

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional 2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-3167-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES Martes 9 de Abril de 2019

Referencia: EX-2018-46897183-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2018-46897183-APN-DGA#ANMAT 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 / 150 mg; aprobada por Certificado Nº 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 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 Nº 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ZYKADIA / CERITINIB, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS / 150 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-10189348-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-10189464-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.634, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3°. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2018-46897183-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.04.09 16:59:03 ART
Location: Ciudad Autionoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO

Novartis

ZYKADIA® CERITINIB

ORIGINAL

Cápsulas duras Venta bajo receta archivada

Industria Suiza

FÓRMULA

Cada cápsula dura de 150 mg de ZYKADIA® contiene:

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, con tumores positivos para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Farmacología clínica

Mecanismo de acción (MA)

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, ceritinib es más activo contra ALK. 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.

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. 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 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 enzimatica de la actividad de

Fairnite 2009 100 189 278 APPNED RIM ANNMAT
Dir. de Asuntos Regulationos
Codirector Férnico M.N. 11521
Appendado

Pagina31dde939

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 enzimas, ceritinib inhibió sólo a otras 2 quinasas 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

Los niveles plasmáticos máximos (C_{max}) de ceritinib se logran aproximadamente 4 a 6 horas después de la administración oral única en pacientes. Se estimó que la absorción oral era ≥25% sobre la base de los porcentajes de metabolitos en las heces. No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta de ceritinib.

La dosificación oral diaria de ceritinib da como resultado un estado estable en aproximadamente 15 días y luego permanece estable, con una razón de acumulación media geométrica de 6,2 después de 3 semanas de dosificación diaria.

Tras la administración oral única de ceritinib en pacientes, la exposición plasmática a ceritinib, representada por C_{max} y ABC hasta última medición, aumentó proporcionalmente a la dosis en el intervalo de dosis de 50 a 750 mg. En contraste con los datos de una sola dosis, la concentración previa a la dosis (C_{min}) después de la dosis diaria repetida pareció aumentar de una manera más que proporcional a la dosis.

Efecto de los alimentos

La exposición sistémica a ceritinib aumento cuando se administró con alimentos. Los valores de ABC_{inf} de ceritinib fueron aproximadamente 58% y 73% más altos (C_{max} aproximadamente 43% y 41% más altos) cuando se administró en sujetos sanos una dosis única de 500mg (cápsula) con una comida baja en grasas (que contiene aproximadamente 330 calorías y 9 gramos de grasa) y una comida alta en grasas (que contiene 1000 calorías y 58 gramos de grasa), respectivamente, en comparación con el estado de ayuno.

En un estudio de optimización de la dosis A2112 (ASCEND-8) en pacientes, se comparó Zykadia® 450 mg o 600 mg diarios con alimentos (aproximadamente 100 a 500 calorías y 1,5 a 15 gramos de grasa) a 750 mg diarios en ayunas, la exposición sistémica observada en estado estacionario para el grupo con 450 mg con alimentos (N = 36) fue similar al grupo con 750 mg de ayuno (N = 31), con sólo un pequeño aumento del ABC (IC del 90%) en un 4% (-13%, 24%) y C_{max} (IC del 90%) en un 3% (-14%, 22%). Por el contrario, el ABC (IC del 90%) y C_{max} (IC del 90%) para el grupo de 600 mg con alimento (N = 30) aumentó un 24% (3%, 49%) y 25% (4%, 49%), respectivamente, en comparación con el grupo con 750 mg en ayunas. La dosis máxima recomendada de Zykadia® es de 450 mg por vía oral una vez al día con alimentos (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Distribución

Ceritinib se une en un 97% a las proteínas plasmáticas humanas in vitro, independientemente de la concentración del fármaco, de de 50 ng / ml hasta 10.000 ng / ml. El volumen de distribución aparente (Vd/F) es de 4230 L después de una sola dosis de

750 mg de Zykadia. 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.

Los estudios in vitro sugieren que ceritinib es un sustrato para la glicoproteína P (P-gp), pero no para la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) ni para la proteína de resistencia múltiple 2 (MRP2). Se determinó que la permeabilidad pasiva aparente in vitro de ceritinib era baja. En ratas, ceritinib cruza la barrera hematoencefálica intacta con una relación de exposición de cerebro a sangre (ABCinf) de aproximadamente 15%. No hay datos relacionados con la relación de exposición de cerebro/sangre en humanos.

Eliminación

Después de una sola dosis de ceritinib en ayunas, la media geométrica de la vida media terminal aparente en plasma (t1/2) del ceritinib varió de 31 a 41 horas en pacientes con un rango de dosis de 400 a 750 mg. 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).

La ruta principal de excreción de ceritinib y sus metabolitos está en las heces. La recuperación en las heces representa el 91% de la dosis oral administrada (con una media del 68% de una dosis oral como compuesto parental inalterado). Solo el 1,3% de la dosis oral administrada se recupera en la orina.

Biotransformación/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 marcado radiactivamente, el principal componente circulante (82%) en plasma humano fue ceritinib como compuesto madre. Se encontró que un total de 11 metabolitos circulaban en plasma a niveles bajos con una contribución promedio al ABC de radiactividad ≤2.3% para cada metabolito. Las principales vías de biotransformación identificadas en sujetos sanos incluyen monooxigenación, O-desalquilación y N-formilación. Las vías secundarias de biotransformación que involucran los productos de biotransformación primaria incluyen glucuronidación y deshidrogenación. También se observó la adición de un grupo tiol a ceritinib O-desalquilado.

Poblaciones específicas

Efectos de la edad, sexo y raza

Los análisis farmacocinéticos de la población mostraron que la edad, el género y la raza no tenían una influencia clínicamente significativa en la exposición al ceritinib.

Insuficiencia hepática

El efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de una dosis única de ceritinib (750 mg en ayunas) fue evaluada en sujetos con insuficiencia hepática leve (Clase A de Child-Pugh; N=8), moderada (Clase B de Child-Pugh; N=7), o severa (Clase C de Child-Pugh; N=7) y en 8 sujetos sanos con función hepática normal. La media geométrica de la exposición sistemática (ABC_{inf}) a ceritinib mostró un aumento del 18% y del 2% en los sujetos con insuficiencia hepática leve y moderada, respectivamente, en comparación con los sujetos con función hepática normal. No es necesario realizar un ajuste de dosis en

pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

La media geométrica de la exposición sistémica (ABC_{inf}) a ceritinib mostró un incremento del 66% en sujetos con insuficiencia hepática severa en comparación con los sujetos con función hepática normal. Para pacientes con insuficiencia hepática severa, reduzca la dosis de Zykadia en aproximadamente un tercio, redondeado al múltiplo más cercano de la dosis de 150 mg (ver "PRECAUCIONES").

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(ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN"). En el estudio clínico no se incluyeron pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr inferior a 30 mL/min).

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 en 925 pacientes tratados con 750 mg de Zykadia una vez al día en ayunas. Un estudio categóricode valores atípicos de ECG demostró un 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 750 mg de ceritinib en ayunas. Un análisis farmacocinético/farmacodinámico indicó una prolongación del intervalo QTc dependiente de la concentración (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

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

IF-2010-0 100891248 AAPPN ID HRW#AYWWATT Farm Sergic Immizued

Oir, de Asuntos Regulatorie
Codirecter Tecraco M.I.a. (1988)

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 una vez 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 neurológicamente estable (sintomática o no) de micro. Las características básicas de la enfermedad estaban bien equilibradas entre los dos grupos de tratamiento.

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 sobre la quimioterapia fue consistente y robusta mediante la evaluación del investigador y se dio entre varios subgrupos, incluyendo la edad, el sexo, la raza, la clase de fumador, el estado de rendimiento de ECQG y la carga de la enfermedad

(ver Figura 2).

IIF-22019-4160891348-XYPN IDERWI#XYYWXIT Oir de Asunta Pelunitorio Codinactor fective: VIN 1157

Página 75 dle 939

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 y Forest Plot para SLP por subgrupo se muestran en la Figura 1, Figura 2 y Figura 3.

Novartis Argentino a A

Farm Sergio ministra

H-22019-(1.018905218-APPN-IDEERW4#AYNWIAATT

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	435 / 35 / 35 / 35 / 35 / 35 / 35 / 35 /	
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	·	0.42, 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)	
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	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	(0.50,1.08)
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; NE = no estimable; 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.

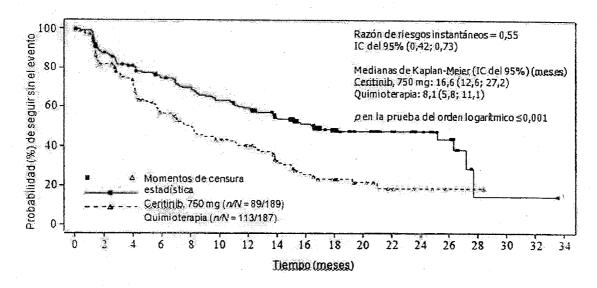
Novartis Argentina Sk Fami Sergic Orbital

Farm Sergic naboral WHANWATT

Governor February DERWIHANWATT

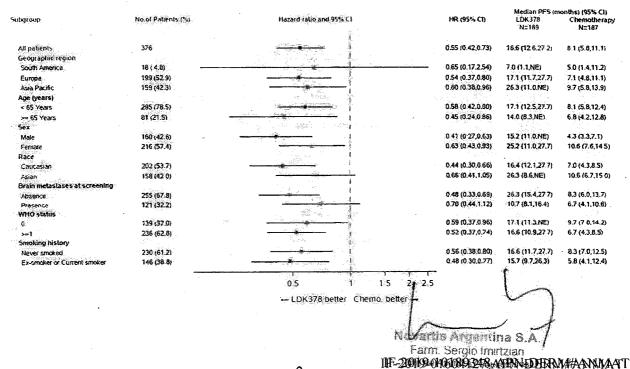
-7-

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



						N	.° de p	acier	ites q	ue sig	juen i	en rie	sgo					
Tiempo (meses)	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	4	-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) – Forest Plot para la supervivencia libre de progresión según la evaluación BIRC por subgrupo (FAS)



- 8 -

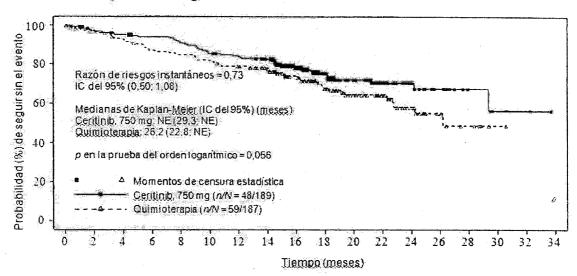
Codirector Técnico M.N. 11521 Apoderado

Excepto en el caso del subgrupo "estado de la OMS" (WHO Status) y la "metástasis cerebral en el cribado" (Brain metastases at screening), el modelo de regresión de Cox se estratificó por presencia o ausencia de metástasis cerebral, quimioterapia adyuvante previa y estado de la OMS.

Para el subgrupo "estado de la OMS", el modelo de regresión de Cox fue estratificado por la presencia o ausencia de metástasis cerebral, quimioterapia adyuvante previa.

Para el subgrupo "metástasis cerebral en el cribado", el modelo de regresión de Cox fue estratificado por el "estado de la OMS" y la presencia o ausencia de quimioterapia adyuvante previa.

ASCEND-4 (Estudio A2301) - Grafico de Kaplan-Meier sobre la Figura 3 supervivencia global



						Ť	√.º de	pacie	entes	que si	guen	en rie	sgo					
Tiempo (meses)	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	148	141	134	124	97	69	49	35	19	10	5	1	0	D

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.

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. IF-2019-1108912T8-APN-DIERWHANWWAT

Dir. de Asunios Regulatorios Contractor Fection in N.A. 51,521 Administrações

En el estudio A2301, se evaluaron 44 de 121 pacientes con metástasis cerebrales activas y 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). Una metástasis cerebral activa se define como una metástasis cerebral no tratada, una nueva metástasis cerebral o una metástasis cerebral existente con progresión documentada tras el final de la radioterapia cerebral. Estos 44 pacientes fueron evaluados 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

	В	IRC	Inves	tigador	
and the second s	Ceritinib	Quimioterapia	Ceritinib	Quimioterapia	
Con metástasis cerebral	N=59	N=62	N=59	N=62	
Supervivencia libre de prog	gresión				
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 pros	gresión				
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 con 750 mg una vez al día en ayunas.

Las características básales 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 sobre la quimioterapia es que 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 (ver Figura 5).

El beneficio se apoyó en el análisis de ORR y DCR(tasa de control de la enfermedad) 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 y *Forest Plot* para SLP por subgrupo se muestran en la Figura 4, Figura 5 y Figura 6, respectivamente.

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

	Ceritinib (N=115)	Quimioterapia (N=116)
Supervivencia libre de progresión	(19-11.5)	(11=110)
(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	
P valor	<0.00	,
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 (0.6)	7,1.49)
P valor	0.49	6
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	31.5% (16.7%,	45.7% (6.9%,
los 9 meses ^D (IC del 95%)	47.3%)	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

Novartis Argentina S.A. Farm Sergio Imirtzian Dir. de Asumos Requatorios Codirector Tecnico M N 11521

Godfrector Technico IVI N 11521

IIF-220199-0106(89)3248-ANEW IDERWIFFAN INVIANT

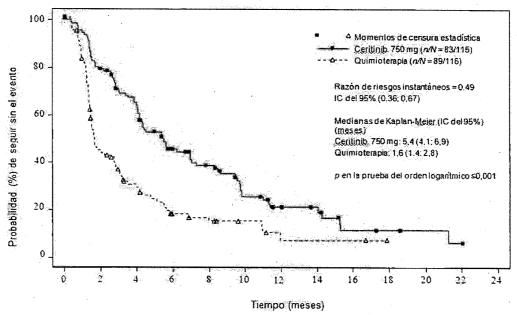
A Basado en el análisis estratificado de riesgo proporcional de Cox.

^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 4 ASCEND-5 (Estudio A2303)- Gráfico de Kaplan-Meier sobre la supervivencia sin progresión evaluado por BIRC



		40.000			N.º	de pacie	ntes qu	e siguen	en riesç	0.			
Tiempo (meses)	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 5 ASCEND-5 (Estudio A2303) – Forest Plot para la supervivencia libre de progresión según la evaluación BIRC por subgrupo (FAS)

				Aedian PFS (9	5% CI), months
Subgroup	No. of Patients (%)		HR 95% CI	Ceritinib N = 115	Chemotherapy N = 116
All patients	231	-8-	0.49 (0.36, 0.87)	5-4 (4-3, 6-9)	1-5 (1-4, 2-8)
Age (years)					
<85 years	178 (77-1)		0.53 (0.37, 0.77)	5-8 (4-3, 8-3)	1-6 (1-4, 3-0)
≥65 years	53 (22-9)		0-28 (0-12, 0-58)	3-9 (1-4, 6-2)	1-4 (1-2, 7-8)
Sax	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	Totalisasia e			
Male	102 (44-2)		0-43 (0-25, 0-71)	5-4 (3-9, 8-6)	1-4 (1-2, 2-1)
Female	128 (55 8)		0-51 (0-34, 0-78)	5-4 (4-1, 8-3)	1-8 (1-5, 3-2)
Race	227 3777				
Caucasian	149 (64-5)		0.49 (0.33, 0.74)	4-4 (3.5, 5-9)	1:5 (1:4; 2:6)
Asian	68 (29·4)		0-46 (0-26, 6-82)	6-9 (4-3, 6-7)	1.6 (1.4, 3.1)
Brain metastases at screening					
Absence	97 (42-0)		0-41 (0-24, 0-69)	8-3 (4-1, 14-0)	2.8 (1.4, 4.1)
Presence	134 (58 0)		0.54 (0.35, 0.80)	4-4 (3-4, 6-2)	1-5 (1-3, 1-8)
WHO status					
O descri	107 (48-3)		0-38 (0-24, 0-60)	6:9 (4-1, 9-4)	1-7 (1:4, 2-9)
et [*] j	124 (53-7)		0-63 (0-41, 0-97)	4-2 (2-7, 5-7)	1.6 (1.4, 2.8)
Disease burden per BIRC assessment					
baseline SDD for target lesions < median SOD for target lesions	113 (48-9)		0-37 (0-22, 0-61)	7-3 (5-4, 9-8)	1-7 (1-4, 3-0)
baseline SOD for target lesions >= median SOD for target lesion	s 117 (50·6)		0-53 (0-34, 0-84)	4-1 (2-8, 5-6)	1.5 (1.3, 2.2)
Smoking history					
Never smoked	132 (67-1)	** =	0-41 (0-27, 0-63)	5 6 (4-1, 8-3)	1-6 (1-4, 3-2)
Ex-smoker or Current smoker	95 (41-1)		0-68 (0-40, 1-14)	4-4 (1-9.9-7)	1.7 (1.3, 2.8)
Previous response to crizotinib	478.0 year 1			1000	
CRPR	98 (41.6)		0·41 (0·25, 0·6a)	6-2 (4-3, 8-5)	1-5 (1-3, 3-0)
Not CR/PR	135 (58-4)		0.54 (0.35, 0.81)	4-2 (3-8, 6-9)	1-6 (1-4, 2-8)

BIRC=blanded independent review committee, CI=confidence interval, RECIST=Response Evaluation Chierra in Solid Tumours, WHO=World Health Organization, CR=complete response, PR=partial response, SOD=sum of distinctors.

IF-2019-0008-9848-APN-DERM#ANMAT

Oir, de Asúntos Regulatorios Cedirector Técnino Mun. 11621 Apodei 333

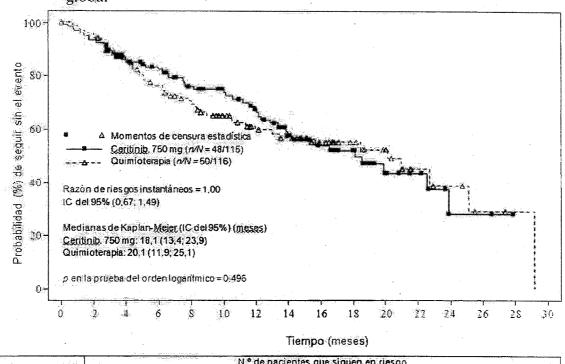
Excepto en el caso del subgrupo "estado de la OMS" (WHO Status) y la "metástasis cerebral en el cribado" (Brain metastases at screening), el cociente de riesgo se basa en el modelo de regresión de Cox estratificado por la presencia o ausencia de metástasis cerebral y el "estado de la OMS" según el IRT en la asignación al azar.

El subgrupo de "metástasis cerebral en el cribado" es de acuerdo con los datos del CRF al inicio del estudio. Para el subgrupo "metástasis cerebral en el cribado", el modelo de regresión de Cox fue estratificado por el estado de la OMS según la aleatorización (IRT).

Para el subgrupo "estado de la OMS", el modelo de regresión de Cox fue estratificado por la presencia o ausencia de metástasis cerebral según la asignación al azar (IRT).

El subgrupo de ex fumadores o fumadores actuales (Ex-smoker or Current smoker) incluye cinco pacientes que eran fumadores actuales.

Figura 6 ASCEND-5 (Estudio A2303) – Grafico Kaplan-Meier sobre la supervivencia global



		in a second processing		N.º de	pacier	ntes q	ue sigu	en en	ri esg o		
Tiempo (meses)	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
Quimiotempla	116	109 91	78 55	53	43	39	29	22	17 7 5	2 1	٥
The state of the s			11.20.0038030								

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 driterio de valoración compuesto LCSS (dolor, tos, falta de aliento) fue de 18 meses (IC de 95%: 13,4, NE) en el grupo de ceritinib, en contraste 4,4 meses (IC del 95%: 1,6, 8,6) en el erupo de quintoterapia. El -ALPIN-IDERIMIHAINIMIATI

- 14 -

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 postinicio 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

	BI	RC	Invest	igador
	Ceritinib	Quimioterapia	Ceritinib	Quimioterapia
Con metástasis cerebral	N=65	N=69	N=65	N=69
Supervivencia sin progresi	ón			
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 progresi	ón			
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 optimización de la dosis A2112 (ASCEND-8)

La eficacia de 450 mg de Zykadia® con alimentos, fue evaluada en el estudio abierto multicéntrico de optimización de dosis A2112 (ASCEND-8). Un total de 81 pacientes no tratados previamente con NSCLC ALK positivos localmente avanzando metastásicos, fueron aleatorizados para recibir 450 mg de Zykadia® una vez al día con alimentos (N = 41) o 750 mg de Zykadia® una vez al día en ayunas (N = 40). Los pacientes ALK positivo fueron identificados por VENTANA IHC. Un objetivo secundario de eficacia clave fue la tasa de respuesta global (TRG) según RECIST 1.1 evaluada por BIRC (Blinded Independent Review Committee).

Las características de la población de los dos grupos fueron: edad media de 53 años, edad menor a 65 años (79%), mujeres (57%), caucásicos (54%), asiáticos (33%), no fumadores o ex fumadores (95%), OMS PS 0 o 1 (93%), histología de adenocarcinoma (94%) y metástasis en el cerebro (33%).

Los resultados de eficacia de ASCEND-8 se resumen en la Tabla 5 a continuación:

IIF ZOI19-0 DOBODZT8-APPN-DOERWI#ANWIATT

Tabla 5

ASCEND-8 (Estudio A2112) – Resultados de eficacia en pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico con o sin tratamiento previo, ALK positivo

Parámetro de Eficacia	Zykadia® 450 mg con alimentos (N=41)	Zykadia® 750 mg en ayunas (N=40)
Tasa de respuesta global (ORR:	32 (78.0)	28 (70.0)
CR+PR), n (%) (95% IC) ^a	(62.4, 89.4)	(53.5, 83.4)

BIRC: Blinded Independent Review Committee; IC: intervalo de confianza.

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) según el investigador para los pacientes tratados con la dosis de 750 mg de Zykadia® en ayunas, 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 una dosis de 750 mg en ayunas. 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. Doscientos 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[®] en ayunas; 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 en ayunas, 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%

CR, PR confirmado por evaluaciones repetidas realizadas no menos de 4 semanas después de que se cumplieron por primera vez los criterios de respuesta.

Tasa de respuesta global determinada en base a la evaluación BIRC por RECIST 1.1

[&]quot;Intervalo de confianza binomial exacto del 95%

de los pacientes eran caucásicos; 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 ayunas, 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 A2201 participaron 140 pacientes que habían recibido entre 1 y 3 líneas de quimioterapia citotóxica y a continuación tratamiento con crizotinib, y luego progresaron con crizotinib.

En el estudio A2203, 124 pacientes recibieron la dosis de 750 mg en ayunas. 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%, caucásicos; 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 en ayunas. 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, con una media de seguimiento de 11,1 meses, de los 246 pacientes con NSCLC positivo para la ALK del grupo de tratamiento con 750 mg de dosis (que no recibieron nunca inhibidor de ALK) o con tratamiento previo de inhibidor de ALK), 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). En el Estudio A2203, la mediana de SG fue de 51,3 meses (IC 95%: 42,7; 55,3) en el análisis final (fecha de corte de datos: 22-enero-2018) y se censuró una alta proporción de pacientes (68 pacientes; 54,8%). La tasa de SG fue del 67,3% (IC 95%: 58,1; 75,0) a los 30 meses.

En la Tabla 5 se resumen los principales datos de eficacia de los tres estudios para los pacientes con NSCLC positivo para ALK que no recibieron nunca inhibidor de ALK y en la Tabla 6 para pacientes con NSCLC positivo para ALK con tratamiento previo con inhibidor de ALK. Los pacientes respondieron a Zykadia independientemente de si

IE-2019-0 0489048-APPNIDERNAHANNAAT

recibieron un inhibidor previo de ALK o no, como se muestra en las Tablas 6 y 7. Con un seguimiento más largo (duración media>dos años) los pacientes continuaron demostrando una respuesta clínica a Zykadia.

Tabla 6 Resumen de los datos de eficacia en pacientes con NSCLC positivo para ALK que no recibieron nunca inhibidor de ALK según la evaluación de los investigadores

	Estudio 750 mg de	X2101 e ceritinib	Estudio 750 mg de	A2203 e ceritinib		
	N=	83	N=124			
Duración del seguimiento						
Mediana (meses) (min – max)	12.5* (0.4 – 22.2)	39.8** (33.1 – 52.5)	9.3** (5.6 – 17.2)	25.9** (22.2 – 33.8		
Tasa de respuesta global (CR + PR), n (%)	60 (72.3)	61 (73.5)	79 (63.7)	84 (67.7)		
(IC del 95%)	(61.4, 81.6)	(62.7, 82.6)	(54.6, 72.2)	(58.8, 75.9)		
Duración de la respuesta***						
Mediana (meses) (IC del 95%)	17.0 (11.3, NE)	14.2 (11.3, 22.1)	9.3 (9.1, NE)	22.1 (14.8, NE)		
% Estimación de probabilidad libre de evento (IC del 95%) a los 18 meses	37.6 (9.7, 66.3)	42.8 (29.9, 55.1)	NE:	55.7 (44.2, 65.7)		
Supervivencia libre de . progresión				-		
Mediana (meses) (IC del 95%)	18.4 (11.1, NE)	15.2 (12.1, 19.5)	11.1 (9.3, NE)	16.6 (11.0, 22.1)		
% Estimación de probabilidad libre de evento (IC del 95%) a los 18 meses	50.6 (36.1, 63.5)	44.2 (32.8, 55.1)	NE	49.1 (39.7, 57.9)		
Supervivencia Global						
Mediana (meses) (IC del 95%)	NE (19.6, NE)	39.1 (32.9, NE)	NE (NE NE)	NE (NE, NE)		
% Estimación de probabilidad libre de evento (IC del 95%) a los 18 meses	79,6 (66,5,88.0)	75.2 (63.8, 83.5)	NĒ	73.4 (64.6, 80.4)		
Fecha de corte de datos	14-Abr-2014	3-May-2016	27-Jun-2014	15-Nov-201		

NE = no estimable

Estudio X2101: Respuestas evaluadas por el investigador Tasa Global de Respuesta determinada por RECIST 1.0 Estudio A2203: Respuestas evaluadas por el investigador Tasa global de respuesta determinada por RECIST 1.1

Novartis Argentine 5.4 IF-2019-010189248-ATRNEDBRAMANATT

Dir. de Asuntos inagularouos Codirector Técnico M.N. 11523 Aledentido

RC, RP confirmados por repetidas evaluaciones realizadas no menos de 4 semanas después de que se cumplieron los criterios de respuesta

^{*} Desde la fecha de inicio del tratamiento del estudio hasta la fecha de la muerte o censura

^{**} Desde la fecha de inicio del tratamiento del estudio hasta la fecha de corte

^{***} Incluye sólo pacientes con RC, RP confirmados

Resumen de los datos de eficacia en pacientes con NSCLC positivo para ALK que recibieron previamente inhibidor de ALK según la evaluación de los investigadores

The same of the same of the same of	<u></u>				
	19-7- T. L. B.P.L.		o A2203 e ceritinib		
N=	163	N=140			
			<u> </u>		
10.2* (0.1 – 24.1)	40.0** (33.1 – 52.7)	8.3** (5.6 – 14.8)	33.4** -(30.6 – 39.8)		
92 (56.4)	92 (56.4)	52 (37.1)	57 (40.7)		
(48.5, 64.2)	(48.5, 64.2)	1	(32.5, 49.3)		
			()		
8.3 (6.8, 9.7)	8.3 (6.8, 9.7)	9,2 (5.6, NE)#	10.6 (7.4, 14.7)		
6,9 (5.6, 8.7)	6.9 (5.6, 8.5)	5.7 (5.3, 7.4)	5.8 (5.4, 7.6)		
16.7 (14.8, NE)##	20.3 (15.2, 24.3)	14.0 (10.3, 14.0)	15.6 (13.6, 24.2)		
14-Abr-2014	3-May-2016	26-Feb-2014	29-Mar-2016		
	750 mg d N= 10.2* (0.1 - 24.1) 92 (56.4) (48.5, 64.2) 8.3 (6.8, 9.7) 6.9 (5.6, 8.7) 16.7 (14.8, NE)##	(0.1 – 24.1) (33.1 – 52.7) 92 (56.4) 92 (56.4) (48.5, 64.2) 8.3 8.3 (6.8, 9.7) (6.8, 9.7) 6.9 6.9 (5.6, 8.7) (5.6, 8.5) 16.7 20.3 (14.8, NE)## (15.2, 24.3)	750 mg de ceritinib N=163 N= 10.2*		

NE = no estimable

Estudio X2101: Respuestas evaluadas por el investigador Tasa Global de Respuesta determinada por RECIST 1.0 Estudio A2203: Respuestas evaluadas por el investigador Tasa Global de Respuesta determinada por RECIST 1.1 RC. RP confirmados por repetidas evaluaciones realizadas no menos de 4 semanas después de que se cumplieron los criterios de respuesta

Según la evaluación de los investigadores, la mayoría de los pacientes tratados con Zykadia® tenían una reducción de la carga lesional tumoral. En la ilustración de los gráficos de cascada, que representan la máxima disminución de la suma de los diámetros más largos del tumor en los tres estudios con un seguimiento más largo (> dos años), se observa en Figura 7, Figura 8 y Figura 9.

Novartis Argentina is a Farm Sengic margos Dir. de Asantos segundados Codirectos Técnico M. 15

^{*}Desde la fecha de inicio del tratamiento del estudio hasta la fecha de la muerte o censura

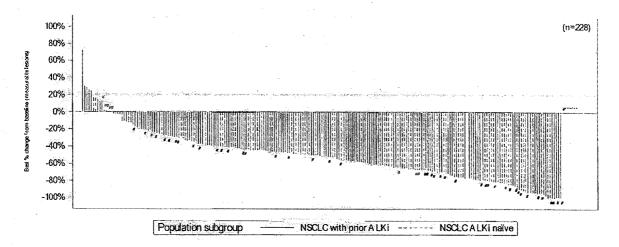
^{**} Desde la fecha de inicio del tratamiento del estudio hasta la fecha de corte

^{***} Incluye sólo pacientes con RC, RP confirmados

^{*} Tasa de SLP a los 8 meses es 51.3 (32.7, 67.1)

[&]quot;"Tasa de SG a los 18 meses es 47.5% (36.4, 57.8)

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 (pacientes que no recibieron nunca inhibidores de ALK y pacientes con tratamiento previo de inhibidor de ALK) – Fecha de corte de datos 3-May-2016.



Mejor variación porcentual desde el inicio < 0 207 (90.79%) Mejor variación porcentual desde el inicio > 0 12 (5.26%) Mejor variación porcentual desde el inicio = 0 2 (0.88%)

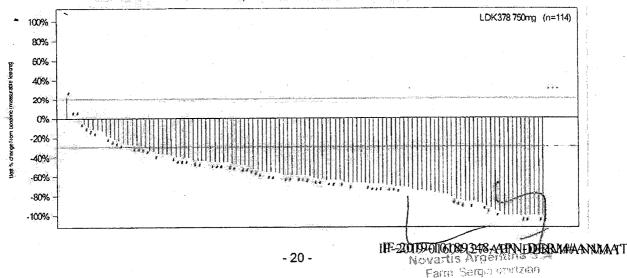
*Se dispone del dato de la variación porcentual en la lesión diana, pero la respuesta global de las lesiones lo contradice = progresión de la enfermedad (la evaluación contradictoria representa la única evaluación posterior al inicio válida) 7 (3.07%)

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.

Figura 8 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) - Fecha de corte de datos 15-Nov-2015.



Farm Sergio vantzian Dir de Asintos Resintonol Pagima220ede939 noto va ist ses

Mejor variación porcentual desde el inicio < 0 108 (94.74%)

Mejor variación porcentual desde el inicio > 0 1 (0,88%)

Mejor variación porcentual desde el inicio = 0 2 (1.75%)

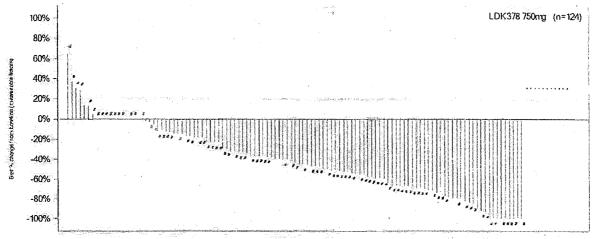
*Se dispone del dato de la variación porcentual en la lesión diana, pero la respuesta global de las lesiones lo contradice = progresión de la enfermedad (la evaluación contradictoria representa la única evaluación posterior al inicio válida) 3 (2.63%)

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.

Figura 9 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) - Fecha de corte de datos 29-Mar-2016.



Mejor variación porcentual desde el inicio < 0 94 (75.81%) Mejor variación porcentual desde el inicio > 0 7 (5.65%) Mejor variación porcentual desde el inicio = 0 12 (9.68%)

*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) 11 (8.87%)

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.

Novaitis Argenting s Farm Serdio Inura:

2019-C10:089B2T8-AIRNLIDHERIWHANNWIATT Codirector Technic Min 1152 i

En las Figuras 10, 11 y 12 se presentan las curvas de Kaplan-Meier según la evaluación del investigador de los tres estudios reseñados.

Figura 10 Curva de Kaplan-Meier de la SLP según la evaluación de los investigadores en estudio X2101 (pacientes que no recibieron nunca inhibidores de ALK y pacientes con tratamiento previo de inhibidor de ALK) – Fecha de corte de datos 3-May-2016.

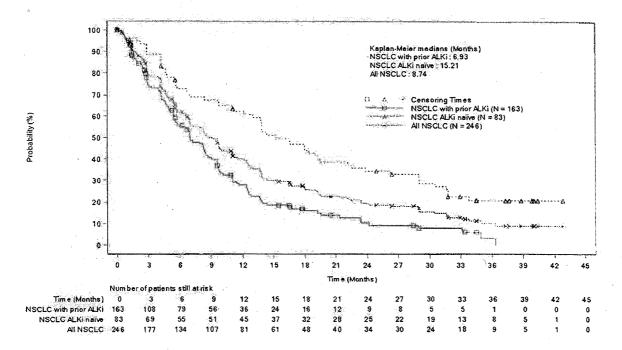


Figura 11 Curva de Kaplan-Meier de la SLP según la evaluación de los investigadores en estudio A2203 (pacientes que no recibieron nunca inhibidores de ALK) - Fecha de corte de datos 15-Nov-2015.

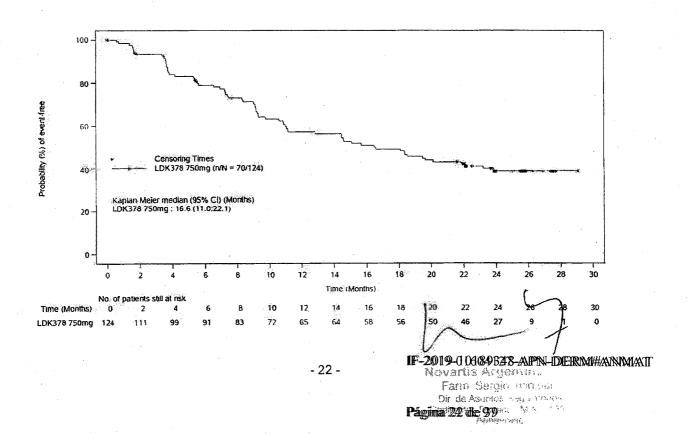
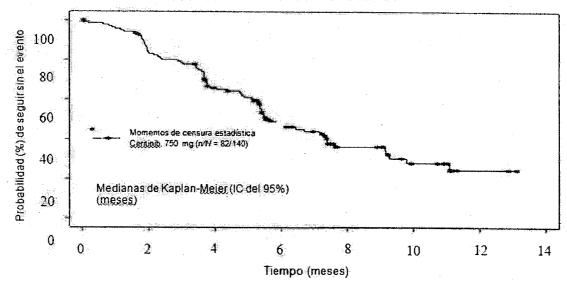


Figura 12 Curva de Kaplan-Meier de la SLP según la evaluación de los investigadores en estudio A2201 (pacientes que recibieron tratamiento con inhibidor de ALK previamente) - Fecha de corte de datos 29-Mar-2016



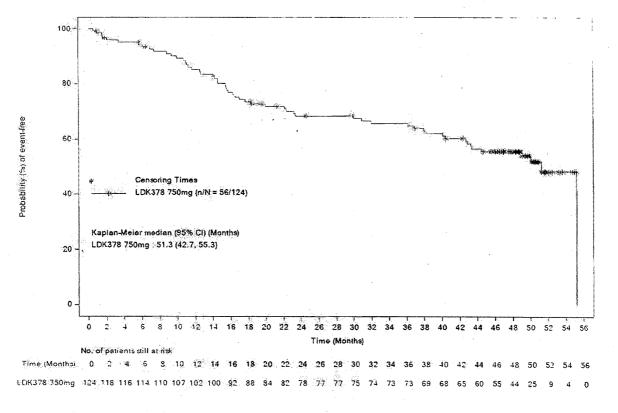
	N.º de pacientes que siguen en riesgo							
Tiempo (meses)	0	2	4	6	8	10	12	14
Cecitinib. 750 mg	140	143	84	. 45	22	11	2	0

Novartis Argentina S.A. Farm Sergio franzian Dir de Asunica Regulatorios

IF 2019 016189 248 APPNEDERMAANMAT

En la Figura 13 se presenta una curva de Kaplan-Meier de SG para el Estudio A2203 (fecha de corte de datos: 22 de enero de 2018).

Figura 13 Curva de Kaplan-Meier de SG en el Estudio A2203 (pacientes sin tratamiento con inhibidor de ALK) – Fecha de corte de datos 22 de enero de 2018.



Pacientes con metástasis cerebrales

En el análisis del 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 una fecha de corte temprana.

En la Tabla 8 se recogen los principales datos de eficacia relativos a los pacientes con metástasis cerebrales en el inicio de los tres estudios reseñados.

Tabla 8 Resumen de los datos de eficacia en pacientes con NSCLC positivo para la 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	Estudio A2203 ceritinib 750 mg	Estudio X2101 ceritinib 750 mg	Estudio A2201 ceritinib

IIF-2019 GOOGLES AND THE WAY WAT

	N=26	N = 50	N = 98	N = 100
Tasa de respuesta global (RC + RP),	19 (73,1)	29 (58,0)	50 (51,0)	33 (33,0)
n (%) (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	9,7	10,8	6,9	5,4
Mediana (meses) (IC del 95%)	(4,6 - NE)	(7,3 - NE)	(4,9 - 8,4)	(4,7 - 6,4)
Fecha de corte de datos	14-Abr-2014	27-Jun-2014	14-Abr-2014	26-Feb-2014

NE = No estimable

Estudio X2101: Respuestas evaluadas por los investigadores; Tasa Global de respuesta determinada por RECIST (versión 1.0).

Estudios A2203 y A2201: Respuestas evaluadas por los investigadores; Tasa Global de respuesta determinada por 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.

Respuesta intracraneal

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 a la fecha de corte de datos 14-Abr-2014, 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 a la fecha de corte de datos 27-Jun-2014 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 a la fecha de corte de datos 26-Feb-2014 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.

Respuesta intracraneal sin irradiación previa

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 NSCLO positivo para la ALK que presentaban metástasis cerebrales que no habían sido irradiadas (30 con antecedentes de IF-2019 de 1921 APNI-DEROMENTAMENTE DE 1925 -

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). A la fecha de corte de datos 14-Abr-2014, los 4 pacientes (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. A la fecha de corte de datos 27-Jun-2014, 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. A la fecha de corte de datos 26-Feb-2014, 4 de estos 6 pacientes (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.

Datos de toxicidad preclínica

Seguridad farmacológica y toxicidad de dosis repetidas

Los estudios de seguridad farmacológica indican que es poco probable que ceritinib interfiera con las funciones vitales del sistema nervioso central y respiratorio. Los datos in vitro muestran que el IC50 para el efecto inhibitorio del ceritinib en el canal de potasio hERG fue de 0,4 micromolar de 33 °C a 35°C (cercano a la temperatura corporal). Un estudio de telemetría in vivo en monos se demostró una moderada prolongación QT en 1 de 4 animales después de recibir la dosis más alta de ceritinib. Los estudios de ECG en monos después de 4 o 13 semanas de administración de ceritinib no han mostrado prolongación del intervalo QT o ECG anormales.

La principal toxicidad relacionada con la administración de ceritinib en ratas y monos fue la inflamación de las vías biliares extrahepáticas acompañada de un aumento en el recuento de neutrófilos en sangre periférica. La inflamación mixta de células/ neutrófilos de los conductos extrahepáticos se extendió al páncreas y / o al duodeno en dosis más altas. Se observó toxicidad GI en ambas especies caracterizadas por pérdida de peso corporal, disminución del consumo de alimentos, emesis (monos) diarrea y en dosis altas, por lesiones histopatológicas que incluyen erosión, inflamación de la mucosas y macrófagos espumosos en las criptas duodenales y submucosa. El hígado también se vio afectado en ambas especies, pero solo los niveles de dosis más altos estudiados, e incluyó incrementos mínimos en las transaminasas hepáticas en algunos animales, y vacuolación del epitelio del conducto biliar intrahepático. Se observaron macrófagos espumosos alveolares (fosfolipidosis confirmada) en los pulmones de ratas, pero no de monos. En los ganglios linfáticos de ratas y monos se encontraron agregados de macrófagos. Los efectos del órgano objetivo mostraron una recuperación parcial a completa.

Carcinogénesis, mutagénesis

No se realizaron estudios de carcinogenicidad con ceritinib. La 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

IIF-2019-0 DIS9828-APPN-DERWIHANWAT

Dir de Asuntos Regulatorios Codirector Tecnico M.N. 11521

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.

Fertilidad y toxicidad reproductiva

Para información sobre fertilidad humana y toxicidad reproductiva (ver "PRECAUCIONES-EMBARAZO")

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Régimen de dosificación

Población destinataria en general

La dosis recomendada de Zykadia® es de 450 mg por vía oral una vez al día con alimentos a la misma hora cada día.

La dosis máxima recomendada es de 450 mg una vez al día con alimentos.

Continuar el tratamiento siempre y cuando el paciente obtenga beneficios clínicos del tratamiento.

Ajuste 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 no listada en la Tabla 9, 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 150 mg administrados una vez al día con alimentos.

La Tabla 9 resume las recomendaciones para la interrupción, reducción o interrupción de la dosis de Zykadia® en el manejo de reacciones adversas selectivas (ADRs).

Tabla 9 Recomendaciones para la interrupción, reducción o discontinuación de la dosis de Zykadia®

Criterios	Administración de Zykadia®		
	mejora, luego reinicie Zykadia® reduciendo la		
veces el LSN con concurrente aumento	Suspender hasta la recuperación al nivel inicial de ALT o AST o inferior o igual a 3 veces el LSN, luego reanudar Zykadia® con una reducción de la dosis de 150 mg./		

	1 25
Aumento de ALT o AST a más de 3	Discontinuar Zykadia® en forma permanente.
veces el LSN con aumento de la	
bilirrubina total a más de 2 veces el LSN	
en ausencia de colestasis o hemólisis	
ILD/neumonitis de cualquier grado	Discontinuar Zykadia® en forma
relacionadas con el tratamiento	permanente.
Intervalo QTc superior a 500 mseg por	Suspender hasta que el intervalo QTc sea
lo menos en 2 ECGs por separado	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	Discontinuar Zykadia® en forma
combinada con Torsade de pointes o	permanente.
taquicardia ventricular polimórfica o	
signos/síntomas de arritmia seria	
Hiperglucemia persistente superior a	Suspender hasta que la hiperglucemia esté
250 mg/dL a pesar del tratamiento	adecuadamente controlada, luego reanudar
hipoglucemiante óptimo	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 sea severa	Suspender Zykadia® hasta la recuperación a
y medicamente relevante, con	bradicardia asintomática o a una frecuencia
indicación de intervención medica	cardíaca de 60 lpm o más.
	Evaluar las medicaciones concomitantes
	conocidas por causar bradicardia, así como
	los medicamentos antihipertensivos.
	Si se identifica la medicación concomitante y
	se suspende o se ajusta su dosis, reinicie
	Zykadia [®] en la dosis anterior tras la
	recuperación a bradicardia asintomática o
	tras una frecuencia cardíaca de 60 bpm o
	superior
	Si no se identifica ninguna medicación
	concomitante contribuyente, o si no se
	suspende o se ajusta la dosis de los
	medicamentos concomitantes contribuyentes,
	reinicie Zykadia® reduciendo la dosis en 150
	mg tras la recuperación a bradicardia
	asintomática o tras una frecuencia cardíaca de
	60 bpm o superior.
Bradicardia ^a (Consecuencias	Discontinúe Zykadia® definitivamente si no se
potencialmente mortales, indicación de	identifica medicación concomitante
intervención urgente)	contribuyente.
	Si se identifica la medicación concomitante y
	se suspende o se ajusta su dosis, reinicie
	Zykadia® reduciendo la dosis en 150 mg tras
	la recuperación de bradicardia asintomática o

- 28 -

IF-2019-TDG&9828-APNEDERM##ANMIATE Farm Sergio Imirizian Dir. de Asamos Regaistorios Codirector Técnico M.N. 11521 Págima 28 de 79

	tras una frecuencia cardíaca de 60 bpm o más, con frecuentes monitoreos ^c .
Hiperglucemia persistente superior a 250 mg / dL a pesar de una terapia antihiperglucemiante óptima	Suspenda Zykadia® hasta que la hiperglucemia esté adecuadamente controlada, luego reinicie Zykadia® reduciendo la dosis en 150 mg. Si no se puede lograr un control adecuado de la glucosa con un tratamiento médico óptimo, interrumpa permanentemente a Zykadia®.
Lipasa sérica elevada o amilasa mayor o igual a Grado 3	Detener la administración de Zykadia [®] y monitorear la lipasa o amilasa sérica Reanudar Zykadia [®] con una reducción de 150 mg si la lipasa o amilasa sérica vuelven a ser menores o iguales a Grado 1.

[&]quot; Frecuencia cardíaca inferior a 60 latidos por minuto (lpm).

Inhibidores potentes del CYP3A

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 CYP3A.

Modo de administración

Zykadia se debe administrar por vía oral una vez al día con comida (a la misma hora todos los días (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES"). La comida puede ser un refrigerio a una comida completa. Zykadia se debe tragar enteras con agua. Zykadia no debe masticarse ni triturarse.

Si se omite una dosis, el paciente debe tomar la dosis olvidada, salvo que la próxima dosis sea dentro de las siguientes 12 horas. Si ocurren vómitos durante el curso del tratamiento, el paciente no debería tomar una dosis adicional, sino tomar la siguiente dosis prescripta.

CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

ADVERTENCIAS

Hepatotoxicidad

Los casos de hepatotoxicidad ocurrieron en 1,1% de los pacientes tratados con Zykadia® en estudios clínicos (ver "Reacciones adversas"). Se observaron incrementos a grado 3/4 de las elevaciones de alanina aminotransferasa (ALT) fueron observadas en el 25% de los pacientes tratados Zykadia®. Las elevaciones concurrentes en ALT/AST mayores que tres veces el límite superior normal y de la bilirrubina total mayor que dos veces el límite superior normal con fosfatasa alcalina normal, ocurrieron en menos de 1% de los pacientes

bDiscontinuar definitivamente por recurrencia.

en estudios clínicos. La mayoría de los casos fueron manejables con interrupción de la dosis y / o reducción de la dosis. Pocos eventos requirieron la interrupción de Zykadia.

Controlar con pruebas hepáticas de laboratorio (que incluyan ALT, aspartato aminotransferasa (AST), y bilirrubina total) antes del inicio del tratamiento y mensualmente a partir de entonces. En pacientes que desarrollen aumentos de transaminasas, se debe realizar una monitorización más frecuente de las transaminasas hepáticas y la bilirrubina total según lo indicado clínicamente (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Enfermedad pulmonar intersticial (ILD)/Neumonitis

En los estudios clínicos de pacientes tratados con Zykadia® (ver "REACCIONES ADVERSAS") 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" y "REACCIONES ADVERSAS").

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. Un análisis categórico de valores atípicos de electrocardiograma (ECG) demostró nuevo QTc mayor a 500 msec en 12 pacientes (1,3%) entre los cuales seis tenían elevado QTc>450 mseg en el valor basal. Hubo 58 pacientes (6,3%) con QTc aumentado del basal >60 mseg. 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 mseg por lo menos en 2 ECGs por separado hasta que el intervalo QTc sea inferior a 481 mseg o se haya recuperado al nivel basal si el intervalo QTc es superior o igual a 481 mseg, luego reanudar Zykadia® a una dosis reducida de 150 mg como se describe en la Tabla 7. 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 (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN", "REACCIONES ADVERSAS" y "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES").

Bradicardia

Se han observado casos asintomáticos de bradicardia en pacientes tratados con Zykadia® en estudios clínicos (ver "REACCIONES ADVERSAS").

En lo posible, evitar el uso de Zykadia combinado con otros fármacos comocidos por causar bradicardia (por ej., betabloqueantes, bloqueadores de los canales de calcio no

IF-2010-016080248-ATPNETHERM#ANMANT
NOVARTIS Argenting Sea.
Farm Sergio Septiment
Dir, de Asantos Requisiones

Págima 30 de 379 como

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® si fuese necesario 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 de 150 mg, , hasta la recuperación a bradicardia asintomática o a una frecuencia cardíaca de 60 lpm o más, con controles frecuentes (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN" y "REACCIONES ADVERSAS").

Reacciones adversas gastrointestinales

El 74.2% de 89 pacientes tratados con Zykadia® a la dosis recomendada de 450 mg tomada con alimentos en un estudio de optimización de dosis A2112 (ASCEND-8) presentaron diarrea, náuseas o vómitos, y fueron principalmente eventos de grado 1 (49.4%). Un paciente (1.1%) experimentó diarrea de grado 3. Siete pacientes (7.9%) requirieron interrupción del medicamento en estudio debido a diarrea o náuseas. Ningún paciente requirió una reducción de la dosis o la interrupción de Zykadia® debido a diarrea, náuseas o vómitos (ver "REACCIONES ADVERSAS").

Controlar y tratar a los pacientes utilizando los tratamientos de referencia que incluyen antidiarreicos, antieméticos, o reemplazo de líquidos, según se indique. La interrupción y la reducción de la dosis pueden emplearse según sea necesario Si ocurren vómitos durante el curso del tratamiento, el paciente no debe tomar una dosis adicional, pero debe continuar con la próxima dosis programada (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN" y "REACCIONES ADVERSAS").

Hiperglucemia

Se han notificado eventos de hiperglucemia (todos los grados) en menos del 10% de los pacientes tratados con Zykadia® en estudios clínicos; 5.4% de los pacientes informaron un evento de grado 3/4 (ver "REACCIONES ADVERSAS"). El riesgo de hiperglucemia fue mayor en pacientes con diabetes mellitus y / o uso concomitante de esteroides. 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. Iniciar u optimizar los medicamentos antihiperglucemiantes como se indica (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Aumentos de lipasa y / o amilasa

Se han producido elevaciones de lipasa y / o amilasa en pacientes que reciben Zykadia® en estudios clínicos (ver "REACCIONES ADVERSAS").

Monitorear la lipasa y la amilasa antes del inicio del tratamiento con Zykadia® y posteriormente periódicamente según lo indicado clínicamente (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN").

IF-2019-1 10081348-ATTN-1DERM#ANMATT Codirector 1 80 rates 191 No. 1521

Authorized

- 31 -

PRECAUCIONES

Interacciones

Agentes que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de ceritinibInhibidores potentes de la CYP3A

En sujetos sanos, la administración concomitante de una única dosis de 450 mg de ceritinib en ayunas con ketoconazol (200 mg dos veces al día durante 14 días), (un inhibidor potente de la CYP3A4/P-gp), produjo un aumento de 2,9 veces y 1,2 veces en la ABCinf de ceritinib y Cmax, respectivamente, en comparación con cuando se administró solo. El ABC en estado estacionario de ceritinib a dosis reducidas después de la administración concomitante con ketoconazol 200 mg dos veces al día durante 14 días se predijo mediante simulaciones que era similar al ABC en estado estacionario de ceritinib solo.

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, ritonavir saquinavir, telitromicina, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazoly nefazodona, 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 de un inhibidor potente de la CYP3A, reanudar Zykadia. a la dosis que se tomaba antes de iniciar el inhibidor potente de la CYP3A4 (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Inhibidores de P-gp

En base a los datos in vitro, ceritinib es un sustrato de la glicoproteína P transportadora de salida (P-gp). Si Zykadia® se administra con medicamentos que inhiben la P-gp, es probable un aumento en la concentración de ceritinib. Tenga precaución con el uso concomitante de inhibidores de la P-gp y controle cuidadosamente las reacciones adversas al medicamento.

Agentes que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de ceritinib

Inductores potentes de la CYP3A y P-gp

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. Tenga precaución con el uso concomitante de inductores de P-gp.

En sujetos sanos, la administración concomitante de una dosis única de 750 mg de ceritinib en ayunas con rifampicina (600 mg diarios durante 14 días), un potente inductor de CYP3A / P-gp, produjo un 70% y un 44% de disminución en la ABCinf y Cmax de ceritinib, respectivamente, en comparación a cuando ceritinib se administró solo.

Agentes cuya concentración plasmática puede verse alterada por ceritinib

Sustratos CYP3A y CYP2C9

Basado en datos in vitro, ceritinib inhibe competitivamente el metabolismo de un sustrato de CYP3A, midazolam y un sustrato de CYP2C9, dicloroferac. Se observo la inhibición dependiente del tiempo de CYP3A.

Novartis Argentina S.A

Facili: Singlo imirizian Dir de America hegidaloriea Codirector i Acidi 1152 i Annoconia,

IF-200199-011000819-3248-AATRIN EDEBRIMHAANIMAAT

La administración simultánea de una dosis única de midazolam (un sustrato sensible de CYP3A) después de 3 semanas de dosificación de Zykadia® en pacientes (750 mg diarios en ayunas) aumentó la ABCinf de midazolam (90% CI) en 5.4 veces (4.6, 6.3) en comparación con midazolam solo. Evitar la administración conjunta de Zykadia® con sustratos metabolizados principalmente por CYP3A o CYP3A que se sabe que tienen índice terapéutico estrechos (p. Ej., ciclosporina, dihidroergotamina,

ergotamina, fentanilo, pimozida, quinidina, tacrolimus, alfentanilo y sirolimus). Si es inevitable, considere la reducción de la dosis para medicamentos coadministrados que son sustratos del CYP3A con índices terapéuticos estrechos.

La administración concomitante de una dosis única de warfarina (sustrato de CYP2C9) después de 3 semanas de dosificación de Zykadia® en pacientes (750 mg diarios en ayunas) aumentó la AUCinf de S-warfarina (90% CI) en un 54% (36%, 75%) en comparación con la warfarina sola. Evitar la administración conjunta de Zykadia con sustratos metabolizados principalmente por CYP2C9 o sustratos de CYP2C9 que se sabe que tiene indice terapéutico estrecho (p. Ei. fenitoina Si es inevitable, considere la reducción de dosis para medicamentos coadministrados que son sustratos del CYP2C9 con índices terapéuticos estrechos. Aumente la frecuencia de la monitorización de la relación internacional normalizada (INR) si la administración concomitante con warfarina es inevitable ya que el efecto anticoagulante de la warfarina se puede potenciar.

Sustratos CYP2A6 y CYP2E1

Basado en los datos in vitro, ceritinib inhibe CYP2A6 y CYP2E1 a concentraciones clínicamente relevantes. Por lo tanto, ceritinib puede tener el potencial de aumentar las concentraciones plasmáticas de fármacos co-administrados que son metabolizados predominantemente por estas enzimas. Tenga precaución con el uso concomitante de los sustratos CYP2A6 y CYP2E1 y controle cuidadosamente las reacciones adversas a los medicamentos.

Agentes que son sustratos de transportadores

Según datos in vitro, ceritinib no inhibe los transportadores de eflujo apical, BCRP, P-gp o MRP2, los transportadores de captación hepática OATP1B1 u OATP1B3, los transportadores de captación de aniones orgánicos renales OAT1 y OAT3, ni los transportadores de captación de cationes orgánicos OCT1 o OCT2 clínicamente relevantes concentraciones. Por lo tanto, es poco probable que se produzcan interacciones farmacológicas clínicas como resultado de la inhibición mediada por ceritinib de los sustratos para estos transportadores.

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

IF-2019-0106896248-APPNEDURAM#ANMAAT

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.

Interacción del fármaco con alimentos y bebidas

Zykadia® se debe tomar con comida. La biodisponibilidad de ceritinib se incrementa en presencia de alimentos (ver "CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES"). Los pacientes deben recibir instrucciones para evitar consumir pomelo o jugo de pomelo ya que pueden inhibir CYP3A en la pared intestinal y pueden aumentar la biodisponibilidad de ceritinib.

Embarazo

Resumen del riesgo

Hay datos insuficientes sobre el uso de Zykadia® en mujeres embarazadas. En estudios reproductivos toxicológicos en animales (por ejemplo, estudios de desarrollo embriofetal), la administración de ceritinib a ratas y conejos no indicaron ferotoxicidad o teratogenicidad después de administrar ceritinib durante la organogénesis, sin embargo, la exposición en plasma materno fue menor que el observado a la dosis recomendada en humanos. El riesgo potencial en humanos es desconocido. Zykadia® no debe administrarse a mujeres embarazadas a menos que el beneficio potencial supere el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Resumen de riesgos

Se desconoce si ceritinib es excretado en la leche materna. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche materna y debido al potencial de reacciones adversas serias del ceritinib en recién nacidos/lactantes/ infantes. Se debe tomar una decisión sobre discontinuar la lactancia o discontinuar Zykadia® tomando en consideración la importancia que tiene Zykadia® para la madre.

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

Anticoncepción

Mujeres

Se debe aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen un método anticonceptivo eficaz (métodos que den como resultado porcentajes de embarazo inferiores al 1%) durante el tratamiento con Zykadia® y por lo menos 3 meses después de suspender el tratamiento.

IIF-2019-01/6089-278-APPN PDPRM##ANNMAT

Svarus Argennius

Codinector Technico Min 1993 Acoderato

Esterilidad

No se han realizado estudios formales pre-clínicos sobre los efectos potenciales del ceritinib sobre la fertilidad. Se desconoce la posibilidad de que Zykadia[®] cause infertilidad en pacientes masculinos y femeninos.

Pacientes pediátricos (menores a 18 años)

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

Pacientes geriátricos (65 años de edad o mayores)

Los datos limitados sobre seguridad y eficacia de Zykadia[®] en pacientes de 65 años de edad o mayores no sugieren que ajustes de dosis sean necesarios en pacientes mayores.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal severa, ya que no hay experiencia con Zykadia[®] en esta población (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES").

Insuficiencia hepática

Para los pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C), reduzca la dosis de Zykadia en aproximadamente un tercio, redondeando al múltiplo más cercano de la dosis de 150 mg. No es necesario realizar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B). (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES").

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas descritas a continuación reflejan la exposición a Zykadia® 750 mg una vez al día en ayunas en 925 pacientes con NSCLC avanzado para ALK positivo entre un grupo de siete estudios clínicos, incluidos dos aleatorizados, controlados activos y estudios de Fase 3 (Estudios A2301 y A2303). La mediana de duración de la exposición a Zykadia® 750 mg en ayunas 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 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 EAs 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 ≥10% en pacientes tratados con Zykadia® 750 mg en ayunas fueron diarrea, náuseas, vómitos, anomalías en los análisis hepáticos de laboratorio, fatiga, dolor abdominal, disminución del apetito, disminución de peso, estreñimiento, aumento de la creatinina en sangre, erupción cutánea, anemia y trastorno esofágico.

Los ADRs de grado 3/4 con una incidencia de ≥5% en pacientes tratados con Zykadia® 750 mg en ayunas fueron anomalías en la prueba de laboratorio hepático, fatiga, vómitos, hiperglucemia, náuseas y diarrea.

Fam Serge Miles Pagina 35 de 35 out

En el estudio de optimización de dosis A2112 (ASCEND-8) en pacientes previamente tratados y no tratados con NSCLC avanzado ALK-positivo, el perfil de seguridad global de Zykadia° a la dosis recomendada de 450 mg con alimentos (N = 89) fue consistente con Zykadia° 750 mg en ayunas (N = 90), excepto por una reducción en las reacciones adversas gastrointestinales, mientras se logra una exposición comparable en estado estacionario (ver Farmacología clínica"). La incidencia y la gravedad de las reacciones adversas gastrointestinales (diarrea del 56%, náuseas del 45%, vómitos del 35%, 1,1% informaron un evento de grado 3/4) se redujeron para los pacientes tratados con Zykadia° 450 mg con alimentos en comparación con 750 mg en ayunas (diarrea 76%, náuseas 50%, vómitos 56%, 12% informaron un evento de grado 3/4). En pacientes tratados con Zykadia° 450 mg con alimentos, el 10% de los pacientes tuvo al menos un evento adverso que requirió una reducción de la dosis y el 42% de los pacientes tuvo al menos un evento adverso que requirió la interrupción del estudio.

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

La Tabla 10 presenta la frecuencia de las reacciones adversas notificadas para Zykadia® en pacientes tratados con la dosis inicial de 750 mg en ayunas (N = 925) en 7 estudios clínicos. La frecuencia de reacciones adversas gastrointestinales (diarrea, náuseas y vómitos) se basa en pacientes tratados con una dosis de 450 mg una vez al día con alimentos (N = 89). 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 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 (≥ 1 / 10); frecuente (≥ 1 / 100 a <1 / 10); infrecuentes (≥ 1 / 1.000 a <1 / 1000; raro (≥ 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 10 Reacciones adversas al fármaco en pacientes (N=925) tratados con Zykadia®

IF-22019-010089328-844FN FDFFRW#ANMATT

forwards Armaillia.

ADARAM ANAGARAN

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 linfátic	o		
Anemia	141 (15.2)	Muy frecuente	28 (3.0)	Frecuente
Trastornos del metabolismo	y de la nutrició	i.		
Disminución del apetito	365 (39.5)	Muy frecuente	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, tor:	ácicos y medias	tínicos		
Neumonitis ¹	19 (2.1)	Frecuente	11 (1.2)	Frecuente
Trastornos gastrointestinales			l e contra a esta a	
Diarrea ⁿ	50 (56.2)	Muy Frecuente	1 (1.1)	Frecuente
Náuseas ⁿ	40 (44.9)	Muy Frecuente	0	
Vómito ⁿ	31 (34.8)	Muy Frecuente	0	
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 hepatobiliares				
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 te	jido subcutáneo	2		
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 altera		4	decertification in the control of t	
Fatiga ^G	448 (48.4)	Muy Frecuente	71 (7.7)	Frecuente
Bajo investigación				
Anomalías en el test de laboratorio hepático ^B	560 (60.5)	Muy Frecuente	347 (37.5)	Muy Frecuente
Pérdida de peso	255 (27.6)	Muy Frecuente	26 (2.8)	Kreetiente

IF-2019-0 0189348-APN-DERMANNAT
Farm Sergio Imirizian
Dinder Asuntos Regulatorios
Control Feorico M.N. 11521
Págirm 397 de 939 mudurador

Clase de órganos del sistema primario Término preferido	Todos los grados n (%)	Categoría de frecuencia	Grado 3/4 n (%)	Categoría de frecuencia
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

º El dolor abdominal incluye términos preferentes: dolor abdominal, dolor abdominal superior, malestar abdominal, malestar epigastrico.

hepatocelular, hepatotoxicidad.

Bradicardia incluye los términos preferentes: Bradicardia y Bradicardia Sinusal.

¹ El Trastorno esofágico incluye los términos preferentes: Dispepsia, Enfermedad por reflujo gastroesofágico, Disfagia.

9 Fatiga incluye los términos preferentes: Fatiga y Astenia.

" Pericarditis incluye los términos preferentes: Derrame pericardico y Pericarditis.

' Neumonitis incluye los términos preferentes: Enfermedad pulmonar intersticial (ILD) y Pneumonitis.

Erupción incluye los términos preferentes. Erupción, Dermatitis Acneiforme, Erupción Maculo-Papular.

*Insuficiencia renal incluye los términos preferentes: Lesión renal aguda e Insuficiencia renal.

Les 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 vítreos, disminución de la agudeza visual, trastorno de acomodación, presbicia

" La frecuencia de estas reacciones adversas gastrointestinales seleccionadas (diarrea, náuseas y vómitos) se basa en pacientes tratados con la dosis recomendada de 450 mg con alimentos (N = 89) en el estudio A2112 (ASCEND-8).

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

Hay limitada experiencia informada con sobredosificación en seres humanos. En todos los casos de sobredosificación, se deben iniciar medidas sintomáticas generales.

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

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO Conservar a menos de 25°C.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.

Movertis Argentitis S.
Fair Sergio Implantan
Par de Asuntos Regulatorio
Comercia Econo M.N. 115

IIF-20019-0106089B248-AMPNHDEERW##AMWMATT

^b Anomalias en las pruebas de laboratorio del higado incluyen los términos preferentes: Aumento de la alanina aminotrasferasa, aumento de la aspartato aminotrasfereasa, aumento de la gamma-glutamiltransferasa, aumento de la bilirrubina sanguinea, aumento de la enzima hepática, prueba de función hepática normal, aumento de enzimas hepáticas en sangre, incremento de la fosfatasa alcalina en sangre.

^c Las pruebas anormales de función hepática incluyen los términos preferentes: Función Hepática Anormal, Hiperbilirrubinemia.

^d Hepatotoxicidad incluye los términos preferentes: lesión hepática inducida por medicamentos, hepatitis colestática, lesión

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 150 cápsulas duras.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado Nº 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: 12/Sep/2018 + 26 Nov 2018

Tracking Number: 2018-PSB/GLC-0946-s + 2018-PSB/GLC-0945-s

Minus tie Argentina S.A. Farm. Sergio imirtzian Dir. de Asuntos Regulatorios Codirector Técnico M.N. 11521

IIF-220119-01 00108-072-18-AMPPN IDDEPROVIDATION



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional 2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas Anexo

Número: IF-2019-10189348-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES Martes 19 de Febrero de 2019

Referencia: EX-2018-46897183- Prospecto Zycadia

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 39 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, c=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
cu=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.02.19 15:34:11 - 03'00'

Claudia Saidman Técnico Profesional Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ZYKADIA® CERITINIB

ORIGINAL

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:

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 utiliza?

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

Forma de utilizar Zykadia®

Posibles efectos adversos

¿Cómo conservar Zykadia®?

Presentación

¿Qué es Zykadia® y para qué se utiliza?

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 lymphona kinase, ALK).

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

IIF-22019-010689/4674-ANPN IDERWIHAYNWATT
FEBRE Setges 1818/2561
On the Assenting Homes and the
Commission Testings 1844-11521

denominado ALK (es decir, si es "positivo para la ALK"). Zykadia ralentiza el crecimiento y la diseminación del NSCLC que es positivo para ALK.

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/tuvo problemas hepáticos.
- Si Usted tiene/tuvo diabetes (nivel elevado de azúcar en sangre).
- Si Usted tiene/tuvo problemas cardíacos, incluida una afección llamada síndrome de QT prolongado.
- Si Usted tiene/tuvo problemas en sus pulmones o para respirar.
- Si Usted tiene/tuvo 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 (ver Embarazo y lactancia).

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 o respiratorios.
- 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 orinar, 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

Págima 44de 7974 Jakanski

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 a intervalos regulares mientras está tomando Zykadia.

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

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 medicinas utilizadas para tratar 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.
- 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.
- Ciclosporina, tacrolimus y sirolimus, medicamentos usados en el trasplante de órganos para prevenir el rechazo del órgano trasplantado.
- Dihidroergotamina y ergotamina, medicamentos usados 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®.

Administración de Zykadia® en relación con la comida y bebida

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

Dir. de Asunio: Forgusionos Codinactor Techno, M.N. 1152 (

Mujeres que pueden quedar embarazadas

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

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.

Forma de utilizar Zykadia®

- La dosis recomendada de Zykadia es 450 mg una vez al día con alimentos (por ejemplo, un refrigerio o comida completa) a la misma vez todos los días.
- Tome Zykadia® exactamente como le indica su médico. No cambie su dosis ni interrumpa la toma salvo por indicación de su médico.
- 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.
- Trague las cápsulas de Zykadia® enteras con agua. No mastique ni aplaste las cápsulas.
- 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 usted toma más Zykadia® de lo debido

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

IIF-20119-1100894574-ATPN F**DIFRM**HANNAAT

Oir de Asuntris regulatronas Codirector Tecnico MTF 11623 Apobolizado

Página 46de 797

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

Si olvida tomar Zykadia®

. Si olvida una dosis, no la tome si restan menos de 12 horas hasta su próxima dosis programada. 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 Zykadía® 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 adversos podrían ser graves

Si experimenta alguno de estos efectos adversos, 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 adversos

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

Muy frecuentes: (podrían afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- 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).
- Diarrea.
- Cansancio (fatiga y astenia).
- Dolor abdominal.
- Náuseas.
- Disminución del apetito.

N A STATE OF THE S

IF-2019-110680457-ATIN DETRIMANAMAT

- 44 -

- Vómitos.
- Pérdida de peso.
- Estreñimiento.
- 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.
- Ardor de estómago (posible signo de un trastorno del esófago).

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

- Sed excesiva, flujo de orina alto, aumento del apetito con disminución de peso (hiperglucemia, o un alto nivel de azúcar en la sangre).
- Resultados anómalos de análisis sanguíneos (nivel alto en la sangre de enzimas pancreáticas llamadas lipasa y amilasa).
- Problemas con la visión.
- 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.

Presentación

Envases conteniendo 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 Nº 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.

Fam: Sergic Imirizaan /
IIF-20019-01060804071-APRN-10-ERWIHARNWIATT



BPL: 12/Sep/2018 + 26 Nov 2018

Tracking Number: 2018-PSB/GLC-0946-s + 2018-PSB/GLC-0945-s

Novertis Argentina S.A. Farm Sergio imirtzian Dir. de Asentos Regulatorios Codirector Técnico M.N. 1152 Appuendo



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional 2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas Anexo

Número: IF-2019-10189464-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES Martes 19 de Febrero de 2019

Referencia: EX-2018-46897183- Inf Pac Zycadia

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.02.19 15:34:27-03'00'

Claudia Saidman Técnico Profesional Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica