib es un inhibidor de la quinasa. Los blancos de la inhibición con ceritinib identificados ya sea en ensayos bioquímicos o celulares en concentraciones clínicamente relevantes incluyen ALK, receptor del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1R), receptor de insulina (InsR), y ROS1. Entre estos, el ceritinib es más activo contra ALK. El ceritinib inhibió la autofosforilación de ALK, la fosforilación mediada por ALK de la proteína de señalización corriente abajo STAT3, y la proliferación de las células cancerosas dependientes de ALK en ensayos *in vitro* e *in vivo*.

El ceritinib inhibió la proliferación *in vitro* de líneas celulares que expresaban las proteínas de fusión EML4-ALK y NPM-ALK y demostró inhibición dependiente de la dosis del crecimiento de xenoinjertos de NSCLC EML4-ALK-positivos en ratones y ratas. El ceritinib presentó actividad antitumoral dependiente de la dosis en ratones portadores de xenoinjertos de NSCLC EML4-ALK-positivos con resistencia demostrada al crizotinib, en concentraciones dentro de un rango clínicamente relevante.

Propiedades farmacodinámicas

Se demostró que la inhibición del ceritinib sobre la actividad de la ALK quinasa y las vías de señalización mediadas por ALK en Karpas 299 (línea celular de linfoma) y en H2228 (línea celular de cáncer de pulmón) eran dosis-dependientes. El efecto inhibitorio de ceritinib llevó a la inhibición de la proliferación de células cancerosas *in vitro* y la regresión tumoral *in vivo* en modelos de xenoinjerto de ratón y rata. Ceritinib es aproximadamente 20 veces más potente que el crizotinib en los ensayos de inhibición enzimática de la actividad de ALK quinasa (CI50 para la inhibición de ALK de 0,15 nanomolar para ceritinib y 3 nanomolar para crizotinib). En un panel de quinasa de 36

d

enzimas, ceritinib inhibió sólo a 2 otras cinasas con aproximadamente 50 veces menos potencia para la inhibición de ALK. Todas las demás quinasas del panel tenían una potencia superior a 500 veces menos que la ALK, lo que demuestra un alto grado de selectividad. Un estudio farmacodinámico de dosis única y un estudio de eficacia de la dosis diaria múltiple realizado en los modelos de tumores de linfoma de Karpas 299 y de cáncer de pulmón H2228 indicó que puede requerirse una reducción del 60% al 80% en la vía de señalización de ALK para lograr la regresión tumoral.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de una sola administración de Zykadia® en los pacientes, se lograron concentraciones plasmáticas máximas (C_{máx}) de ceritinib aproximadamente a las 4 a 6 horas, y el área bajo la curva (ABC) y la C_{máx} aumentaron proporcionalmente con la dosis en el rango de 50 a 750 mg. No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta de Zykadia®.

Tras una sola dosis diaria de Zykadia® 750 mg, se logró el estado de equilibrio aproximadamente a los 15 días con una media geométrica de la relación de acumulación de 6,2 después de 3 semanas. La exposición sistémica aumentó de manera más que proporcional a la dosis después de dosis repetidas de 50 a 750 mg una vez al día.

La exposición sistémica de ceritinib aumentó cuando se administró con una comida. Un estudio sobre el efecto de los alimentos realizado en sujetos sanos con una sola dosis de 500 mg de ceritinib demostró que una comida rica en grasas (de aproximadamente 1000 calorías y 58 gramos de grasa) aumentaba el ABC del ceritinib en un 73% y la C_{máx} en un 41% y una comida magra (de aproximadamente 330 calorías y 9 gramos de grasa) aumentaba el ABC del ceritinib en un 58% y la C_{máx} en un 43% en comparación con el estado en ayunas. Se espera que una dosis de 600 mg o más de Zykadia® tomada con una comida dé lugar a una exposición sistémica superior a la observada con una dosis de 750 mg de Zykadia® tomada en ayunas, y pueda aumentar las reacciones adversas al fármaco.

Distribución

Ceritinib se une en un 97% a las proteínas plasmáticas humanas, independientemente de la concentración del fármaco. El volumen aparente de distribución (V_d/F) es de 4230 L después de una sola dosis de 750 mg de Zykadia® en los pacientes. Ceritinib también tiene una ligera distribución preferencial en los glóbulos rojos, en relación con el plasma, con una relación sangre/plasma media *in vitro* de 1,35.

Eliminación

Después de una sola dosis de 750 mg de Zykadia®, la media geométrica de la vida media terminal aparente en plasma (t_{1/2}) del ceritinib fue de 41 horas en los pacientes. El ceritinib presenta PK no lineal en el tiempo. La media geométrica de la depuración aparente (CL/F) de ceritinib fue inferior en estado de equilibrio (33,2 L/h) después de la administración diaria de 750 mg que después de una sola dosis de 750 mg (88,5 L/h).

Metabolismo: Los estudios *in vitro* demostraron que la CYP3A era la principal enzima involucrada en la depuración metabólica del ceritinib. Después de la administración oral de una sola dosis de 750 mg de ceritinib radiomarcado, el principal componente circulante (82%) en plasma humano fue ceritinib como compuesto madre.

Excreción: Después de la administración oral de una sola dosis de 750 mg de ceritinib radiomarcado, el 92,3% de la dosis administrada se recuperó en las heces (con un 68% como compuesto madre sin cambios) mientras que el 1,3% de la dosis administrada se recuperó en la orina.

4226



Poblaciones específicas

Edad, sexo, raza, y peso corporal

Sobre la base de los análisis farmacocinéticos poblacionales, la edad, el sexo, la raza y el peso corporal no tuvieron un efecto clínicamente importante sobre la exposición sistémica de ceritinib.

Insuficiencia hepática

Debido a que ceritinib se elimina principalmente por vía hepática, los pacientes con insuficiencia hepática pueden tener una exposición elevada. No se realizó ningún estudio farmacocinético en pacientes con insuficiencia hepática.

Sobre la base de un análisis farmacocinético poblacional de 140 pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total inferior o igual al LSN y AST superior al LSN o bilirrubina total a más de 1,0 - 1,5 veces el LSN y cualquier nivel de AST) y 832 pacientes con función hepática normal (bilirrubina total inferior o igual al LSN y AST inferior o igual al LSN), las exposiciones a ceritinib fueron similares en los pacientes con insuficiencia hepática leve y función hepática normal. No se estudió la farmacocinética del ceritinib en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave.

Insuficiencia renal

No se realizó ningún estudio farmacocinético en pacientes con insuficiencia renal ya que la eliminación del ceritinib por vía renal es baja (1,3% de una sola dosis administrada por vía oral).

Sobre la base de un análisis farmacocinético poblacional de 345 pacientes con insuficiencia renal leve (CLcr 60 a menos de 90 mL/min), 82 pacientes con insuficiencia renal moderada (CLcr 30 a menos de 60 mL/min) y 546 pacientes con función renal normal (superior o igual a 90 mL/min), las exposiciones a ceritinib fueron similares en los pacientes con insuficiencia renal leve y moderada y con función renal normal sugiriendo que no es necesario un ajuste de dosis en pacientes con deterioro renal leve a moderado. En el estudio clínico no se incluyeron pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr inferior a 30 mL/min).

Niños

No se realizaron estudios para evaluar la farmacocinética del ceritinib en pacientes pediátricos.

Electrofisiología cardíaca

La potencial prolongación del intervalo QT de ceritinib fue evaluado en 7 estudios clínicos con Zykadia®. Se obtuvieron ECGs seriados tras una sola dosis y en estado de equilibrio para evaluar el efecto del ceritinib sobre el intervalo QT. Un estudio central de información ECG demostró nuevo QTc superior a 500 mseg en 12 paciente (1.3%). Hubo 58 pacientes (6.3%) con un incremento de QTc respecto del QTc inicial superior a 60 mseg. Un análisis de la tendencia central de los datos QTc a concentraciones medias en el estado estacionario de un estudio global Fase III (Estudio A2301) demostró que el límite superior del IC del 90% bilateral para el QTc era de 15.3 mseg con ceritinib 750 mg. Un análisis farmacocinético/farmacodinámico indicó una prolongación del intervalo QTc dependiente de la concentración (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES"). Sobre la base de la evaluación central de los datos ECG en 4 estudios clínicos con Zykadia®, 20 de 519 pacientes evaluables (4%), tuvieron bradicardia definida como menos de 50 latidos por minuto con un 25% de disminución de la línea basal. Se informó

bradicardia (incluyendo bradicardia y bradicardia sinusal) como reacción adversa al fármaco en el 2% de los pacientes.

Estudios clínicos

Estudio A2301 (ASCEND-4) de Fase III aleatorizado - NSCLC positivo para la ALK localmente avanzado o metastásico sin tratamiento previo

La eficacia y la seguridad de Zykadia® para el tratamiento de pacientes con NSCLC positivo para la ALK localmente avanzado o metastásico con y sin metástasis cerebrales, que no han recibido previamente tratamiento sistémico anti-cancerígeno (incluido un inhibidor de ALK) con la excepción de tratamiento neo-adyuvante o adyuvante, se demostró en el estudio A2301 multicéntrico global, aleatorizado y de fase III abierto.

El criterio de valoración primario de eficacia fue Supervivencia libre de Progresión (SLP), según lo determinado por un Comité de Revisión Independiente Cegado (BIRC, *Blinded Independent Review Committee*), de acuerdo con Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST, *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) 1.1. El criterio de valoración secundario clave fue Supervivencia global (SG). Otros criterios de valoración secundarios incluyeron la Tasa de Respuesta Global (ORR, *Overall Response Rate*), la Duración de la Respuesta (DOR), la tasa de control de la enfermedad (DCR, *Disease Control Rate*) y el tiempo de respuesta (TR) determinado por BIRC y por los investigadores y los resultados informados del paciente, incluyendo síntomas relacionados con la enfermedad, funcionamiento y calidad de vida relacionada con la salud.

Para evaluar la actividad antitumoral en el cerebro se utilizaron ORR intracraneal (OIRR), DCR intracraneal (IDCR) y duración de la respuesta intracraneal (DRI) determinada por el neurocirujano BIRC por RECIST 1.1 modificado (es decir, hasta 5 lesiones en el cerebro).

A los pacientes se les permitió continuar el tratamiento asignado al estudio más allá de la progresión inicial en caso de que el beneficio clínico continúe según la opinión del investigador. Los pacientes asignados al azar al grupo de la quimioterapia podrían cruzar de grupo para recibir ceritinib según la progresión de la enfermedad definido por BIRC de acuerdo con RECIST.

Un total de 376 pacientes fueron asignados al azar en una proporción de 1:1 (estratificados por el estado de funcionamiento de la OMS, antes de la quimioterapia con adyuvante / neoadyuvante y monitoreo de la presencia / ausencia de metástasis en el cerebro) para recibir ceritinib (750 mg al día, en ayuno) o quimioterapia (basado en la elección del investigador - pemetrexed (500 mg/m²) más cisplatino (75 mg/m²) o carboplatino (ABC 5-6), administrado cada 21 días). Los pacientes que completaron 4 ciclos de quimioterapia (inducción) sin enfermedad progresiva recibieron posteriormente pemetrexed (500 mg/m²) como terapia de mantenimiento con un solo agente cada 21 días. Ciento ochenta y nueve (189) pacientes fueron asignados al azar a ceritinib y ciento ochenta y siete (187) fueron asignados al azar a quimioterapia.

La edad media total fue de 54 años (rango: 22 a 81 años); 78,5% de los pacientes eran menores de 65 años. Un total de 57,4% de los pacientes eran mujeres. El 53,7% de la población estudiada fueron caucásicos, 42,0%, asiáticos, 1,6%, negros y 2,6% de otras razas. La mayoría de los pacientes tenían adenocarcinoma (96,5%) y nunca habían fumado o eran ex fumadores (92,0%). El estado de rendimiento del ECOG (Grupo Cooperativo de Oncología Oriental) fue de 0/1/2 en el 37,0% / 56,4% / 6,4% de los pacientes respectivamente, y el 32,2% tenían metástasis cerebrales como base. Las características básicas de la enfermedad estaban bien equilibradas entre los dos grupos de tratamiento.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

La duración media del seguimiento fue de 19,7 meses (desde la asignación al azar a la fecha de corte de los datos).

El estudio cumplió con su objetivo principal demostrando una mejora estadísticamente significativa y clínicamente significativa en la SLP por BIRC con una reducción estimada del riesgo del 45% en el grupo de ceritinib en comparación con el grupo de quimioterapia (HR: 0,55 con IC del 95%: 0,42, 0,73, $p < 0,001$). La media de SLP fue de 16,6 meses (IC del 95%: 12,6, 27,2) y 8,1 meses (IC del 95%: 5,8, 11,1) para el grupo de ceritinib y el grupo de quimioterapia, respectivamente (ver Tabla 1 y Figura 1).

El beneficio de la SLP de ceritinib fue robusto y coherente con la evaluación del investigador y entre varios subgrupos, incluyendo la edad, el sexo, la raza, la clase de fumador, el estado de rendimiento de ECOG y la carga de la enfermedad.

Ceritinib también mejoró significativamente la ORR evaluado por BIRC en comparación con la quimioterapia con respuesta duradera (ver Tabla 1)

Como previamente se especificó en el protocolo, la SG fue probada formalmente como el criterio de eficacia primaria SLP por evaluación BIRC fue estadísticamente significativo y favoreció el grupo de ceritinib. Los datos de supervivencia global (SG) no estaban maduros con 107 muertes representó aproximadamente el 42,3% de los eventos requeridos para el análisis final del SG. Hubo menos muertes en el grupo de ceritinib (48 eventos, 25,4%) que en el grupo de quimioterapia (59 eventos, 31,6%), lo que indica una tendencia a favor del ceritinib (HR: 0,73 con IC del 95%: 0,50, 1,08, prueba estratificada *log-rank* unilateral $p = 0,056$). La media de OS no fue estimable en el grupo de ceritinib y fue de 26,2 meses (IC del 95%: 22,8, NE) en el grupo de quimioterapia. La tasa estimada de OS (IC del 95%) a los 24 meses fue de 70.6% (62.2, 77.5) y 58.2% (47.6, 67.5) para el grupo de ceritinib y el grupo de quimioterapia, respectivamente. Ochenta y un pacientes (43,3%) en el grupo de quimioterapia recibieron posteriormente ceritinib como primera terapia antineoplásica después de la interrupción del tratamiento del estudio.

Los datos de eficacia del Estudio A2301 se resumen en la Tabla 1, y las curvas de Kaplan-Meier para SLP y SG se muestran en la Figura 1 y la Figura 2, respectivamente.



Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

d

4226



Tabla 1 ASCEND-4 (Estudio A2301) – Resultados de eficacia en pacientes con NSCLC positivo para la ALK localmente avanzado o metastásico sin tratamiento previo

	Ceritinib (N=189)	Quimioterapia (N=187)
Supervivencia libre de progresión (basada en BIRC)		
Número de eventos, n (%)	89 (47.1)	113 (60.4)
Mediana, meses (IC del 95%)	16.6 (12.6, 27.2)	8.1 (5.8, 11.1)
HR (IC del 95%) ^A	0.55 (0.42, 0.73)	
P valor	<0.001	
Supervivencia general		
Número de eventos, n (%)	48 (25.4)	59 (31.6)
Mediana, meses ^D (IC del 95%)	NE (29.3, NE)	26.2 (22.8, NE)
Tasa de SG a 24 meses ^D , % (IC del 95%)	70.6 (62.2, 77.5)	58.2 (47.6, 67.5)
HR (IC del 95%) ^A	0.73 (0.50, 1.08)	
P valor	0.056	
Respuesta del tumor (basada en BIRC)		
Tasa de respuesta objetiva (IC del 95%)	72.5% (65.5, 78.7)	26.7% (20.5, 33.7)
Duración de la respuesta (basada en BIRC)		
Número de pacientes con respuesta	137	50
Mediana, meses ^D (IC del 95%)	23.9 (16.6, NE)	11.1 (7.8, 16.4)
Tasa libre de eventos a los 18 meses ^D , % (95% CI)	59.0 (49.3, 67.4)	30.4 (14.1, 48.6)

HR = hazard ratio (cociente de riesgo); IC = intervalo de confianza; BIRC = Comité de Revisión Independiente Ciego; NA = no alcanzado; RC = respuesta competitiva; RP = respuesta parcial

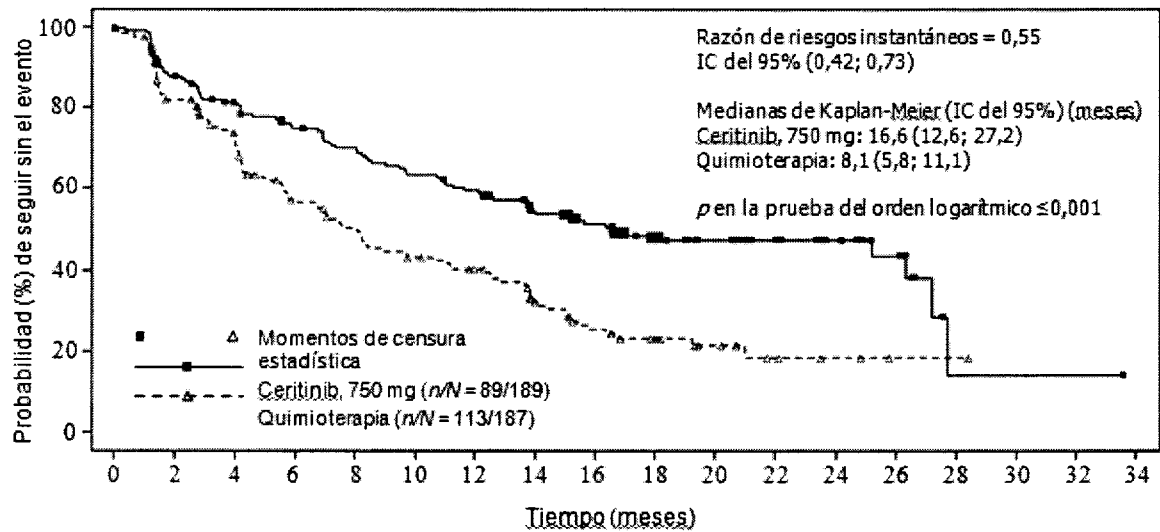
^A Basado en el análisis estratificado de riesgo proporcional de Cox.

^B Basado en la prueba estratificada log-rank.

^C El análisis de SG no se ajustó para los efectos de cruzar de grupo.

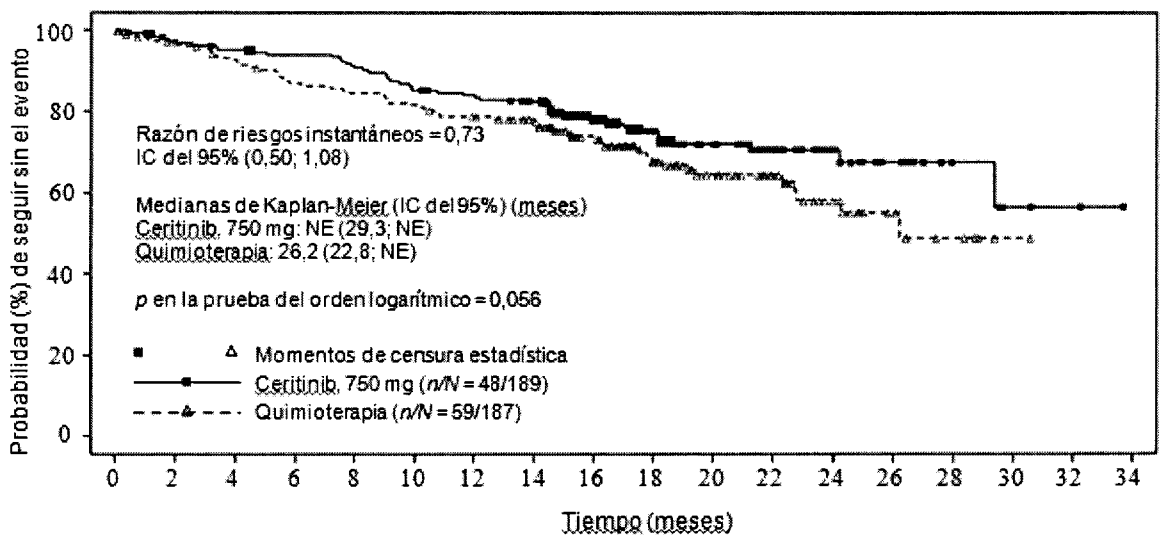
^D Estimado usando el método de Kaplan-Meier.

Figura 1 ASCEND-4 (Estudio A2301) – Gráfico de Kaplan-Meier sobre la supervivencia libre de progresión evaluada por BIRC



Tiempo (meses)	N.º de pacientes que siguen en riesgo																	
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
LDK378, 750 mg	189	155	139	125	116	105	98	76	59	43	32	23	16	11	1	1	1	0
Quimioterapia	187	136	114	82	71	60	53	35	24	16	11	5	3	1	1	0	0	0

Figura 2 ASCEND-4 (Estudio A2301) – Gráfico de Kaplan-Meier sobre la supervivencia global



Tiempo (meses)	N.º de pacientes que siguen en riesgo																	
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
LDK378, 750 mg	189	180	175	171	165	155	150	138	103	77	56	39	26	18	6	3	2	0
Quimioterapia	187	172	161	150	146	141	134	124	97	69	49	35	19	10	5	1	0	0

Los cuestionarios de los resultados de los pacientes fueron completados por el 80% o más de los pacientes que recibieron ceritinib y quimioterapia para todos los cuestionarios en la mayoría de los puntos de tiempo.

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

d

Ceritinib prolongó significativamente el tiempo hasta el deterioro de los síntomas específicos del cáncer de pulmón, como lo demuestra el criterio combinado de tos, dolor y disnea en la puntuación de síntomas de cáncer de pulmón (LCSS, *Lung Cancer Symptom Score*) (HR = 0,61, IC del 95%: 0,41 y 0,90) y QLQ-LC13 (HR = 0,48, IC del 95%: 0,34, 0,69) en comparación con la quimioterapia. El tiempo promedio hasta el deterioro definitivo para el criterio de valoración compuesto LC13 (dolor, tos, falta de aliento) fue de 23,6 meses (IC del 95%: 20,7, NE) en el grupo de ceritinib en comparación con 12,6 meses (IC del 95%: 8,9, 14,9) en el grupo de quimioterapia.

Los pacientes que recibieron ceritinib mostraron mejoras significativas en la calidad general de vida (LCSS, $p < 0,001$), el estado de salud global / QoL (QLQ-C30, $p < 0,001$) y el índice EQ-5D-5L ($p < 0,001$) y EQ-5D-5L VAS ($p < 0,05$ de cada ciclo de tratamiento de 13 hasta 49) respecto a la quimioterapia. En general, estos resultados sugieren mejoras en los síntomas específicos del cáncer de pulmón, así como beneficios de estado general de salud para los pacientes con NSCLC positivo al ALK tratados con ceritinib en contraste con la quimioterapia.

En el estudio A2301, se evaluaron 44 pacientes con metástasis cerebrales medibles al inicio y al menos una evaluación radiológica cerebral post-basal (22 en el grupo de ceritinib y 22 en el grupo de quimioterapia) para la respuesta intracraneal por el neuro-radiólogo del BIRC. La ORR intracraneal (OIRR) fue mayor con ceritinib (72,7%; IC del 95%: 49,8; 89,3) en comparación con el grupo de quimioterapia (27,3%, IC del 95%: 10,7, 50,2). Entre estos pacientes con metástasis cerebrales medibles al inicio y al menos un post-basal, 59,1% (13/22) en el grupo de ceritinib y 81,8% (18/22) en el grupo de quimioterapia no recibió radioterapia previa en el cerebro.

La media de SLP según BIRC y el investigador utilizando RECIST 1.1 fue más larga en el grupo de ceritinib en comparación con el grupo de quimioterapia en ambos subgrupos de pacientes con metástasis cerebrales y sin metástasis cerebrales (basado en el grado de cáncer CRF, ver Tabla 2).

Tabla 2 ASCEND-4 (Estudio A2301) – SLP con y sin metástasis cerebral

	BIRC		Investigador	
	Ceritinib	Quimioterapia	Ceritinib	Quimioterapia
Con metástasis cerebral	N=59	N=62	N=59	N=62
Supervivencia libre de progresión				
Mediana, meses (IC del 95%)	10.7 (8.1, 16.4)	6.7 (4.1, 10.6)	13.5 (9.0, 16.7)	6.7 (4.2, 10.6)
HR (IC del 95%)	0.70 (0.44, 1.12)		0.58 (0.36, 0.92)	
Sin metástasis cerebral	N=130	N=125	N=130	N=125
Supervivencia libre de progresión				
Mediana, meses (IC del 95%)	26.3 (15.4, 27.7)	8.3 (6.0, 13.7)	25.2 (13.9, NE)	8.3 (5.8, 11.1)
HR (IC del 95%)	0.48 (0.33, 0.69)		0.44 (0.31, 0.63)	

Estudio A2303 (ASCEND-5) de Fase III aleatorizado - NSCLC positivo para ALK localmente avanzado o metastásico y previamente tratado

La eficacia y seguridad de Zykadia® para el tratamiento de NSCLC positivo para ALK localmente avanzados o metastásicos con y sin metástasis cerebral, que han recibido tratamiento previo con crizotinib, se demostró en el Estudio A2303 de Fase III multicéntrico, aleatorizado y abierto.

El criterio de valoración primario de eficacia fue SLP, según lo determinado por BIRC, de acuerdo con RECIST 1.1. El criterio de valoración secundario clave fue la Supervivencia global (SG). Otras variables secundarias incluyeron la Tasa de Respuesta Global (ORR), la Duración de la Respuesta (DOR), la tasa de control de la enfermedad (DCR) y el tiempo de respuesta (TR) determinado por el BIRC y por el Investigador, SLP según el investigador y reporte de los resultados del paciente (PROs, *patient reported outcomes*), incluyendo los síntomas relacionados con la enfermedad, el funcionamiento y la calidad de vida relacionada con la salud.

Para evaluar la actividad antitumoral en el cerebro se utilizaron ORR intracraneal (OIRR), DCR intracraneal (IDCR) y duración de la respuesta intracraneal (DOIR) determinada por el neurocirujano del BIRC por RECIST 1.1 modificado (es decir, hasta 5 lesiones en el cerebro).

A los pacientes se les permitió continuar el tratamiento asignado al estudio más allá de la progresión inicial en caso de continuar el beneficio clínico según la opinión del investigador. Los pacientes asignados al azar al grupo de la quimioterapia podrían cruzar de grupo para recibir ceritinib según la progresión de la enfermedad definida por RECIST confirmada por BIRC.

Se incluyeron en el análisis 231 pacientes con NSCLC avanzado positivo para ALK que recibieron tratamiento previo con crizotinib y quimioterapia (uno o dos regímenes incluyendo un doblete basado en platino). 115 pacientes fueron asignados al azar a ceritinib y 116 fueron asignados al azar a quimioterapia (pemetrexed o docetaxel). 73 pacientes recibieron docetaxel y 40 recibieron pemetrexed. En el grupo de ceritinib, 115 pacientes fueron tratados.

Las características basales de la enfermedad estaban bien equilibradas entre los dos grupos de tratamiento. La media de edad fue 54,0 años (rango: 28 a 84 años); el 77,1% de los pacientes eran menores de 65 años. Un total de 55,8% de los pacientes eran mujeres. El 64,5% de la población estudiada eran caucásicos, 29,4% asiáticos, 0,4% negros y 2,6% otras razas. La mayoría de los pacientes tenían adenocarcinoma (97,0%) y nunca habían fumado o eran ex fumadores (96,1%). El estado de desempeño de ECOG fue de 0/1/2 en el 46,3% / 47,6% / 6,1% de los pacientes respectivamente, y el 58,0% tenían metástasis cerebrales al inicio. Todos los pacientes fueron tratados con crizotinib previo. 198 pacientes (81,8%) recibieron crizotinib como último tratamiento (81,7% en el grupo de ceritinib, 81,9% en el grupo de quimioterapia). Todos excepto un paciente recibieron quimioterapia previa (incluyendo un doblete de platino) para la enfermedad avanzada; el 11,3% de los pacientes en el grupo de ceritinib y el 12,1% de los pacientes en el grupo de quimioterapia se trataron previamente con dos regímenes de quimioterapia para la enfermedad avanzada.

La duración media del seguimiento fue de 16,5 meses (desde la asignación al azar a la fecha de corte de los datos).

El estudio cumplió su objetivo principal demostrando una mejora estadísticamente significativa y clínicamente significativa en la SLP según el BIRC con una reducción estimada del 51% de riesgo en el grupo de ceritinib en comparación con el grupo de quimioterapia (HR: 0,49 con IC del 95%: 0,36; 0,67). La media de la SLP fue de 5,4 meses (IC del 95%: 4,1, 6,9) y 1,6 meses (IC del 95%: 1,4, 2,8) para el grupo de ceritinib y el grupo de quimioterapia, respectivamente (ver Tabla 3 y Figura 3).

El beneficio de la SLP de ceritinib fue robusto y consistente por la evaluación del investigador y a través de varios subgrupos, incluyendo edad, sexo, raza, clase de fumador, estado de rendimiento ECOG y presencia de metástasis cerebrales o respuesta previa a crizotinib.

El beneficio se apoyó en el análisis de ORR y DCR. Ceritinib también mejoró significativamente ORR evaluado por BIRC en comparación con la quimioterapia con respuesta duradera (ver Tabla 3).

Como previamente se especificó en el protocolo, la SG fue formalmente probado como el criterio de eficacia primaria SLP por evaluación del BIRC fue estadísticamente significativa y favoreciendo el grupo de ceritinib. Los datos de SG no fueron maduros con 48 (41.7%) eventos en el grupo de ceritinib y 50 (43.1%) eventos en el grupo de quimioterapia, lo que corresponde a aproximadamente el 50% de los eventos requeridos para SG final. Además, 81 pacientes (69,8%) en el grupo de quimioterapia recibieron posteriormente ceritinib como primer tratamiento antineoplásico después de la interrupción del tratamiento del estudio.

Los datos de eficacia del Estudio A2303 se resumen en la Tabla 3, y las curvas de Kaplan-Meier para SLP y SG se muestran en la Figura 3 y la Figura 4, respectivamente.

Tabla 3 ASCEND-5 (Estudio A2303) – Resultados de eficacia en pacientes previamente tratados para NSCLC positivo para ALK localmente avanzado o metastasico

	Ceritinib (N=115)	Chemotherapy (N=116)
Supervivencia libre de progresión (basada en BIRC)		
Número de eventos, n (%)	83 (72.2%)	89 (76.7%)
Mediana, meses (IC del 95%)	5.4 (4.1, 6.9)	1.6 (1.4, 2.8)
HR (IC del 95%) ^A	0.49 (0.36, 0.67)	
P valor	<0.001	
Supervivencia global		
Número de eventos, n (%)	48 (41.7%)	50 (43.1%)
Mediana, meses ^D (IC del 95%)	18.1 (13.4, 23.9)	20.1 (11.9, 25.1)
HR (IC del 95%) ^A	1.00 (0.67, 1.49)	
P valor	0.496	
Respuesta del tumor (basada en BIRC)		
Tasa de respuesta objetiva (IC del 95%)	39.1% (30.2, 48.7)	6.9% (3.0, 13.1)
Duración de la respuesta		
Número de pacientes con respuesta	45	8
Mediana, meses ^D (IC del 95%)	6.9 (5.4, 8.9)	8.3 (3.5, NE)
Probabilidad estimada libre de eventos a los 9 meses ^D (IC del 95%)	31.5% (16.7%, 47.3%)	45.7% (6.9%, 79.5%)

HR = hazard ratio (cociente de riesgo); IC = intervalo de confianza; BIRC = Comité de Revisión Independiente Ciego; NA = no alcanzado; RC = respuesta competitiva; RP = respuesta parcial

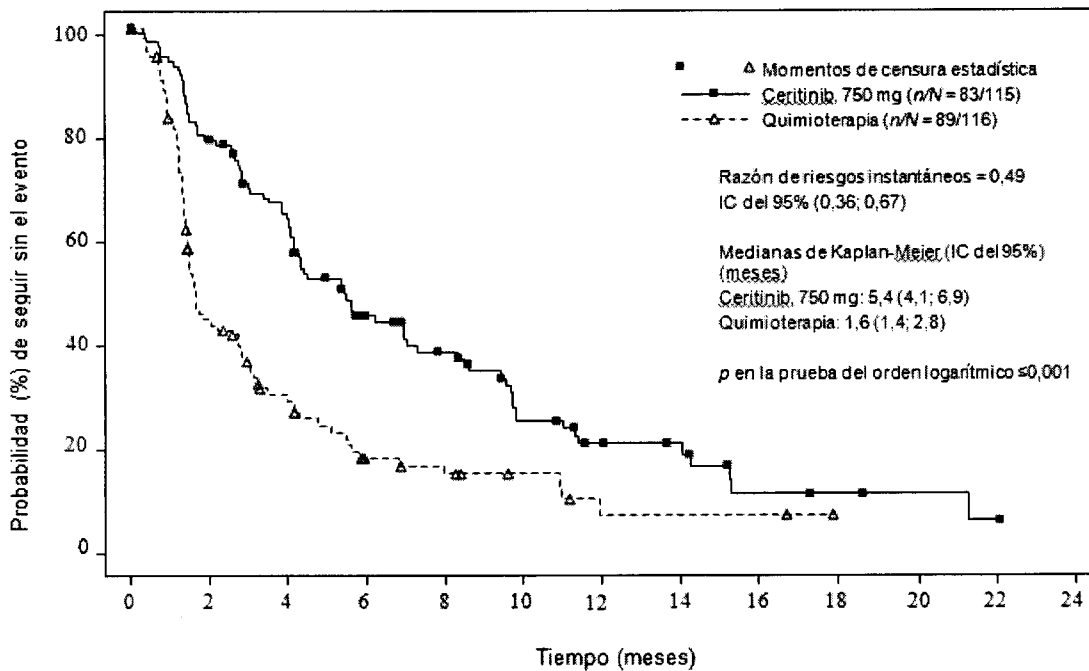
^A Basado en el análisis estratificado de riesgo proporcional de Cox.

^B Basado en la prueba estratificada log-rank.

^C El análisis de SG no se ajustó para los efectos de cruzar de grupo.

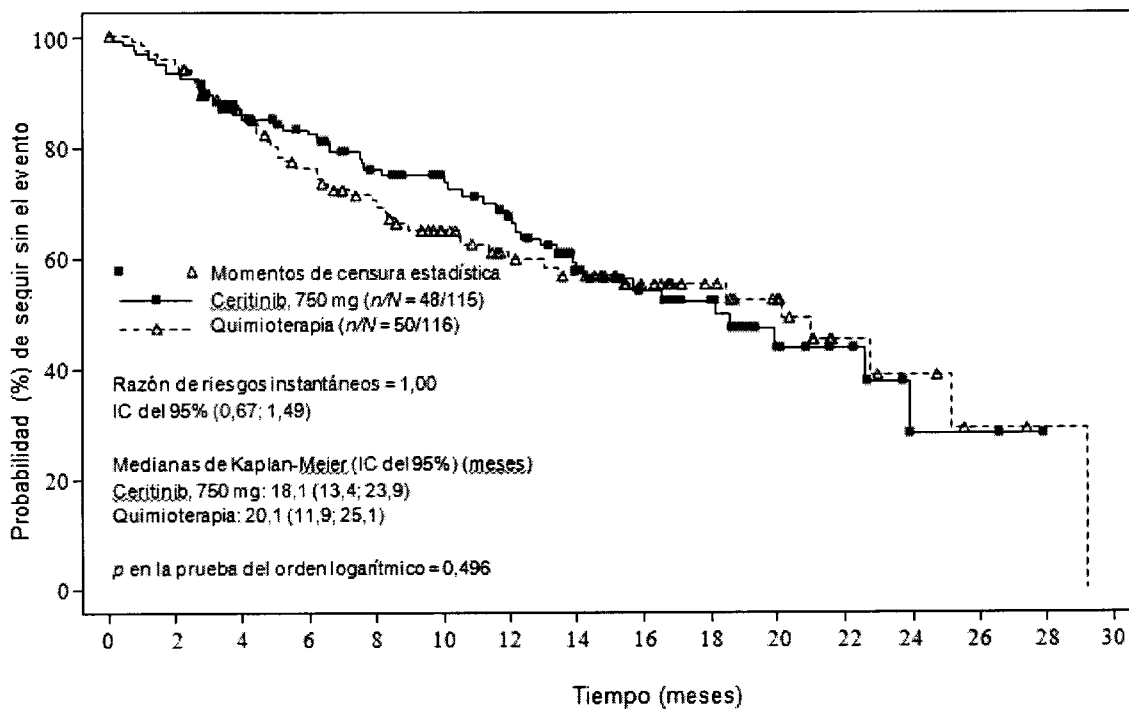
^D Estimado usando el método de Kaplan-Meier

Figura 3 ASCEND-5 (Estudio A2303)- Gráfico de Kaplan-Meier sobre supervivencia sin progresión evaluado por BIRC



Tiempo (meses)	N.º de pacientes que siguen en riesgo												
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
LDK378, 750 mg	115	87	68	40	31	18	12	9	4	3	2	1	0
Quimioterapia	116	45	26	12	9	6	2	2	2	0	0	0	0

Figura 4 ASCEND-5 (Estudio A2303) – Grafico Kaplan-Meier sobre la supervivencia global



Tiempo (meses)	N.º de pacientes que siguen en riesgo															
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
LDK378, 750 mg	115	107	92	83	71	61	52	37	28	23	13	8	2	2	0	0
Quimioterapia	116	109	91	78	66	53	43	39	29	22	17	7	5	2	1	0

Los cuestionarios de los resultados de los pacientes fueron completados por el 75% o más de los pacientes que recibieron ceritinib y quimioterapia para todos los cuestionarios en la mayoría de los puntos de tiempo.

Se informaron mejoras significativas para la mayoría de los síntomas específicos de cáncer de pulmón para el grupo de Zykadia® en contraste con el grupo de quimioterapia (puntuaciones LCSS y QLQ-LC13). El tiempo para el deterioro de la tos, el dolor y la disnea se prolongó significativamente para las escalas individuales (valor de $p < 0,05$) o cuando se combinó en una puntuación compuesta ($p < 0,001$) en los instrumentos LCSS y LC13. El tiempo promedio hasta el deterioro definitivo para el criterio de valoración compuesto LCSS (dolor, tos, falta de aliento) fue de 18 meses (IC del 95%: 13,4, NE) en el grupo de ceritinib, en contraste 4,4 meses (IC del 95%: 1,6, 8,6) en el grupo de quimioterapia. El tiempo promedio hasta el deterioro definitivo para el mismo parámetro en el instrumento LC13 fue de 11,1 meses (IC del 95%: 7,1, 14,2) en el grupo de ceritinib, en contraste con 2,1 meses (IC del 95%: 1,0, 5,6) en el grupo de quimioterapia. El cuestionario EQ-5D mostró una mejora significativa del estado general de salud del grupo de Zykadia® en comparación con el grupo de quimioterapia.

En el estudio A2303, 133 pacientes con metástasis cerebrales al inicio (66 pacientes en el grupo de ceritinib y 67 pacientes en el grupo de quimioterapia) fueron evaluados para la respuesta intracraneal por el neuro-radiólogo del BIRC. La ORR intracraneal (OIRR) en pacientes con enfermedad medible en el cerebro al inicio y al menos una evaluación post-inicio fue mayor con ceritinib (35,3%, IC del 95%: 14,2, 61,7) en comparación con la quimioterapia (5,0%, IC del 95%: 0,1, 24,9).

La media de SLP por BIRC y el investigador utilizando RECIST 1.1 fue más largo en el grupo de ceritinib en comparación con el grupo de quimioterapia en ambos subgrupos de pacientes con metástasis cerebrales y sin metástasis cerebrales (basado en el grado de cáncer CRF, ver Tabla 4).

Tabla 4 ASCEND-5 (Estudio A2303) – SLP con y sin metástasis cerebral

	BIRC		Investigador	
	Ceritinib	Quimioterapia	Ceritinib	Quimioterapia
Con metástasis cerebral	N=65	N=69	N=65	N=69
Supervivencia sin progresión				
Media, meses (IC del 95%)	4.4 (3.4, 6.2)	1.5 (1.3, 1.8)	5.4 (3.9, 7.0)	1.5 (1.3, 2.1)
HR (IC del 95%)	0.54 (0.36, 0.80)		0.45 (0.31, 0.66)	
Sin metástasis cerebral	N=50	N=47	N=50	N=47
Supervivencia sin progresión				
Media, meses (IC del 95%)	8.3 (4.1, 14.0)	2.8 (1.4, 4.1)	8.3 (5.6, 13.4)	2.6 (1.4, 4.2)
HR (IC del 95%)	0.41 (0.24, 0.69)		0.32 (0.19, 0.54)	

Estudios de grupo único X2101 A2203 y A2201

Se ha investigado el tratamiento con Zykadia® contra el NSCLC positivo para la ALK en 3 estudios internacionales, multicéntricos, de un solo grupo y sin enmascaramiento (estudios X2101, A2203 y A2201).

El criterio principal de valoración de estos estudios fue la tasa de respuesta global (TRG) de los pacientes tratados con la dosis de 750 mg de Zykadia®, definida como la proporción de pacientes cuya mejor respuesta es una respuesta completa (RC) o una respuesta parcial (RP) confirmada por la repetición de las exploraciones al menos 4

semanas después de que concurriesen los criterios de respuesta. Entre las evaluaciones adicionales se incluyó la duración de la respuesta (DR), la supervivencia libre de progresión (SLP) según la evaluación del investigador y la supervivencia global (SG). Las evaluaciones tumorales las realizaron los investigadores con arreglo a los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST), utilizando la versión 1.0 en el estudio X2101 y la versión 1.1 en los estudios A2203 y A2201.

El estudio X2101 fue un estudio de fase I, internacional, multicéntrico y sin enmascaramiento, que constó de una fase de aumento escalonado de la dosis y de una fase de continuación con la dosis recomendada de 750 mg. Todos los pacientes inscritos en el estudio presentaban una neoplasia maligna localmente avanzada o metastásica que había progresado pese a la terapia de referencia, y a todos ellos se les había hecho previamente una prueba para detectar reordenamientos del gen ALK. Los pacientes con metástasis cerebrales controladas o asintomáticas eran aptos para participar en el estudio, al igual que los que habían sido tratados anteriormente con inhibidores de la ALK. Dosecientos noventa de los 304 pacientes inscritos en el estudio tenían un NSCLC positivo para la ALK. Participaron en total 246 pacientes aquejados de NSCLC positivo para la ALK que recibieron tratamiento con la dosis de 750 mg de Zykadia®: de ellos, 163 habían sido tratados anteriormente con un inhibidor de la ALK y 83 no habían recibido nunca inhibidores de la ALK.

En los 246 pacientes aquejados de NSCLC positivo para la ALK y tratados con dosis de 750 mg, la mediana de la edad era de 53 años (intervalo: 22-80 años); el 84,1% de los pacientes tenían menos de 65 años. El 53,7% de los pacientes eran mujeres. El 63,4% de los pacientes eran de raza blanca; el 33,3%, asiáticos; el 1,6%, de raza negra; y el 1,6%, de otras razas. La gran mayoría de los pacientes tenían un adenocarcinoma (92,7%) y nunca habían fumado o eran ex fumadores (97,6%). Más de dos terceras partes (67,5%) de los pacientes habían recibido dos o más líneas terapéuticas antes de la inscripción en el estudio; el 26,0% habían recibido una pauta; y el 6,5% no habían recibido nunca tratamiento.

Tanto el estudio A2203 como el estudio A2201 fueron estudios de fase II, internacionales, multicéntricos, de un solo grupo y sin enmascaramiento diseñados para evaluar la eficacia y la seguridad de 750 mg de ceritinib en pacientes aquejados de NSCLC positivo para la ALK localmente avanzado o metastásico. En el estudio B participaron 124 pacientes sin antecedentes de tratamiento con crizotinib que no habían recibido nunca quimioterapia o habían seguido hasta 3 líneas de quimioterapia citotóxica. En el estudio C participaron 140 pacientes que habían recibido entre 1 y 3 líneas de quimioterapia citotóxica y a continuación tratamiento con crizotinib, durante el cual había progresado la enfermedad. En el estudio A2203, 124 pacientes recibieron la dosis de 750 mg. La mediana de la edad era de 56 años (intervalo de 27-82 años); el 75,8% de los pacientes eran menores de 65 años. El 59,7% de los pacientes eran mujeres. El 59,7% de los pacientes eran asiáticos; el 38,7%, blancos; el 0,8%, negros; y el 0,8% restante, de otras razas. La gran mayoría presentaban adenocarcinomas (96,8%). Todos los pacientes, menos dos que no habían recibido tratamiento antineoplásico, habían seguido diversas pautas de quimioterapia: 54 pacientes (el 43,5%) habían recibido 1 pauta y 68 (el 54,8%) habían recibido 2 o más pautas antes de entrar en el estudio. Ningún paciente había recibido tratamiento con inhibidores de la ALK.

En el estudio A2201, 140 pacientes recibieron la dosis de 750 mg. La mediana de la edad era de 51 años (intervalo de 29-80 años); el 87,1% eran menores de 65 años. El 50,0% de los pacientes eran mujeres. El 60,0% de los pacientes eran de raza blanca; el 37,9%, asiáticos; y el 2,1%, de otras razas. La gran mayoría presentaban adenocarcinomas

(92,1%). Todos los pacientes habían recibido al menos 2 pautas de quimioterapia antes de entrar en el estudio y todos tenían antecedentes de tratamiento con un inhibidor de la ALK.

Principales resultados de eficacia de los estudios X2101, A2203 y A2201

En el estudio X2101, de los 246 pacientes con NSCLC positivo para la ALK del grupo de tratamiento con 750 mg, la TRG según la evaluación de los investigadores fue del 61,8% (IC del 95%: 55,4; 67,9). La mediana de la DR, entre los pacientes que respondieron, fue de 9,7 meses (IC del 95%: 8,3; 11,4). La mediana del tiempo transcurrido hasta la primera respuesta tumoral objetiva que posteriormente se confirmó fue de 6,1 semanas (3,0-42,1). La mediana de la SLP fue de 9,0 meses (IC del 95%: 6,9; 11,0). Los pacientes respondieron a Zykadia® con independencia de que hubieran sido tratados anteriormente con un inhibidor de la ALK, como puede apreciarse en la Tabla 5 que recoge los principales datos de eficacia de los tres estudios reseñados.

Tabla 5. Resumen de los datos de eficacia en el NSCLC positivo para la ALK según la evaluación de los investigadores

	Pacientes sin antecedentes de tratamiento con inhibidores de la ALK		Pacientes con antecedentes de tratamiento con inhibidores de la ALK	
	Estudio X2101 ceritinib 750 mg N = 83	Estudio A2203 ceritinib 750 mg N = 124	Estudio X2101 ceritinib 750 mg N = 163	Estudio A2201 ceritinib 750 mg N = 140
Duración del seguimiento	12,5	8,3	10,2	7,4
Mediana (meses) (mín. - máx.)	(0,4 - 22,2)	(0,6 - 16,3)	(0,1 - 24,1)	(0,1 - 14,0)
Tasa de respuesta global (RC + RP), n (%)	60 (72,3)	79 (63,7)	92 (56,4)	52 (37,1)
(IC del 95%)	(61,4 - 81,6)	(54,6 - 72,2)	(48,5 - 64,2)	(29,1 - 45,7)
Duración de la respuesta*				
Mediana (meses) (IC del 95%)	17,0 (11,3 - NE)	9,3 (9,1 - NE)	8,3 (6,8 - 9,7)	9,2 (5,6 - NE)
Supervivencia sin progresión				
Mediana (meses) (IC del 95%)	18,4 (11,1 - NE)	11,1 (9,3 - NE)	6,9 (5,6 - 8,7)	5,7 (5,3 - 7,4)
Supervivencia global				
Mediana (meses) (IC del 95%)	NE** (19,6 - NE)	NE*** (NE - NE)	16,7 (14,8 - NE)	14,0 (10,3 - 14,0)

NE= no estimable

Estudio X2101: Respuestas evaluadas por los investigadores con arreglo a los criterios RECIST (versión 1.0).

Estudios A2203 y A2201: Respuestas evaluadas por los investigadores con arreglo a los criterios RECIST (versión 1.1).

RC y RP confirmadas por la repetición de las exploraciones al menos 4 semanas después de dictaminar que se daban los criterios.

* Sólo incluye a los pacientes con RC y RP confirmadas.

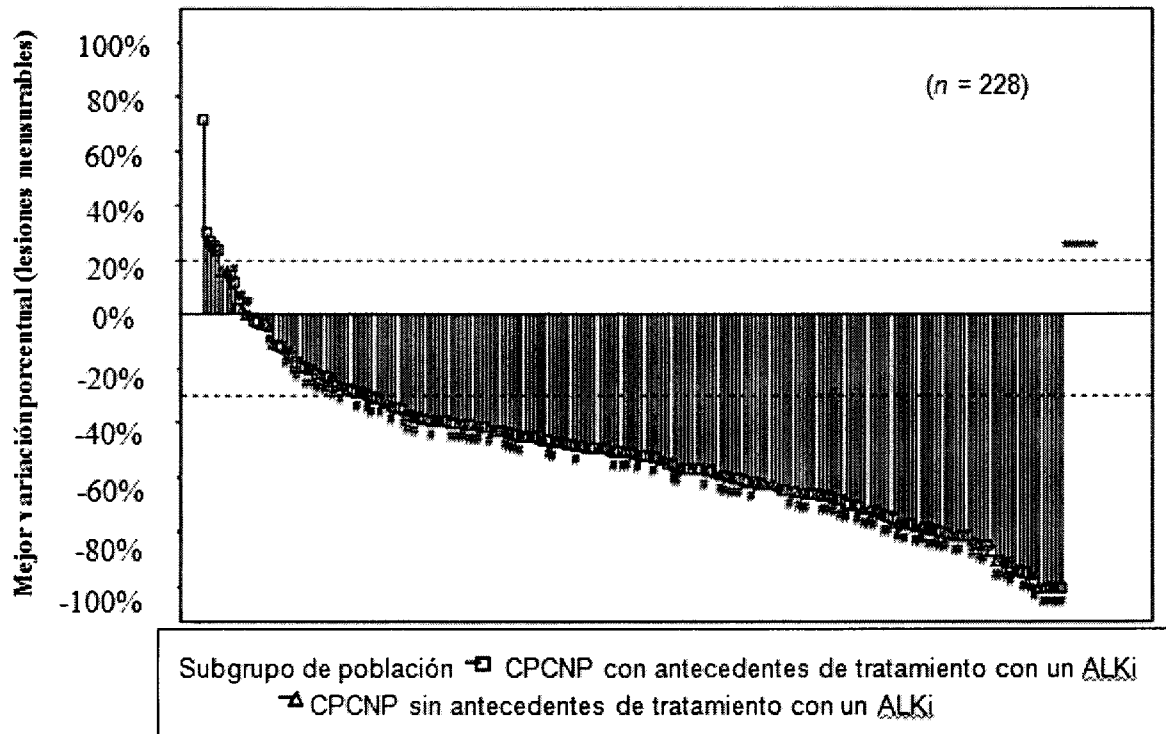
**La SG a los 12 meses era del 83,0% (IC del 95%: 72,4; 89,8)

**La SG a los 12 meses era del 81,5% (IC del 95%: 64,8; 90,8).

En los gráficos de cascada, que representan la máxima disminución de la suma de los diámetros más largos del tumor en los tres estudios, se observa que la carga lesional

tumoral se redujo en la mayoría de los pacientes tratados con Zykadia® (Figura 5, Figura 6 y Figura 7).

Figura 5 Gráfico de cascada de la mejor variación porcentual de la suma de los diámetros más largos del tumor respecto al inicio, según la evaluación de los investigadores, en el estudio X2101



Mejor variación porcentual desde el inicio < 0 90,79% (207)
Mejor variación porcentual desde el inicio > 0 4,82% (11)
Mejor variación porcentual desde el inicio = 0 0,88% (2)

*Se dispone del dato de la variación porcentual en la lesión diana, pero la respuesta global de las lesiones lo contradice = progresión de la enfermedad (la evaluación contradictoria representa la única evaluación posterior al inicio válida) 3,51% (8)

Se usa n (número de pacientes con tumor mensurable al inicio y en al menos una evaluación ulterior válida) para el cálculo de los porcentajes.

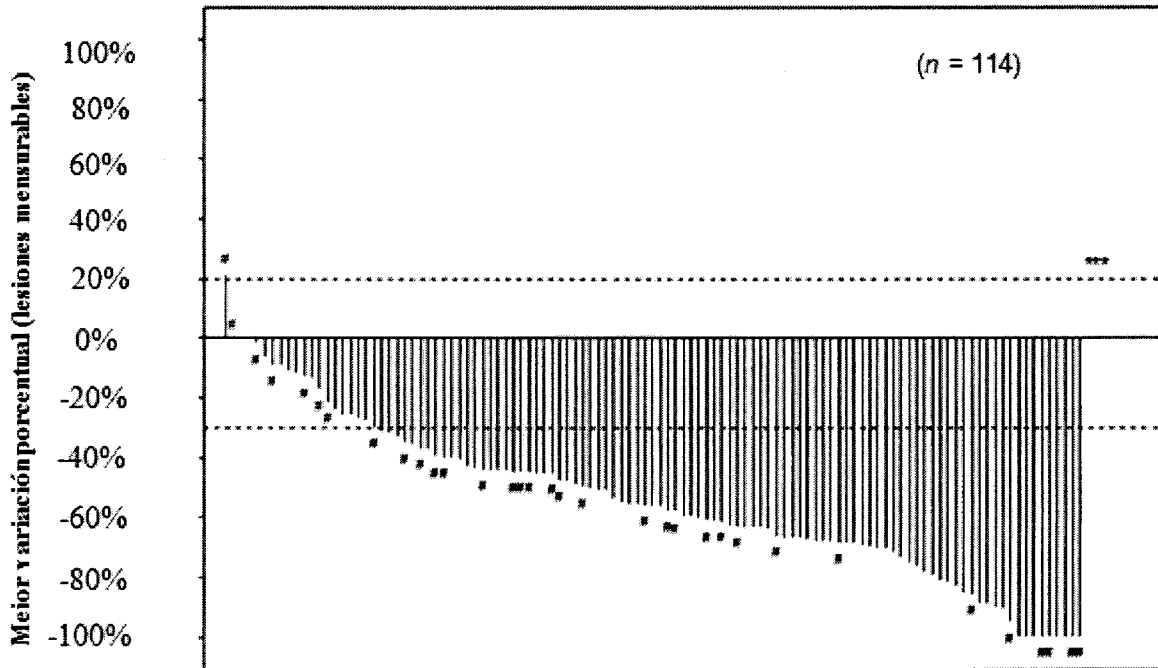
No se consideran válidas las evaluaciones posteriores al inicio en las que se desconoce la respuesta de la lesión diana o la respuesta global de las lesiones

Número de acontecimientos relacionados con la SLP.

Sergio Imirtzian
Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

Figura 6

Gráfico de cascada de la mejor variación porcentual de la suma de los diámetros de las lesiones al inicio, según la evaluación de los investigadores, en el estudio A2203 (pacientes sin antecedentes de tratamiento con inhibidores de la ALK)



Mejor variación porcentual desde el inicio < 0 93,86% (107)
 Mejor variación porcentual desde el inicio > 0 0,88% (1)
 Mejor variación porcentual desde el inicio = 0 2,63% (3)

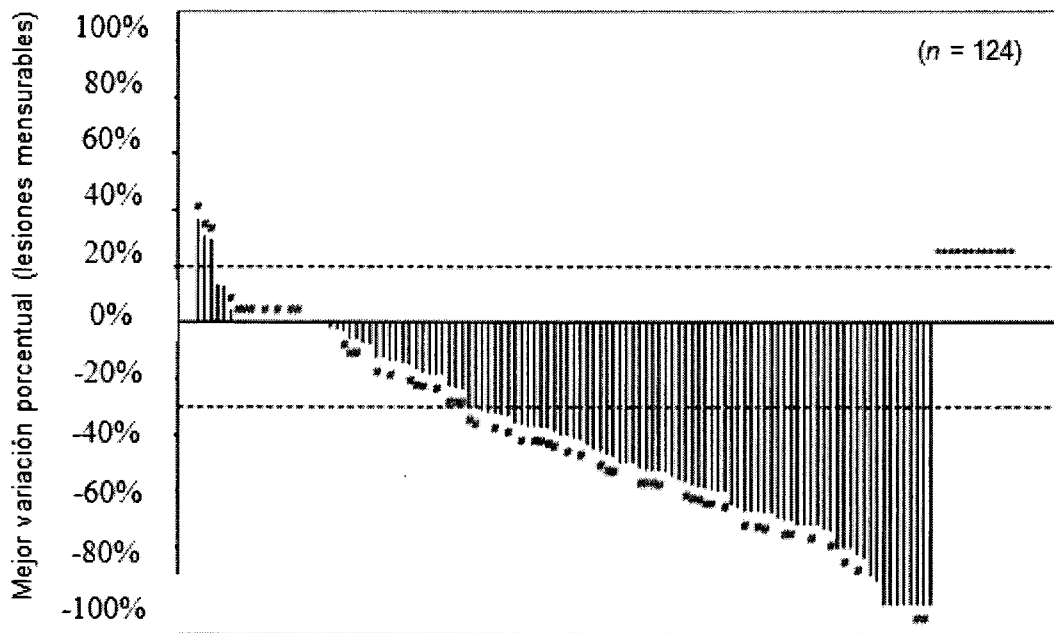
*Se dispone del dato de la variación porcentual en la lesión diana, pero la respuesta global de las lesiones lo contradice = progresión de la enfermedad (la evaluación contradictoria representa la única evaluación posterior al inicio válida) 2,63% (3)
 Se usa n (número de pacientes con tumor mensurable al inicio y en al menos una evaluación ulterior válida) para el cálculo de los porcentajes.
 No se consideran válidas las evaluaciones posteriores al inicio en las que se desconoce la respuesta de la lesión diana o la respuesta global de las lesiones
 Número de acontecimientos relacionados con la SLP.

[Firma manuscrita]
Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

d

Figura 7

Gráfico de cascada de la mejor variación porcentual de la suma de los diámetros de las lesiones tumorales respecto al inicio, según la evaluación de los investigadores, en el estudio A2201 (pacientes con antecedentes de tratamiento con inhibidores de la ALK)



Mejor variación porcentual desde el inicio < 0 74,19% (92)
 Mejor variación porcentual desde el inicio > 0 4,84% (6)
 Mejor variación porcentual desde el inicio = 0 11,29% (14)

*Se dispone del dato de la variación porcentual en la lesión diana, pero la respuesta global de las lesiones lo contradice = progresión de la enfermedad (la evaluación contradictoria representa la única evaluación posterior al inicio válida) 9,68% (12)

Se usa n (número de pacientes con tumor mensurable al inicio y en al menos una evaluación ulterior válida) para el cálculo de los porcentajes.

No se consideran válidas las evaluaciones posteriores al inicio en las que se desconoce la respuesta de la lesión diana o la respuesta global de las lesiones

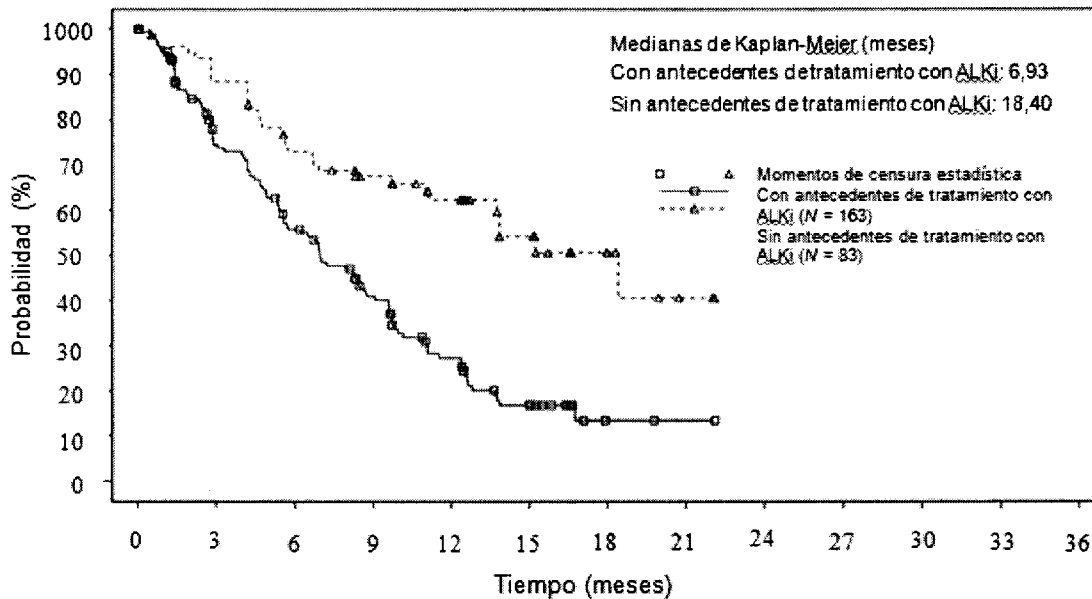
Número de acontecimientos relacionados con la SLP.



Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

En las Figuras 8, 9 y 10 se presentan las curvas de Kaplan-Meier de los tres estudios reseñados.

Figura 8 Curva de Kaplan-Meier de la SLP según la evaluación de los investigadores en pacientes con NSCLC positivo para la ALK, por antecedentes de tratamiento con inhibidores de la ALK; estudio X2101

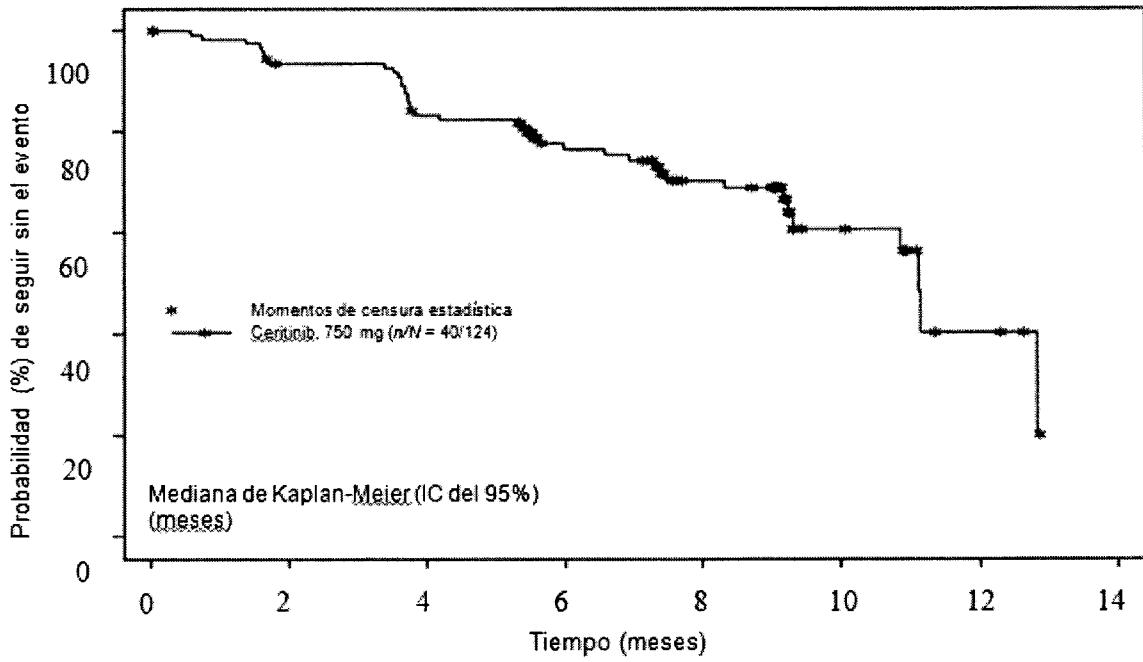


Tiempo (meses)	N.º de pacientes que siguen en riesgo												
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Con antecedentes de tratamiento con ALKi	163	108	79	52	29	13	2	1	0	0	0	0	0
Sin antecedentes de tratamiento con ALKi	83	69	55	43	32	17	6	2	0	0	0	0	0

[Handwritten Signature]
Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

Figura 9

Curva de Kaplan-Meier de la SLP según la evaluación de los investigadores en pacientes sin antecedentes de tratamiento con inhibidores de la ALK y con 1-3 líneas de quimioterapia previa; estudio A2203



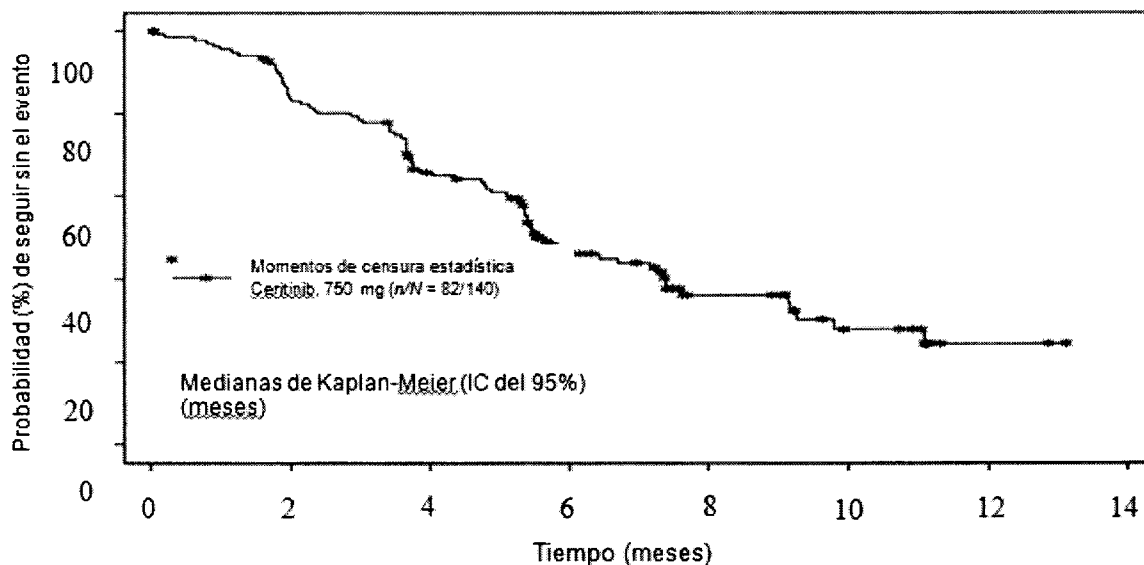
	N.º de pacientes que siguen en riesgo							
Tiempo (meses)	0	2	4	6	8	10	12	14
Ceritinib, 750 mg	124	111	98	67	47	15	4	0

[Handwritten Signature]
Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

2

Figura 10

Curva de Kaplan-Meier de la SLP según la evaluación de los investigadores en pacientes con antecedentes de tratamiento con inhibidores de la ALK y con 1-3 líneas de quimioterapia previa; estudio A2201



Tiempo (meses)	N.º de pacientes que siguen en riesgo							
	0	2	4	6	8	10	12	14
Ceritinib, 750 mg	140	113	84	45	22	11	2	0

Pacientes con metástasis cerebrales

En el estudio X2101, el 50,0% de los pacientes presentaban metástasis cerebrales; en el estudio A2203 eran el 40,3%; y en el estudio A2201 eran el 71,4%.

En la Tabla 6 se recogen los principales datos de eficacia relativos a los pacientes con metástasis cerebrales en el inicio de los tres estudios reseñados.

[Handwritten Signature]
Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Cte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

2

Tabla 6 Resumen de los datos de eficacia en pacientes con NSCLC positivo para ALK con metástasis cerebrales al inicio

	Pacientes sin antecedentes de tratamiento con inhibidores de la ALK		Pacientes con antecedentes de tratamiento con inhibidores de la ALK	
	Estudio X2101 ceritinib 750 mg N = 26	Estudio A2203 ceritinib 750 mg N = 50	Estudio X2101 ceritinib 750 mg N = 98	Estudio A2201 ceritinib 750 mg N = 100
Tasa de respuesta global (RC + RP), n (%)	19 (73,1)	29 (58,0)	50 (51,0)	33 (33,0)
(IC del 95%)	(52,2 - 88,4)	(43,2 - 71,8)	(40,7 - 61,3)	(23,9 - 43,1)
Duración de la respuesta*				
Mediana (meses) (IC del 95%)	12,6 (5,5 - NE)	9,1 (7,5 - NE)	6,9 (5,4 - 8,3)	6,1 (5,4 - NE)
Supervivencia sin progresión				
Mediana (meses) (IC del 95%)	9,7 (4,6 - NE)	10,8 (7,3 - NE)	6,9 (4,9 - 8,4)	5,4 (4,7 - 6,4)

NE = No estimable

Estudio X2101: Respuestas evaluadas por los investigadores con arreglo a los criterios RECIST (versión 1.0).

Estudios A2203 y A2201: Respuestas evaluadas por los investigadores con arreglo a los criterios RECIST (versión 1.1).

RC y RP confirmadas con la repetición de las exploraciones al menos 4 semanas después de dictaminar que se daban los criterios.

* Sólo incluye a los pacientes con RC y RP confirmadas.

Al inicio del estudio X2101, en el grupo de 750 mg había 14 pacientes con NSCLC positivo para la ALK que presentaban metástasis cerebrales mensurables según la evaluación de los investigadores. La tasa de respuesta global de las lesiones intracraneales, basada en la evaluación del investigador, fue del 50,0% (IC del 95%: 23,0; 77,0), incluidos 2 pacientes con RC de las lesiones cerebrales y 5 pacientes con RP confirmada de las lesiones cerebrales; además, en 3 pacientes la enfermedad se mantuvo estable (EE).

Al inicio del estudio A2203, 10 de los 124 pacientes con NSCLC positivo para la ALK presentaban metástasis cerebrales que el investigador consideró lesiones diana. En estos pacientes, la respuesta global de las lesiones intracraneales según la evaluación del investigador fue del 20,0% (IC del 95%: 2,5; 55,6), incluidos 2 pacientes con RP confirmada de las lesiones cerebrales.

Al inicio del estudio A2201, 20 de los 140 pacientes con NSCLC positivo para la ALK presentaban metástasis cerebrales que el investigador consideró lesiones diana. En estos pacientes, la respuesta global de las lesiones intracraneales según la evaluación del investigador fue del 35,0% (IC del 95%: 15,4; 59,2), incluidos 2 pacientes con RC confirmada de las lesiones cerebrales y 5 pacientes con RP confirmada de las lesiones cerebrales.

Además, entre los pacientes con NSCLC positivo para la ALK con lesiones cerebrales mensurables al inicio que no habían sido irradiadas, Zykadia® indujo una respuesta cerebral equiparable o superior a la respuesta tumoral sistémica en la mayoría de los pacientes con NSCLC positivo para la ALK que tenían antecedentes de tratamiento con inhibidores de la ALK, así como en los que no tenían antecedentes.

En el estudio X2101, participaron 41 pacientes con NSCLC positivo para la ALK que presentaban metástasis cerebrales que no habían sido irradiadas (30 con antecedentes de tratamiento con inhibidores de la ALK y 11, sin antecedentes), de los cuales 4 presentaban lesiones cerebrales mensurables al inicio (3 con antecedentes de tratamiento con inhibidores de la ALK y 1, sin). Los 4 (el 100%) presentaron una respuesta cerebral equiparable o superior a la respuesta tumoral sistémica: 2 con respuesta completa de las lesiones cerebrales (1 paciente con antecedentes de tratamiento inhibidor de la ALK y 1, sin antecedentes), 1 con RP y 1 con EE.

En el estudio A2203, participaron 23 pacientes con NSCLC positivo para la ALK con metástasis cerebrales que no habían sido irradiadas, de los cuales 6 presentaban lesiones mensurables al inicio. Los 6 pacientes (el 100%) presentaron una respuesta cerebral equiparable o superior a la respuesta tumoral sistémica: 2 con RP, 3 con EE y 1 con respuesta «desconocida».

En el estudio A2201, participaron 28 pacientes con NSCLC positivo para la ALK con metástasis cerebrales que no habían sido irradiadas, de los cuales 6 presentaban lesiones mensurables al inicio. De estos 6 pacientes, 4 (el 66,7%) presentaron una respuesta cerebral equiparable o superior a la respuesta tumoral sistémica: 2 con respuesta completa de las lesiones cerebrales; 2, con RP; y 2, con EE.

Interacciones farmacológicas

Efecto de los inhibidores potentes de la CYP3A sobre ceritinib: Los estudios *in vitro* muestran que ceritinib es un sustrato de la CYP3A. La coadministración de una sola dosis de 450 mg de Zykadia® con ketoconazol (un inhibidor potente de la CYP3A) 200 mg dos veces al día durante 14 días aumentó el AUC (IC del 90%) del ceritinib 2,9 veces (2,5; 3,3) y la C_{máx} (IC del 90%) un 22% (7%; 39%) en 19 sujetos sanos. Mediante simulaciones se predijo que el AUC en estado de equilibrio del ceritinib en dosis reducidas después de la coadministración con ketoconazol 200 mg dos veces al día durante 14 es similar al ABC en estado de equilibrio del ceritinib solo.

Efecto de los inductores potentes de la CYP3A sobre ceritinib: La coadministración de una sola dosis de 750 mg de ZYKADIA con rifampicina (un inductor potente de la CYP3A) 600 mg diariamente durante 14 días redujo el ABC (IC del 90%) del ceritinib un 70% (61%; 77%) y la C_{máx} (IC del 90%) un 44% (24%; 59%) en 19 sujetos sanos. Efecto del ceritinib sobre los sustratos de las CYP: Sobre la base de los datos *in vitro*, el ceritinib puede inhibir la CYP3A y la CYP2C9 en concentraciones clínicas. También se observó inhibición de la CYP3A dependiente del tiempo.

Efecto de los transportadores sobre la eliminación del ceritinib: ceritinib es un sustrato del transportador de eflujo P-gp, pero no es sustrato de la proteína de resistencia a cáncer de mama (BCRP), la proteína de multirresistencia (MRP2), el transportador de cationes orgánicos (OCT1), el transportador de aniones orgánicos (OAT2), o el polipéptido de transporte de aniones orgánicos (OATP1B1) *in vitro*. Los fármacos que inhiben la P-gp pueden aumentar las concentraciones de ceritinib.

Efecto del ceritinib sobre los transportadores: Sobre la base de los datos *in vitro*, ceritinib no inhibe los transportadores de eflujo apicales, P-gp, BCRP, o MRP2, los transportadores de captación hepáticos OATP1B1 y OATP1B3, los transportadores de captación de aniones orgánicos renales OAT1 y OAT3, o los transportadores de captación de cationes orgánicos OCT1 y OCT2 en concentraciones clínicas.

Efecto de los reductores del ácido gástrico sobre el ceritinib: Los reductores del ácido gástrico (por ej., inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de los receptores H₂,

antiácidos) pueden alterar la solubilidad del ceritinib y reducir su biodisponibilidad ya que ceritinib presenta solubilidad dependiente del pH y se vuelve muy poco soluble con el aumento del pH in vitro.

No se realizó un estudio especializado para evaluar el efecto de los reductores del ácido gástrico sobre la biodisponibilidad del ceritinib.

Datos de toxicidad preclínica

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se realizaron estudios de carcinogenicidad con ceritinib.

Ceritinib no fue mutagénico in vitro en el ensayo de mutación inversa bacteriana (Ames) pero indujo aberraciones numéricas (aneugénicas) en el ensayo citogenético in vitro utilizando linfocitos humanos, y de micronúcleos en la prueba del micronúcleo in vitro utilizando células TK6. Ceritinib no fue clastogénico en el ensayo del micronúcleo de rata in vivo.

No existen datos sobre el efecto del ceritinib sobre la fertilidad humana. No se realizaron estudios de fertilidad/desarrollo embrionario temprano con ceritinib. No hubo efectos adversos sobre los órganos reproductores masculinos o femeninos en los estudios de toxicología general realizados en monos y ratas con exposiciones iguales o superiores a 0,5 y 1,5 veces, respectivamente, la exposición en humanos por el ABC a la dosis recomendada de 750 mg.

Toxicología y/o farmacología en animales

Los órganos blanco en modelos animales preclínicos incluyeron, entre otros, el páncreas, los conductos biliopancreáticos/biliares, el aparato digestivo, y el hígado. Se observó atrofia focal de las células pancreáticas acinares en ratas con 1,5 veces la exposición en humanos por el ABC a la dosis recomendada. Se observó necrosis del conducto biliopancreático y de los conductos biliares en ratas con exposiciones iguales o superiores al 5% de la exposición en humanos por el ABC a la dosis recomendada. También se observó inflamación y vacuolización de los conductos biliares en monos con exposiciones iguales o superiores a 0,5 veces la exposición en humanos por el ABC a la dosis recomendada. Se observó necrosis mínima frecuente y hemorragia del duodeno en monos con 0,5 veces la exposición en humanos por el ABC, y en ratas con una exposición similar a la observada clínicamente.

Ceritinib atravesó la barrera hematoencefálica en ratas, con una relación de exposición cerebro/sangre (ABC_{inf}) de aproximadamente un 15%.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Población destinataria en general

La dosis recomendada de Zykadia® es de 750 mg por vía oral una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Administrar Zykadia® con el estómago vacío (es decir, no administrar dentro de las 2 horas de una comida).

No se determinó la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave.

Si se omite una dosis de Zykadia®, tomarla a menos que la próxima dosis deba administrarse dentro de las 12 horas.

Modificaciones de la dosis

Puede ser necesaria la interrupción temporal de la dosis y/o la reducción de la dosis de la terapia con Zykadia® basándose en la seguridad individual y la tolerabilidad. Si se requiere una reducción de la dosis debido a cualquier reacción adversa al fármaco, entonces la dosis diaria de Zykadia® debe reducirse por decrementos de 150 mg. Debe considerarse la identificación temprana y el manejo de las reacciones adversas a medicamentos con medidas estándar de cuidados de apoyo.

Discontinuar Zykadia® en pacientes que no toleren 300 mg diarios.

La Tabla 7 resume las recomendaciones para la interrupción, reducción o interrupción de la dosis de Zykadia® en el manejo de reacciones adversas selectivas (ADRs).

Tabla 7 Recomendaciones para la interrupción, reducción o discontinuación de la dosis de Zykadia®

Crterios	Administración de Zykadia®
Aumento de ALT o AST a más de 5 veces el LSN <u>con</u> aumento de la bilirrubina total inferior o igual a 2 veces el LSN	Suspender hasta la recuperación al nivel inicial o inferior o igual a 3 veces el LSN, luego reanudar Zykadia® con una reducción de la dosis de 150 mg.
Aumento de ALT o AST a más de 3 veces el LSN <u>con</u> aumento de la bilirrubina total a más de 2 veces el LSN en ausencia de colestasis o hemólisis	Discontinuar Zykadia® en forma permanente.
ILD/neumonitis de cualquier grado relacionadas con el tratamiento	Discontinuar Zykadia® en forma permanente.
Intervalo QTc superior a 500 mseg por lo menos en 2 ECGs por separado	Suspender hasta que el intervalo QTc sea inferior a 481 mseg o se haya recuperado al nivel inicial si el QTc inicial es superior o igual a 481 mseg, luego reanudar Zykadia® con una reducción de la dosis de 150 mg.
Prolongación del intervalo QTc combinada con Torsade de pointes o taquicardia ventricular polimórfica o signos/síntomas de arritmia seria	Discontinuar Zykadia® en forma permanente.
Náuseas, vómitos o diarrea intensos o intolerables a pesar de un tratamiento antiemético o antidiarreico óptimo	Suspender hasta la mejoría, luego reanudar Zykadia® con una reducción de la dosis de 150 mg.
Hiper glucemia persistente superior a 250 mg/dL a pesar del tratamiento hipoglucemiante óptimo	Suspender hasta que la hiper glucemia esté adecuadamente controlada, luego reanudar Zykadia® con una reducción de la dosis de 150 mg. Si no puede lograrse el control glucémico adecuado con un tratamiento médico óptimo, discontinuar Zykadia®.
Bradicardia sintomática que no sea potencialmente fatal	Suspender hasta la recuperación a bradicardia asintomática o a una frecuencia cardíaca de 60 lpm o más, evaluar las medicaciones concomitantes conocidas por causar bradicardia, y ajustar la dosis de Zykadia®.

<p>Bradicardia clínicamente significativa que requiere intervención o bradicardia potencialmente fatal en pacientes que reciben medicación concomitante también conocida por causar bradicardia o medicación conocida por causar hipotensión</p>	<p>Suspender hasta la recuperación a bradicardia asintomática o a una frecuencia cardíaca de 60 lpm o más.</p> <p>Si se puede ajustar o discontinuar la medicación concomitante, reanudar Zykadia® con una reducción de la dosis de 150 mg, con controles frecuentes.</p>
<p>Bradicardia potencialmente fatal en pacientes que no están tomando medicaciones concomitantes también conocidas por causar bradicardia o conocidas por causar hipotensión</p>	<p>Discontinuar Zykadia® en forma permanente.</p>
<p>Lipasa sérica elevada o amilasa mayor o igual a Grado 3</p>	<p>Detener la administración de Zykadia® y monitorear la lipasa o amilasa sérica</p> <p>Reanudar Zykadia® con una reducción de 150 mg si la lipasa o amilasa sérica vuelven a ser menores o iguales a Grado 1.</p>

CTCAE, Criterios terminológicos comunes para eventos adversos v4.03

ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; LSN, límite superior normal; ILD, enfermedad pulmonar intersticial; ECG, electrocardiograma

Modificaciones de la dosis por inhibidores potentes de la CYP3A4

Evitar el uso simultáneo de inhibidores potentes de la CYP3A durante el tratamiento con Zykadia®.

Si el uso simultáneo de un inhibidor potente de la CYP3A es inevitable, reducir la dosis de Zykadia® aproximadamente un tercio, redondeada a la concentración de dosis múltiple de 150 mg más cercana. Después de la discontinuación del inhibidor potente de la CYP3A, reanudar la dosis de Zykadia® que se tomaba antes de iniciar el inhibidor potente de la CYP3A4.

Modo de administración

Zykadia® se debe administrar por vía oral una vez al día a la misma hora todos los días. Las cápsulas de Zykadia® se deben tragar enteras con agua. Las cápsulas no deben masticarse ni triturarse. Las cápsulas de Zykadia® deben tomarse con el estómago vacío. No se deben ingerir alimentos durante al menos dos horas antes de la administración de la dosis de Zykadia® y durante una hora después de la administración de la dosis de Zykadia® (ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES).

CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

ADVERTENCIAS

Toxicidad gastrointestinal grave o persistente

En estudios clínicos con Zykadia®, se han reportado muy comúnmente la diarrea, las náuseas y los vómitos; 12,5% de los pacientes reportaron un evento de grado 3/4 de diarrea, náuseas o vómitos. Controlar y tratar a los pacientes utilizando los tratamientos de referencia que incluyen antidiarreicos, antieméticos, o reemplazo de líquidos, según se indique. Sobre la base de la gravedad de la reacción adversa al fármaco, suspender Zykadia® y reanudar a una dosis reducida como se describe en la Tabla 7. Si ocurren

vómitos durante el curso del tratamiento, el paciente no debe tomar una dosis adicional, pero debe continuar con la próxima dosis programada.

Hepatotoxicidad

Casos de hepatotoxicidad inducida ocurrieron en 1,1% de los pacientes tratados con Zykadia® en estudios clínicos. Se produjeron aumentos de la alanina aminotransferasa (ALT) a más de 5 veces el límite superior normal (LSN) en el 25% de los pacientes tratados con Zykadia®. Cuatro pacientes (0,8%) requirieron la discontinuación permanente debido a hepatotoxicidad. Elevaciones concurrentes en ALT mayores a 3 veces la ULN y un total de bilirrubina mayor a 2 veces ULN, con fosfatasa alcalina normal, ocurrieron en menos de 1% de los pacientes.

Controlar con pruebas hepáticas de laboratorio que incluyan ALT, aspartato aminotransferasa (AST), y bilirrubina total una vez al mes y según indicación clínica, con pruebas más frecuentes en pacientes que desarrollen aumentos de las transaminasas. Sobre la base de la gravedad de la reacción adversa al fármaco, suspender Zykadia® y reanudar a una dosis reducida, o discontinuar Zykadia® en forma permanente como se describe en la Tabla 1.

Enfermedad pulmonar intersticial (ILD)/Neumonitis

En los estudios clínicos de pacientes tratados con Zykadia® se ha observado enfermedad pulmonar intersticial (ILD)/neumonitis severa o con riesgo de muerte o fatal. La mayoría de estos casos graves / con riesgo de vida se mejoraron o se resolvieron con la interrupción de Zykadia®.

Controlar a los pacientes para detectar síntomas pulmonares indicadores de ILD/neumonitis. Excluir otras causas potenciales de ILD/neumonitis, y discontinuar Zykadia® en forma permanente en pacientes con diagnóstico de ILD/neumonitis relacionadas con el tratamiento (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Prolongación del intervalo QT

La prolongación del intervalo QTc puede llevar a un incremento del riesgo por taquiarritmias ventriculares (por ejemplo, torsade de pointes) o muerte súbita, ocurrió en pacientes tratados con Zykadia® en estudios clínicos. El cuatro por ciento (4%) de los pacientes experimentó aumento del intervalo QTc respecto del valor basal superior a 60 msec. Un análisis central de información de electrocardiograma (ECG) demostró nuevo QTc mayor a 500 msec en 12 pacientes (1,3) entre los cuales seis tenían elevado QTc > 450 msec en el valor basal. Hubo 58 pacientes (6,3%) con QTc aumentado del basal > 60 msec. Un análisis farmacocinético/ farmacodinámico indicó que Zykadia® causa aumentos del intervalo QTc dependientes de la concentración.

Cuando sea posible, evitar el uso de Zykadia® en pacientes con síndrome de QT largo congénito. Realizar controles periódicos de los ECGs y el monitoreo periódico de los electrolitos (por ejemplo, potasio) en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias o alteraciones de los electrolitos, y en los que reciben medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QTc. En caso de vómitos, diarrea, deshidratación o deterioro de la función renal, corregir los electrolitos como se indica clínicamente. Suspender Zykadia® en pacientes que desarrollen un intervalo QTc superior a 500 msec por lo menos en 2 ECGs por separado hasta que el intervalo QTc sea inferior a 481 msec o se haya recuperado al nivel basal si el intervalo QTc es superior o igual a 481 msec, luego reanudar Zykadia® a una dosis reducida como se describe en la Tabla 1. Discontinuar Zykadia® en forma permanente en pacientes que desarrollen prolongación

del intervalo QTc combinada con *Torsade de pointes* o taquicardia ventricular polimórfica o signos/síntomas de arritmia seria.

Hiperglucemia

Casos de hiperglucemia ocurrieron en pacientes que reciben Zykadia® en estudios clínicos. Se produjo hiperglucemia grado 3-4 CTCAE, sobre la base de los resultados de laboratorio, en el 12% de los pacientes. Hubo un aumento de 5.8 veces en el riesgo de hiperglucemia grado 3-4 CTCAE en pacientes con diabetes o intolerancia a la glucosa y un aumento de 1.2 veces en pacientes que recibían corticoesteroides.

Controlar la glucosa sérica en ayunas antes de iniciar el tratamiento con Zykadia® y periódicamente de allí en más según indicación clínica. Iniciar u optimizar los hipoglucemiantes según se indique. Sobre la base de la gravedad de la reacción adversa al fármaco, suspender Zykadia® hasta que la hiperglucemia esté adecuadamente controlada, luego reanudar Zykadia® a una dosis reducida como se describe en la Tabla 1. Si no se puede lograr el control glucémico adecuado con el tratamiento médico óptimo, discontinuar Zykadia® en forma permanente.

Bradicardia

Han ocurrido casos de bradicardia (incluyendo bradicardia y bradicardia sinusal) en el 2% de los pacientes que recibieron Zykadia® en estudios clínicos.

En lo posible, evitar el uso de Zykadia® combinado con otros fármacos conocidos por causar bradicardia (por ej., betabloqueantes, bloqueadores de los canales de calcio no dihidropiridínicos, clonidina, y digoxina). Controlar en forma periódica la frecuencia cardíaca y la presión arterial. En los casos de bradicardia sintomática que no sea potencialmente fatal, suspender Zykadia® hasta la recuperación a bradicardia asintomática o a una frecuencia cardíaca de 60 lpm o más, evaluar el uso de medicación concomitante, y ajustar la dosis de Zykadia®. Discontinuar Zykadia® en forma permanente en caso de bradicardia potencialmente fatal si no se identifica medicación concomitante que contribuya a la bradicardia; sin embargo, si está asociada con una medicación concomitante conocida por causar bradicardia o hipotensión, suspender Zykadia® hasta la recuperación a bradicardia asintomática o a una frecuencia cardíaca de 60 lpm o más y, si la medicación concomitante puede ajustarse o discontinuarse, reanudar Zykadia® a una dosis reducida como se describe en la Tabla 1 hasta la recuperación a bradicardia asintomática o a una frecuencia cardíaca de 60 lpm o más, con controles frecuentes.

Análisis de laboratorio y monitoreo

Han ocurrido casos de elevación de la lipasa y/o amilasa en pacientes recibiendo Zykadia® en estudios clínicos. Monitorear la lipasa y amilasa antes del inicio del tratamiento con Zykadia® y periódicamente de allí en adelante como se indica clínicamente. Basado en la severidad de las anormalidades de laboratorio, detener la administración de Zykadia® con una reinstauración a dosis reducida como se describe en la Tabla 1.

Toxicidad embrionofetal

Sobre la base de su mecanismo de acción, Zykadia® puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En estudios en animales, la administración de ceritinib a ratas y conejos durante la organogénesis con exposiciones en plasma materno inferiores a la dosis recomendada en humanos de 750 mg diarios causó aumentos en las anormalidades esqueléticas en ratas y conejos. Informar a las mujeres con potencial reproductivo el potencial peligro para el. Recomendar a las mujeres con potencial

reproductivo que utilicen anticoncepción efectiva durante el tratamiento con Zykadia® y durante por lo menos 2 semanas después de finalizado el tratamiento.

PRECAUCIONES

Interacciones

Efecto de otros fármacos sobre ceritinib

Ceritinib es metabolizado principalmente por la CYP3A4 y es un sustrato del transportador de eflujo glicoproteína P (P-gp).

Inhibidores potentes de la CYP3A

El ketoconazol (un inhibidor potente de la CYP3A4/P-gp) aumentó la exposición sistémica de ceritinib (ver “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES”). Evitar el uso simultáneo de inhibidores potentes de la CYP3A durante el tratamiento con Zykadia®. Si el uso simultáneo de inhibidores potentes de la CYP3A, incluidos ciertos antivirales (por ej., ritonavir), antibióticos macrólidos (por ej., telitromicina), antifúngicos (por ej., ketoconazol), y nefazodona, es inevitable, reducir la dosis de Zykadia® aproximadamente un tercio, redondeada a la concentración de dosis múltiple de de 150 mg más cercana. Después de la discontinuación de un inhibidor potente de la CYP3A, reanudar Zykadia® a la dosis que se tomaba antes de iniciar el inhibidor potente de la CYP3A4.

No consumir pomelo ni jugo de pomelo ya que pueden inhibir la CYP3A.

Inductores potentes de la CYP3A

La rifampicina (un inductor potente de la CYP3A4/P-gp) redujo la exposición sistémica de ceritinib. Evitar el uso simultáneo de inductores potentes de la CYP3A (por ej., carbamazepina, fenitoína, rifampicina, y Hierba de San Juan) durante el tratamiento con Zykadia®.

Efecto del ceritinib sobre otros fármacos

Ceritinib puede inhibir la CYP3A y la CYP2C9 en concentraciones clínicas (ver “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES”). Evitar el uso simultáneo de sustratos de la CYP3A y la CYP2C9 conocidos por tener índices terapéuticos estrechos o sustratos metabolizados principalmente por la CYP3A y la CYP2C9 durante el tratamiento con Zykadia®. Si el uso de estos medicamentos es inevitable, considerar una reducción de la dosis de los sustratos de la CYP3A con índices terapéuticos estrechos (por ej., astemizole, alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimus, tacrolimus) y de los sustratos de la CYP2C9 con índices terapéuticos estrechos (por ej., fenitoína, warfarina).

Agentes que afectan el pH gástrico

Los agentes que reducen el ácido gástrico (p. ej., inhibidores de la bomba de protones, antagonistas del receptor H₂, antiácidos) pueden alterar la solubilidad del ceritinib y reducir su biodisponibilidad debido a que ceritinib presentó solubilidad dependiente del pH y su solubilidad se hace deficiente conforme el pH aumenta *in vitro*. En un estudio de interacción del fármaco en sujetos sanos (N = 22), la administración conjunta de una dosis única de 750 mg de ceritinib y 4 mg diariamente de esomeprazol (un inhibidor de la bomba de protones) durante 6 días disminuyó la exposición del ceritinib (ABC_{inf} y C_{máx} disminuyeron 76 % y 79 %, respectivamente). Sin embargo, la coadministración de una dosis única de 750 mg de ceritinib con inhibidores de la bomba de protones durante 6 días, en un subgrupo de pacientes del estudio X2101, sugirió menos efecto sobre la

exposición a ceritinib que la observada en sujetos sanos al disminuir ABC (IC del 90%) en un 30% (0%, 52%) y C_{max} disminuyó en un 25% (5%, 41%) y no se observó efecto clínicamente significativo sobre la exposición al ceritinib en estado estacionario después de la administración de ceritinib una vez al día.

Esto queda confirmado por un análisis de subgrupos basado en tres estudios clínicos (N > 400) en donde pacientes con y sin inhibidores de la bomba de protones mostraron una exposición similar en estado de equilibrio y eficacia y seguridad clínicas similares.

Mujeres en edad de procrear, embarazo, lactancia y fertilidad

Mujeres en edad de procrear (y medidas anticonceptivas, si corresponde)

Se deberá indicar a las mujeres con capacidad de concebir que usen un método anticonceptivo de alta eficacia mientras reciban Zykadia® y hasta por 3 meses después de discontinuar el tratamiento.

Embarazo

Embarazo categoría D

Resumen del riesgo

Sobre la base de su mecanismo de acción, Zykadia® puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En estudios en animales, la administración de ceritinib a ratas y conejos durante la organogénesis con exposiciones en plasma materno inferiores a la dosis recomendada en humanos causó aumentos en las anomalías esqueléticas en ratas y conejos. Si se usa este medicamento durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con este medicamento, informar a la paciente el potencial peligro para el feto.

Datos en animales

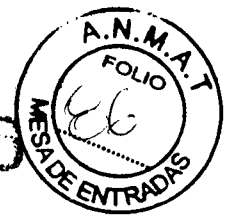
En un estudio de desarrollo embrionario fetal en el cual se administraron dosis diarias de ceritinib a ratas preñadas durante la organogénesis, se observaron anomalías esqueléticas relacionadas con la dosis con dosis de tan solo 50 mg/kg (menos de 0,5 veces la exposición en humanos por el ABC a la dosis recomendada). Los hallazgos incluyeron osificaciones tardías y variaciones esqueléticas.

En conejos preñados que recibieron ceritinib a diario durante la organogénesis se observaron anomalías esqueléticas relacionadas con la dosis, que incluyeron osificación incompleta, con dosis iguales o superiores a 2 mg/kg/día (aproximadamente 0,015 veces la exposición en humanos por el ABC a la dosis recomendada). Se observó una baja incidencia de anomalías viscerales, que incluyeron vesícula biliar y arteria cardíaca subclavia retroesofágica ausentes o mal ubicadas, con dosis iguales o superiores a 10 mg/kg/día (aproximadamente 0,13 veces la exposición en humanos por el ABC a la dosis recomendada). Se observó toxicidad materna y aborto en conejos con dosis de 35 mg/kg o mayores. Además, se observó mortalidad fetal en conejos con una dosis de 50 mg/kg.

Lactancia

Se desconoce si ceritinib o sus metabolitos están presentes en la leche materna. Debido a que muchas drogas se excretan en la leche materna y debido al potencial de reacciones adversas serias del ceritinib en lactantes, recomendar a las madres que discontinúen la lactancia.

4220



Mujeres y hombres con potencial reproductivo

Anticoncepción

Sobre la base de su mecanismo de acción, Zykadia® puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.

Recomendar a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen anticoncepción efectiva durante el tratamiento con Zykadia® y por lo menos 2 semanas después de finalizado el tratamiento.

Uso en niños

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Zykadia® en pacientes pediátricos.

Uso en ancianos

Los estudios clínicos de Zykadia® no incluyeron números suficientes de sujetos de 65 años de edad o más para determinar si responden de manera diferente con respecto a los sujetos jóvenes. De los 525 pacientes en 4 estadios que recibieron Zykadia® a la dosis recomendada, 89 (17%) tenían 65 años de edad o más.

Insuficiencia hepática

Debido a que ceritinib se elimina principalmente por vía hepática, los pacientes con insuficiencia hepática pueden tener mayor exposición. No se recomiendan ajustes de la dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total inferior o igual al LSN y AST superior al LSN o bilirrubina total superior a 1,0 – 1,5 veces el LSN y cualquier nivel de AST) sobre la base de los resultados del análisis farmacocinético poblacional. No se determinó la dosis recomendada para pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas descritas a continuación reflejan la exposición a Zykadia® en 925 pacientes con NSCLC positivos para ALK avanzado.

La mediana de duración de la exposición a Zykadia® fue de 44.9 semanas (rango de 0.1 a 200.1 semanas). Se observaron reducciones de la dosis en el 62,2% de los pacientes y en la interrupción de la dosis en el 74,8% de los pacientes. La tasa de eventos adversos (EA) que resultó en la interrupción permanente fue del 12,1%. Los AEs más frecuentes (>0,5%) que condujeron a la interrupción fueron la neumonía (0,6%) y la insuficiencia respiratoria (0,6%).

Las reacciones adversas al fármaco (ADRs) con una incidencia $\geq 10\%$ fueron diarrea, náuseas, vómitos, anomalías en los análisis hepáticos de laboratorio, fatiga, dolor abdominal, disminución del apetito, disminución de peso, estreñimiento, creatinina aumentada, erupción cutánea, anemia y trastorno esofágico.

Los ADRs de grado 3/4 con una incidencia de $\geq 5\%$ fueron anomalías en el laboratorio de laboratorio, fatiga, vómitos, hiperglucemia, náuseas y diarrea.

Resumen tabulado de reacciones adversas a los medicamentos procedentes de ensayos clínicos

En la tabla 8 se presenta la frecuencia de las reacciones adversas notificadas para Zykadia® en los pacientes tratados con la dosis inicial de 750 mg (N = 925) en 7 estudios clínicos.

Los ADR se enumeran según la clase de órganos del sistema MedDRA. Dentro de cada clase de órganos del sistema, las reacciones adversas a los fármacos se clasifican por

4226



frecuencia, con las reacciones más frecuentes en primer lugar. Además, también se proporciona la categoría de frecuencia correspondiente con el siguiente convenio (CIOMS III) para cada reacción adversa a los medicamentos: *muy frecuente* ($\geq 1 / 10$); *frecuente* ($\geq 1 / 100$ a $< 1 / 10$); *infrecuentes* ($\geq 1 / 1.000$ a $< 1 / 100$); *raro* ($\geq 1 / 10.000$ a $< 1 / 1.000$); *Muy raros* ($< 1 / 10.000$); y *desconocido* (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 8 Reacciones adversas al fármaco en pacientes (N=925) tratados con Zykadia®

Clase de órganos del sistema primario Término preferido	Todos los grados n (%)	Categoría de frecuencia	Grado 3/4 n (%)	Categoría de frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Anemia	141 (15.2)	Infrecuente	28 (3.0)	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Disminución del apetito	365 (39.5)	Infrecuente	20 (2.2)	Frecuente
Hiperglucemia	87 (9.4)	Frecuente	50 (5.4)	Frecuente
Hipofosfatemia	49 (5.3)	Frecuente	21 (2.3)	Frecuente
Trastornos oculares				
Trastornos visuales ^M	65 (7.0)	Frecuente	0	
Trastornos cardiacos				
Pericarditis ^H	54 (5.8)	Frecuente	24 (2.6)	Frecuente
Bradicardia ^E	21 (2.3)	Frecuente	0	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Neumonitis ^I	19 (2.1)	Frecuente	11 (1.2)	Frecuente
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	759 (82.1)	Muy Frecuente	48 (5.2)	Frecuente
Náusea	691 (74.7)	Muy Frecuente	49 (5.3)	Frecuente
Vómito	585 (63.2)	Muy Frecuente	52 (5.6)	Frecuente
Dolor abdominal	426 (46.1)	Muy Frecuente	23 (2.5)	Frecuente
Estreñimiento	222 (24.0)	Muy Frecuente	3 (0.3)	Infrecuente
Trastorno del esófago	130 (14.1)	Muy Frecuente	4 (0.4)	Infrecuente
Pancreatitis	5 (0.5)	Infrecuente	5 (0.5)	Infrecuente
Trastornos hepato biliares				
Pruebas anormales de la función hepática ^C	20 (2.2)	Frecuente	9 (1.0)	Frecuente
Hepatotoxicidad ^D	10 (1.1)	Frecuente	4 (0.4)	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Erupción ^J	181 (19.6)	Muy Frecuente	4 (0.4)	Infrecuente
Trastorno urinario y renal				
Falla renal ^K	17 (1.8)	Frecuente	2 (0.2)	Infrecuente
Insuficiencia renal ^L	9 (1.0)	Frecuente	1 (0.1)	Infrecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Fatiga ^G	448 (48.4)	Muy Frecuente	71 (7.7)	Frecuente

Clase de órganos del sistema primario Término preferido	Todos los grados n (%)	Categoría de frecuencia	Grado 3/4 n (%)	Categoría de frecuencia
Bajo investigación				
Anomalías en el test de laboratorio hepático ^B	560 (60.5)	Muy Frecuente	347 (37.5)	Muy Frecuente
Perdida de peso	255 (27.6)	Muy Frecuente	26 (2.8)	Frecuente
Creatinina sanguínea aumentada	204 (22.1)	Muy Frecuente	5 (0.5)	Infrecuente
Electrocardiograma QT prolongado	90 (9.7)	Frecuente	19 (2.1)	Frecuente
Aumento de la lipasa	44 (4.8)	Frecuente	32 (3.5)	Frecuente
Amilasa aumentada	65 (7.0)	Frecuente	29 (3.1)	Frecuente
^A Dolor abdominal incluye los términos preferentes: dolor abdominal, dolor abdominal superior, malestar abdominal, malestar epigástrico ^B Anomalías en las pruebas de laboratorio del hígado incluyen los términos preferentes: Aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la gamma-glutamilttransferasa, aumento de la bilirrubina sanguínea, aumento de la enzima hepática, prueba de función hepática anormal, aumento de enzimas hepáticas en sangre, incremento de la fosfatasa alcalina en sangre ^C Las pruebas anormales de la función hepática incluyen los términos preferentes: Función Hepática Anormal, Hiperbilirrubinemia ^D Hepatotoxicidad incluye los términos preferentes: lesión hepática inducida por fármacos, hepatitis colestática, lesión hepatocelular, hepatotoxicidad ^E Bradicardia incluye los términos preferentes: bradicardia y bradicardia sinusal ^F El trastorno esofágico incluye los términos preferentes: dispepsia, enfermedad de reflujo gastroesofágico, disfagia ^G Fatiga incluye los términos preferentes: Fatiga e Astenia ^H Pericarditis incluye los términos preferentes: efusión pericárdica y pericarditis ^I Neumonitis incluye los términos preferentes: Enfermedad Pulmonar Intersticial (ILD) y la Pneumonitis ^J Erupción incluye los términos preferentes: Erupción, Dermatitis Acneiforme, Erupción Maculo-Papular ^K Insuficiencia renal incluye los términos preferentes: lesión renal aguda e insuficiencia renal ^L El deterioro renal incluye los términos preferentes: Azotaemia e Insuficiencia Renal ^M El trastorno de la visión incluye los términos preferentes: discapacidad visual, visión borrosa, fotopsia, Flotadores vitreos, disminución de la agudeza visual, trastorno de la acomodación, presbicia				

Poblaciones especiales

En siete estudios clínicos, 168 de 925 pacientes (18,2%) tratados con Zykadia® tenían 65 años y más. El perfil de seguridad en pacientes de 65 años o más fue similar al de pacientes menores de 65 años de edad (ver "POSOLÓGIA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Información para profesionales médicos

El producto Zykadia® cuenta con un Plan de Gestión de Riesgos cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de los pacientes, promoviendo el uso del producto de acuerdo a las recomendaciones de Novartis.

SOBREDOSIFICACIÓN

No hay experiencia informada con sobredosificación en seres humanos. En todos los casos de sobredosis, se deben iniciar medidas sintomáticas generales.

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

4220



Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 70 y 150 cápsulas duras.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a menos de 25°C.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 57.634

®Marca Registrada

Elaborado en: Novartis Pharma Stein AG - Stein, Suiza.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

www.novartis.com.ar

Este Medicamento es Libre de Gluten.



CDS: 07-Dic-2016

Tracking Number: 2016-PSB/GLC-0850-s


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ORIGINAL

4 2 2 6



**ZYKADIA®
CERITINIB**

Cápsulas duras
Venta bajo receta archivada

Industria Suiza

Lea detenidamente el prospecto completo antes de comenzar a tomar este medicamento.
Conserve este prospecto. Posiblemente necesite volver a leerlo.
Si tiene más preguntas, consulte a su médico, farmacéutico o proveedor de atención médica.
Se ha recetado este medicamento solamente para usted. No lo utilice para otras enfermedades ni tampoco debe dárselo a otras personas. Puede causarles daño, aun cuando sus síntomas sean los mismos que los suyos.
Si alguno de los efectos secundarios lo afecta gravemente o si observa cualquier efecto secundario que no se menciona en este prospecto, hable con su médico, farmacéutico o proveedor de atención médica.

Fórmula

Cada cápsula dura de 150 mg de Zykadia® contiene:

Ceritinib.....150 mg

Excipientes:

Celulosa microcristalina 150 mg, Celulosa hidroxipropílica de baja sustitución 35,63 mg, Glicolato de almidón sódico 30 mg, Estearato de Magnesio 5,62 mg, Dióxido de silicio coloidal 3,75 mg.

En este prospecto

- ✓ ¿Qué es Zykadia® y para qué se usa?
- ✓ ¿Qué necesita saber antes y durante el tratamiento con Zykadia®?
- ✓ ¿Cómo tomar Zykadia®?
- ✓ Posibles efectos adversos
- ✓ ¿Cómo conservar Zykadia®?
- ✓ Presentaciones

✓ ¿Qué es Zykadia® y para qué se usa?

Zykadia® es un medicamento recetado que se usa para tratar a personas afectadas de cáncer de pulmón de células no pequeñas (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) que ha avanzado o que se ha diseminado a otras partes del cuerpo (metastásico) y que es la consecuencia de un defecto en un gen denominado quinasa del linfoma anaplásico (*anaplastic lymphoma kinase*, ALK) las cuales hayan tomado crizotinib pero su NSCLC empeoró o no toleraron la toma de crizotinib.

Se desconoce si Zykadia® es seguro y efectivo en niños.

¿Cómo actúa Zykadia®?

Zykadia® pertenece a un grupo de medicamentos antitumorales que detienen la generación de nuevas células cancerosas si el cáncer es la consecuencia de un defecto en un gen denominado ALK (es decir, si es "positivo para la ALK"). Zykadia® ralentiza el crecimiento y la diseminación del NSCLC que es positivo para ALK.

4226



Si tiene preguntas acerca de cómo actúa Zykadia® o por qué se le ha recetado este medicamento, consulte a su médico o farmacéutico.

✓ **¿Qué necesita saber antes y durante el tratamiento con Zykadia®?**

Siga estrictamente todas las indicaciones del médico. Podrían ser distintas a la información general contenida en este prospecto.

Tenga especial cuidado con Zykadia®

Si alguna de estas circunstancias se aplica a usted, informe a su médico o farmacéutico antes de tomar Zykadia®

- Si Usted tiene problemas hepáticos
- Si Usted tiene diabetes (nivel elevado de azúcar en sangre)
- Si Usted tiene problemas cardíacos, incluida una afección llamada síndrome de QT prolongado
- Si Usted tiene problemas en sus pulmones o para respirar
- Si Usted tiene o tuvo problemas en su páncreas
- Si Usted está tomando actualmente esteroides
- Si Usted está embarazada, piensa que puede estarlo o planear estarlo.
- Si Usted está en periodo de lactancia o planea amamantar.

Informe de inmediato al médico o farmacéutico si experimenta alguno de los siguientes síntomas durante el tratamiento con Zykadia®:

- Si experimenta cansancio, comezón, piel amarillenta o coloración amarilla de la parte blanca de los ojos, náuseas o vómitos, disminución del apetito, dolor en la parte derecha del estómago, orina marrón o de color oscuro, o sangrados o moretones que se producen con mayor facilidad que lo normal, ya que podrían ser signos de problemas del hígado.
- Si experimenta síntomas nuevos o que se agravan, como tos con o sin moco, fiebre, dolor de pecho, dificultad para respirar o falta de aire, que podrían ser signos de problemas de los pulmones.
- Si experimenta dolor o molestias en el pecho, cambios en la frecuencia de los latidos (rápidos o lentos), aturdimiento, mareos, desmayo, coloración azul de los labios, falta de aire o hinchazón de las extremidades inferiores (edema) o de la piel, ya que podrían ser signos de problemas del corazón.
- Si experimenta diarrea, náuseas o vómitos intensos, ya que podrían ser signos de problemas gastrointestinales.
- Si experimenta sed excesiva o aumento en la frecuencia de la orina, ya que podrían ser signos de nivel alto de azúcar en la sangre.

Es posible que el médico tenga que ajustar o interrumpir temporal o definitivamente su tratamiento con Zykadia®.

Uso en niños y adolescentes (menores de 18 años de edad)

Zykadia® no debe usarse en niños o adolescentes menores de 18 años de edad.

Controles durante su tratamiento con Zykadia®

El médico debe realizarle análisis de sangre antes de que inicie el tratamiento con Zykadia® para verificar su hígado y páncreas y para verificar los niveles de azúcar en su cuerpo. Su doctor deber hacer análisis sanguíneos cada mes de allí en adelante para evaluar el estado de su hígado mientras toma Zykadia®. El médico también debe llevar a

cabo análisis de sangre para verificar su páncreas y el nivel de azúcar en la sangre en intervalos regulares mientras está tomando Zykadia®.

Tomar otros medicamentos (interacción con otros productos medicinales, incluidas vacunas)

Antes de tomar Zykadia® informe a su médico o farmacéutico si está tomando o tomó recientemente cualquier otro medicamento —incluidos los medicamentos obtenidos sin receta, como vitaminas o suplementos a base de hierbas—, ya que podría interactuar con Zykadia®. Es muy importante que mencione si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos:

- Medicamentos que se usan para tratar el sida/VIH, como ritonavir o saquinavir
- Medicamentos que se usan para tratar infecciones. Estos incluyen medicamentos con los que se tratan micosis, tales como antifúngicos; p. ej., ketoconazol, itraconazol, voriconazol o posaconazol, o medicamentos con los que se tratan ciertos tipos de infecciones bacterianas, tales como antibióticos; p. ej., telitromicina
- Medicamentos que se usan para tratar la depresión, como nefazodona, o la psicosis, como pimozida
- La hierba de San Juan, producto a base de hierbas que se usa para tratar la depresión y otras afecciones, también denominada *Hypericum perforatum*
- Medicamentos que detienen las convulsiones o crisis epilépticas (antiepilépticos, como fenitoína, carbamazepina o fenobarbital)
- Medicamentos que se usan para tratar la tuberculosis, como rifampicina o rifabutina
- Medicamentos que se usan para tratar los latidos cardíacos irregulares, como quinidina
- Medicamentos que se usan para aumentar la motilidad del tubo gastrointestinal alto, como cisaprida
- Midazolam, un medicamento que se usa para tratar las convulsiones agudas o como sedante antes o durante la cirugía o los procedimientos médicos
- Warfarina, un anticoagulante que se usa para prevenir los coágulos de sangre
- Diclofenaco, un medicamento que se usa para tratar la inflamación y el dolor articulares
- Astemizol, un medicamento antihistamínico usado para prevenir alergias.
- Ciclosporina, tacrolimus y sirolimus, medicamentos usados en el trasplante de órganos para prevenir el rechazo del órgano trasplantado.
- Ergotamina, medicamento usado para tratar la migraña.
- Alfentanilo y fentanilo, medicamentos usados para tratar el dolor intenso

Pregunte a su médico o farmacéutica en caso de que no esté seguro de si su medicamento es uno de los medicamentos indicados anteriormente.

Estos medicamentos deben usarse con cuidado o es posible que deban evitarse durante su tratamiento con Zykadia®. Si toma alguno de ellos, su médico podría recetarle un medicamento alternativo para usted.

También debe informar a su médico si ya está tomando Zykadia® y se le receta un nuevo medicamento que previamente no tomó durante el tratamiento con Zykadia®.

Mujeres que pueden quedar embarazadas (mujeres en edad de concebir)

Debe usar un método anticonceptivo muy eficaz durante el tratamiento con Zykadia® y por 3 meses después de interrumpir Zykadia®. Hable con el médico acerca de los métodos anticonceptivos que serían adecuados en su caso.

4 2 2 6



Embarazo y lactancia

Mujeres embarazadas

No se recomienda Zykadia® durante el embarazo, a menos que el posible beneficio supere el posible riesgo para el feto. Si queda embarazada, piensa que podría estar embarazada o planea quedar embarazada, consulte al médico. El médico analizará con usted los posibles riesgos de tomar Zykadia® durante el embarazo.

Madres en período de lactancia

No se recomienda el uso de Zykadia® durante la lactancia. Usted y su médico decidirán conjuntamente si usted debe amamantar o tomar Zykadia®. No debe hacer ambas cosas

Administración de Zykadia® en relación con la comida y bebida

Tome Zykadia® con el estómago vacío. No se deben ingerir alimentos durante al menos dos horas antes de la administración de la dosis de Zykadia® y durante una hora después de la administración de la dosis de Zykadia®.

No debe comer pomelo ni beber jugo de toronja durante su tratamiento con Zykadia®. Puede hacer que la cantidad de Zykadia® presente en su sangre aumente hasta alcanzar un nivel perjudicial.

✓ ¿Cómo tomar Zykadia®?

- Tome Zykadia® exactamente como le indica su médico. No cambie su dosis ni interrumpa la toma salvo por indicación de su médico.
- Tome Zykadia® 1 vez al día.
- Tome Zykadia® con el estómago vacío, no coma durante 2 horas antes y no coma durante 2 horas después de tomar Zykadia®.
- Si omite una dosis de Zykadia®, tómela apenas lo recuerde. Si su dosis siguiente debe tomarse dentro de las 12 horas, entonces no tome la dosis omitida. Sólo tome la dosis siguiente en su horario habitual.
- Si experimenta vómitos después de tragar las cápsulas de Zykadia®, no tome más cápsulas hasta la siguiente dosis programada.

Siempre tome Zykadia® exactamente como se lo haya indicado el médico. El médico le dirá exactamente cuántas cápsulas de Zykadia® debe tomar. No cambie la dosis sin hablar primero con el médico.

¿Durante cuánto tiempo tomar Zykadia®?

- Continúe tomando Zykadia® todo el tiempo que su médico le indique.
- Este es un tratamiento a largo plazo, posiblemente con una duración de meses. Su médico controlará su afección para verificar si el tratamiento está teniendo el efecto deseado.

Si tiene preguntas sobre cuánto tiempo debe tomar Zykadia®, consulte con su médico o farmacéutico.

Si toma más Zykadia® de lo debido

Si accidentalmente toma demasiadas cápsulas o si alguien más accidentalmente toma su medicamento, comuníquese de inmediato con un médico u hospital para pedir consejo. Muéstrelas el frasco/envase de Zykadia®. Es posible que se requiera tratamiento médico.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:



4220

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Si olvida tomar Zykadia®

Si se olvida de tomar Zykadia®, no tome la dosis omitida; simplemente tome la dosis siguiente en el horario habitual. No tome una dosis doble de Zykadia® para compensar la dosis que omitió.

Si tiene alguna otra pregunta con respecto al uso de este medicamento, consulte al médico o farmacéutico.

✓ Posibles efectos adversos

Como sucede con todos los medicamentos, los pacientes tratados con Zykadia® podrían experimentar efectos secundarios, aunque no ocurren en todos los pacientes.

DEJE DE tomar Zykadia® y busque inmediatamente atención médica si experimenta cualquiera de los siguientes síntomas, que pueden ser signos de una reacción alérgica:

- dificultad para respirar o tragar
- hinchazón de la cara, los labios, la lengua o la garganta
- comezón intensa en la piel, con una erupción rojiza o protuberancias elevadas

Algunos efectos secundarios podrían ser graves

Si experimenta alguno de estos efectos secundarios, **informe de inmediato al médico o farmacéutico.**

- latidos cardíacos irregulares o lentos, cambio en la actividad eléctrica del corazón (prolongación del intervalo QT, bradicardia)
- dolor en el pecho (pericarditis)
- tos, dificultad para respirar o dolor al respirar, sibilancias, dolor en el pecho al inhalar y fiebre (neumonitis, neumopatía intersticial)
- piel y ojos de coloración amarilla, náuseas, pérdida del apetito, orina de color oscuro (posibles signos de trastornos del hígado)
- dolor severo de la boca superior del estómago resultando de inflamación del páncreas (pancreatitis)

Otros posibles efectos secundarios

Entre otros efectos secundarios, se incluyen los que se mencionan a continuación. Informe al médico, farmacéutico o proveedor de atención médica si estos efectos secundarios se agravan.

Efectos secundarios muy frecuentes: (Estos efectos secundarios podrían afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- diarrea
- náuseas
- vómitos
- dolor abdominal
- cansancio (fatiga)
- resultado anómalo en análisis sanguíneos del hígado (nivel alto de una enzima llamada alanina-aminotransferasa [ALAT] o aspartato-aminotransferasa [ASAT] y/o gamma glutamiltransferasa y/o fosfatasa alcalina en sangre, niveles altos de bilirrubina, que proporciona información acerca del estado del hígado)
- disminución del apetito

4228



- Pérdida de peso
- estreñimiento
- ardor de estómago (posible signo de un trastorno del esófago)
- resultado anómalo de análisis sanguíneos de los riñones (nivel alto de creatinina en la sangre)
- erupción cutánea
- signos de nivel bajo de glóbulos rojos, lo cual se llama anemia.

Efectos secundarios frecuentes: (Estos efectos secundarios pueden afectar a 1 de cada 10 personas)

- problemas con la visión
- resultados anómalos de análisis sanguíneos (nivel alto en la sangre de enzimas pancreáticas llamadas lipasa y amilasa)
- sed excesiva, flujo de orina alto, aumento del apetito con disminución de peso (hiperglucemia, o nivel alto de glucosa en la sangre)
- nivel bajo de fosfato en la sangre (hipofosfatemia)
- disminución significativa del flujo de orina, signos de problemas de los riñones, como insuficiencia o deficiencia de los riñones.

Si nota cualquier otro efecto secundario que no se mencione en este prospecto, informe al médico o farmacéutico.

✓ ¿Cómo conservar Zykadia®?
Conservar a menos de 25°C.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.

✓ Presentaciones
Envases conteniendo 70 y 150 cápsulas duras.

Ante cualquier inconveniente con el producto
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>
o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 57.634
®Marca Registrada

Elaborado en: Novartis Pharma Stein AG - Stein, Suiza.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Dr. Lucio Jeronic - Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111
www.novartis.com.ar

Este Medicamento es Libre de Gluten.


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 115
Apt. 115



4226

BPL: 07-Dic-2016

Tracking Number: 2016-PSB/GLC-0850-s

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado