



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN Nº

5278

BUENOS AIRES, **01 JUL 2015**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-003875-15-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ZYKADIA / CERITINIB, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS, CERITINIB 150 mg, aprobada por Certificado 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 Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Rp.
/



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.*

DISPOSICIÓN Nº

5278

Que a fojas 181 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada ZYKADIA / CERITINIB, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS, CERITINIB 150 mg, aprobada por Certificado Nº 57.634 y Disposición Nº 1975/15, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 35 a 106, para los prospectos y de fojas 108 a 128, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 1975/15 los prospectos autorizados por las fojas 35 a 58 y la información para el paciente autorizada por las fojas 108 a 114, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

0 |



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

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN Nº **5278**

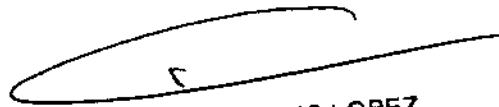
ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 57.634 en los términos de la Disposición AÑMAT Nº 6077/97.

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

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-003875-15-4

DISPOSICIÓN Nº **5278**

Jfs


Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**5278** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 57.634 y de acuerdo a lo solicitado por la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

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

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	e Anexo de Disposición N° 1975/15.	Prospectos de fs. 35 a 106, corresponde desglosar de fs. 35 a 58. Información para el paciente de fs. 108 a 128, corresponde desglosar de fs. 108 a 114.

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de

Handwritten marks and signature at the bottom left of the page.



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

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

Autorización N° 57.634 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del
mes de. **0.1. JUL 2015**

Expediente N° 1-0047-0000-003875-15-4

DISPOSICIÓN N°

Jfs

5278


Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO

Novartis

01 JUL 2015

ZYKADIA™**CERITINIB**

Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada

INDUSTRIA SUIZA

FORMULA

Cada cápsula dura de 150 mg de ZYKADIA™ contiene:

Ceritinib.....150 mg

Excipientes:

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

ACCION TERAPEUTICA

Código ATC: L01XE28. Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores

INDICACIONES

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

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES**Mecanismo de acción (MA)**

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

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

Propiedades farmacodinámicas*Electrofisiología cardíaca*

La potencial prolongación del intervalo QT de ceritinib fue evaluado en 4 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 ZYKADIA™.

estudio central de información ECG demostró nuevo QTc superior a 500 mseg en 1 paciente (0,2%). Hubo 23 pacientes (4%) con un incremento de QTc respecto del QTc inicial superior a 60 mseg. Un análisis de la respuesta Concentración QTc basado en datos de un estudio global Fase I demostró que el promedio en las concentraciones en estado estacionario el límite superior del IC del 90% bilateral para el QTc era de 16 mseg con ZYKADIA 750 mg. Un análisis farmacocinético/farmacodinámico indicó una prolongación del intervalo QTc dependiente de la concentración.

Sobre la base de la evaluación central de los datos ECG en 4 estudios clínicos con Zykadia™, 20 de 519 pacientes evaluables (4%) tuvieron bradicardia definida como menos de 50 latidos por minuto con un 25% de disminución de la línea basal. Se informó bradicardia (incluyendo bradicardia y sinus bradicardia) como reacción adversa al fármaco en el 2% de los pacientes.

Ensayos clínicos

Se ha investigado el tratamiento con Zykadia™ contra el CPCNP positivo para la ALK en 3 estudios internacionales, multicéntricos, de un solo grupo y sin enmascaramiento (estudios A, B y C). Todavía no están disponibles los datos comparativos sobre eficacia de los ensayos clínicos aleatorizados.

El criterio principal de valoración de estos estudios fue la tasa de respuesta global (TRG) de los pacientes tratados con la dosis de 750 mg de Zykadia™, definida como la proporción de pacientes cuya mejor respuesta es una respuesta completa (RC) o una respuesta parcial (RP) confirmada por la repetición de las exploraciones al menos 4 semanas después de que concurren los criterios de respuesta. Entre las evaluaciones adicionales se incluyó la duración de la respuesta (DR), la supervivencia sin progresión (SSP) 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 A y la versión 1.1 en los estudios B y C.

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


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

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

En el estudio C, 140 pacientes recibieron la dosis de 750 mg. La mediana de la edad era de 51 años (intervalo de 29-80 años); el 87,1% eran menores de 65 años. El 50,0% de los pacientes eran mujeres. El 60,0% de los pacientes eran de raza blanca; el 37,9%, asiáticos; y el 2,1%, de otras razas. La gran mayoría presentaban adenocarcinomas (92,1%). Todos los pacientes habían recibido al menos 2 pautas de quimioterapia antes de entrar en el estudio y todos tenían antecedentes de tratamiento con un inhibidor de la ALK.

Principales resultados de eficacia de los estudios A, B y C

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



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

5278



Tabla 1. Resumen de los datos de eficacia en el CPCNP positivo para la ALK

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

NE= no estimable

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

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

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

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

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

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

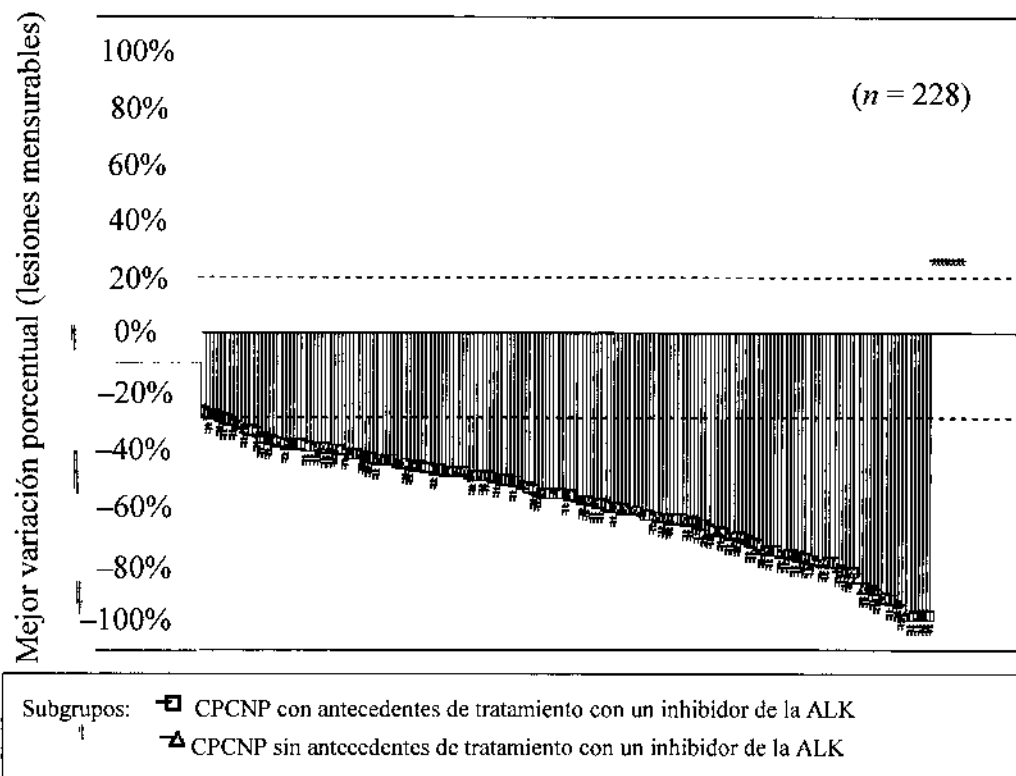


Novartis Argentina S.A.

 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

En los gráficos de cascada, que representan la máxima disminución de la suma de los diámetros más largos del tumor en los tres estudios, se observa que la carga lesional tumoral se redujo en la mayoría de los pacientes tratados con Zykadia (Figura 1, Figura 2 y Figura 3).

Figura 1 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 A



Mejor variación porcentual desde el inicio < 0 90,79% (207)

Mejor variación porcentual desde el inicio > 0 4,82% (11)

Mejor variación porcentual desde el inicio = 0 0,88% (2)

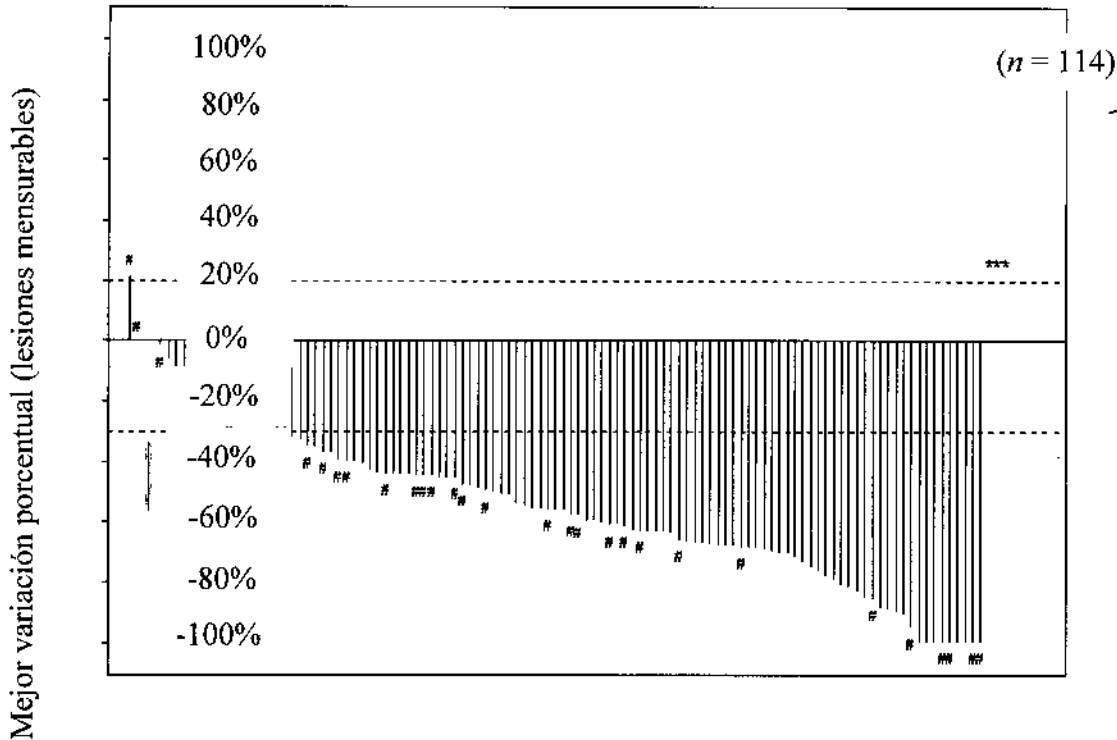
*Se dispone del dato de la variación porcentual en la lesión diana, pero la respuesta global de las lesiones lo contradice = progresión de la enfermedad (la evaluación contradictoria representa la única evaluación posterior al inicio válida) 3,51% (8)

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

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

Número de acontecimientos relacionados con la SSP.

Figura 2 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 B (pacientes sin antecedentes de tratamiento con inhibidores de la ALK)



Mejor variación porcentual desde el inicio < 0 93,86% (107)

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

Mejor variación porcentual desde el inicio = 0 2,63% (3)

*Se dispone del dato de la variación porcentual en la lesión diana, pero la respuesta global de las lesiones lo contradice = progresión de la enfermedad (la evaluación contradictoria representa la única evaluación posterior al inicio válida) 2,63% (3)

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

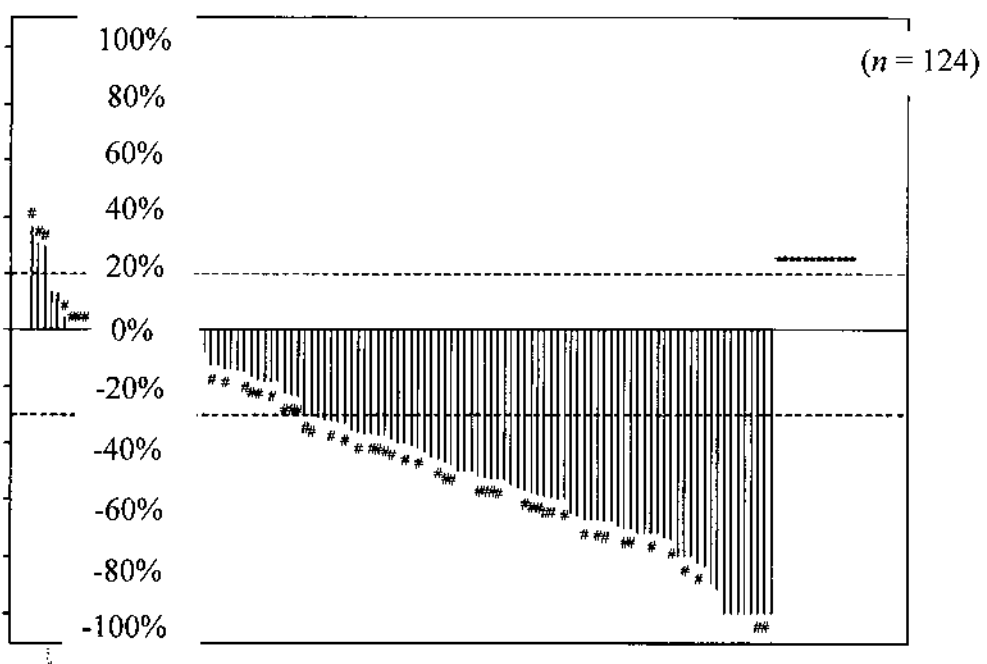
No se consideran válidas las evaluaciones posteriores al inicio en las que se desconoce la respuesta de la lesión diana o la respuesta global de las lesiones

Número de acontecimientos relacionados con la SSP.



5 2 7 8

Figura 3 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 C (pacientes con antecedentes de tratamiento con inhibidores de la ALK)



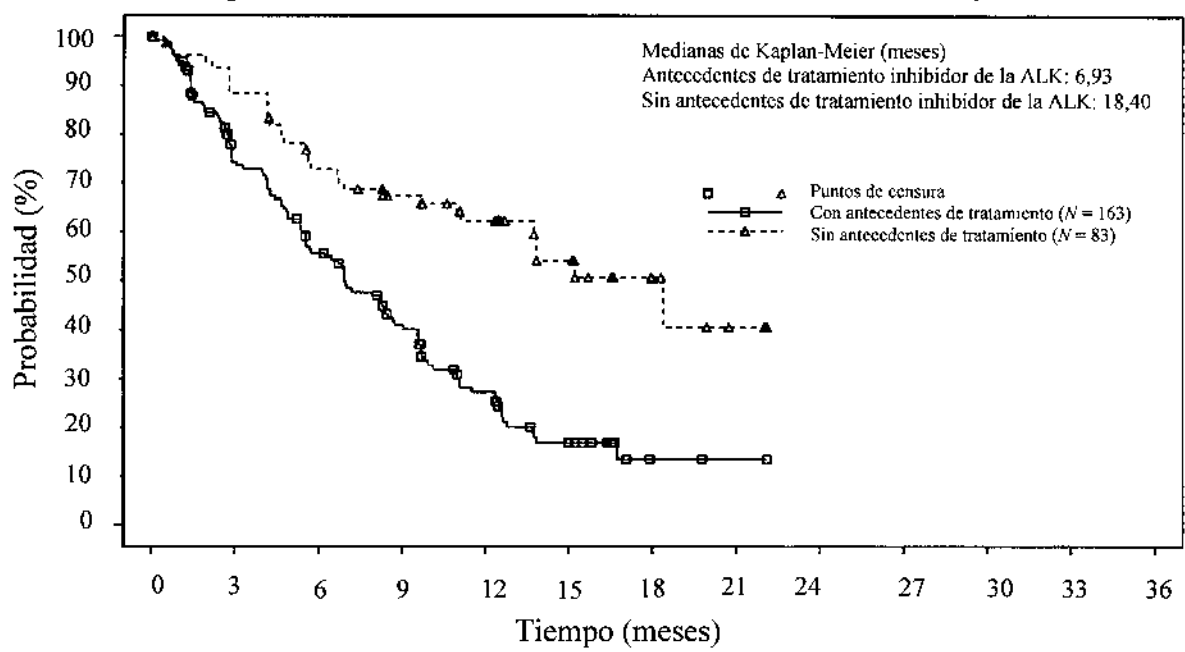
Mejor variación porcentual desde el inicio < 0 74,19% (92)
 Mejor variación porcentual desde el inicio > 0 4,84% (6)
 Mejor variación porcentual desde el inicio = 0 11,29% (14)
 *Se dispone del dato de la variación porcentual en la lesión diana, pero la respuesta global de las lesiones lo contradice = progresión de la enfermedad (la evaluación contradictoria representa la única evaluación posterior al inicio válida) 9,68% (12)
 Se usa n (número de pacientes con tumor mensurable al inicio y en al menos una evaluación ulterior válida) para el cálculo de los porcentajes.
 No se consideran válidas las evaluaciones posteriores al inicio en las que se desconoce la respuesta de la lesión diana o la respuesta global de las lesiones
 Número de acontecimientos relacionados con la SSP.

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

5278

En las Figuras 4, 5 y 6 se presentan las curvas de Kaplan-Meier de los tres estudios reseñados.

Figura 4 Curva de Kaplan-Meier de la SSP según la evaluación de los investigadores en pacientes con CPCNP positivo para la ALK, por antecedentes de tratamiento con inhibidores de la ALK; estudio A



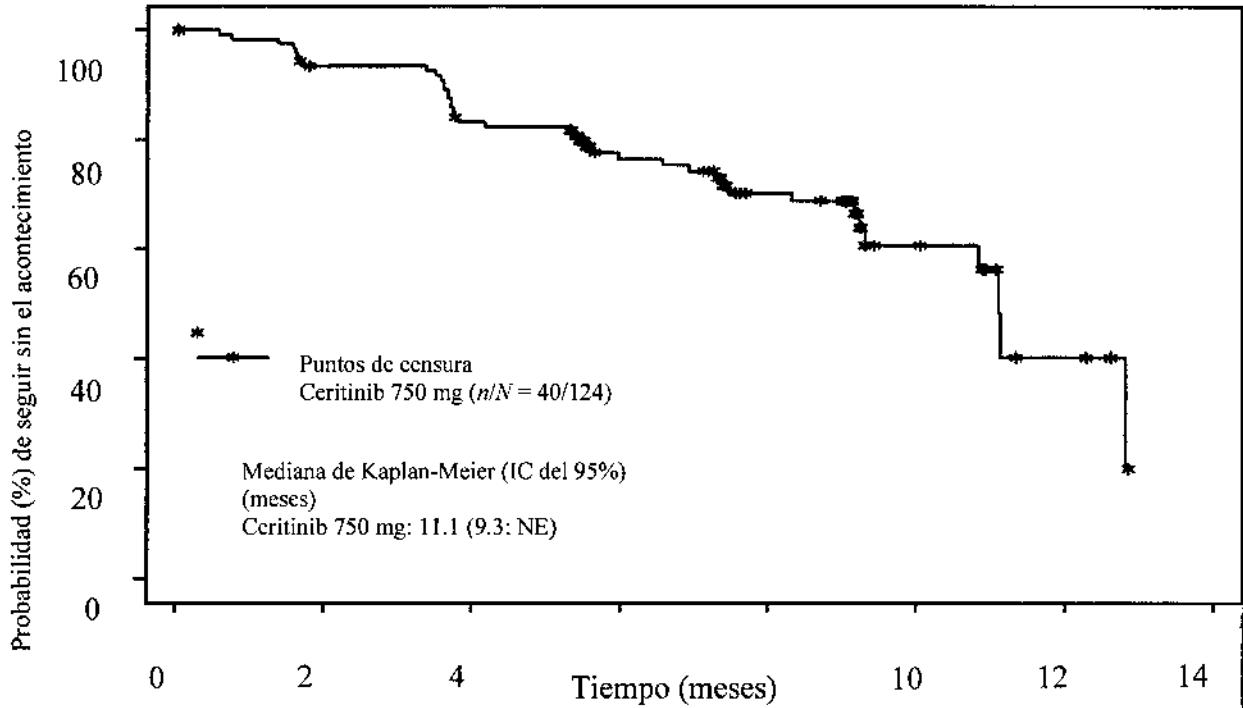
Número de pacientes que siguen en riesgo													
Tiempo (meses)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
CPCNP con ants. tto. inh. ALK	163	108	79	52	29	13	2	1	0	0	0	0	0
CPCNP sin ants. tto. inh. ALK	83	69	55	43	32	17	6	2	0	0	0	0	0

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

5278

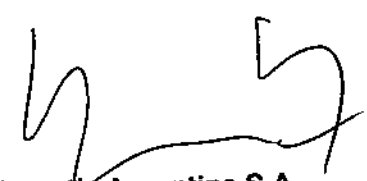
Figura 5

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



Número de pacientes que siguen en riesgo

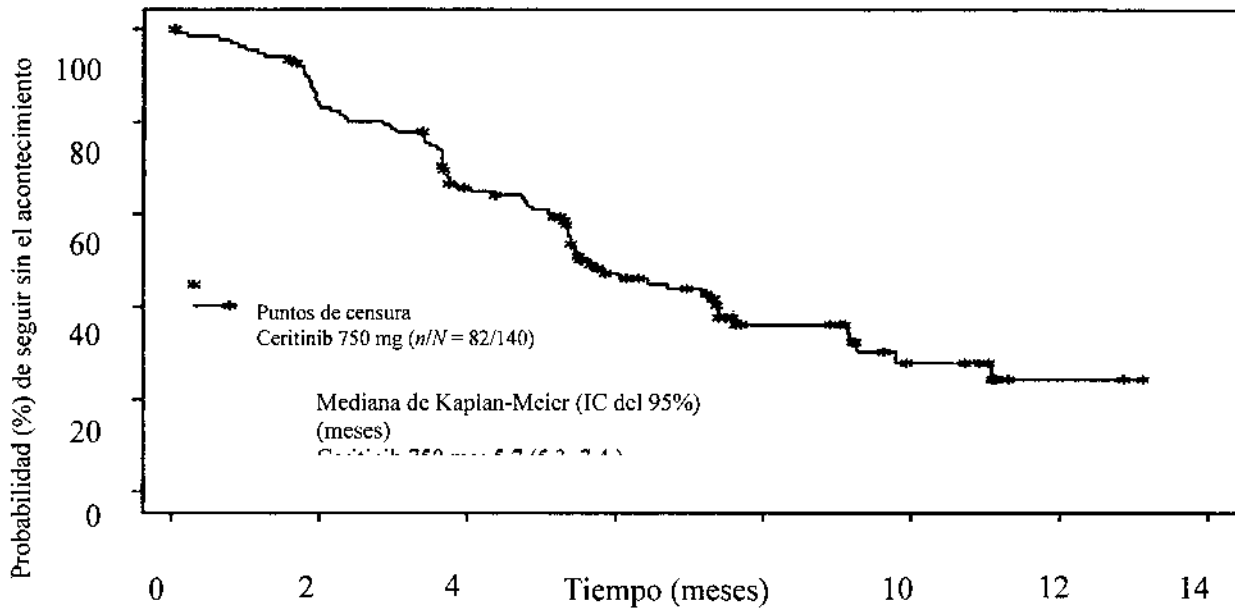
Tiempo (meses)	0	2	4	6	8	10	12	14
Ceritinib 750 mg	124	111	98	67	47	15	4	0


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

5224

Figura 6

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



Número de pacientes que siguen en riesgo

Tiempo (meses)	0	2	4	6	8	10	12	14
Ceritinib 750 mg	140	113	84	45	22	11	2	0

Pacientes con metástasis cerebrales

En el estudio A, el 50,0% de los pacientes presentaban metástasis cerebrales; en el estudio B eran el 40,3%; y en el estudio C, el 71,4%.

En la Tabla 2 se recogen los principales datos de eficacia relativos a los pacientes con metástasis cerebrales en el inicio de los tres estudios reseñados.

Tabla 2. Resumen de los datos de eficacia en pacientes con CPCNP 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 A ceritinib 750 mg N = 26	Estudio B ceritinib 750 mg N = 50	Estudio A ceritinib 750 mg N = 98	Estudio C ceritinib 750 mg N = 100
Tasa de respuesta global (RC + RP), n (%)	19 (73,1)	29 (58,0)	50 (51,0)	33 (33,0)
(IC del 95%)	(52,2 - 88,4)	(43,2 - 71,8)	(40,7 - 61,3)	(23,9 - 43,1)
Duración de la respuesta*				
Mediana (meses) (IC del 95%)	12,6 (5,5 - NE)	9,1 (7,5 - NE)	6,9 (5,4 - 8,3)	6,1 (5,4 - NE)
Supervivencia sin progresión				
Mediana (meses) (IC del 95%)	9,7 (4,6 - NE)	10,8 (7,3 - NE)	6,9 (4,9 - 8,4)	5,4 (4,7 - 6,4)

NE = No estimable
 Estudio A: Respuestas evaluadas por los investigadores con arreglo a los criterios RECIST (versión 1.0).
 Estudios B y C: Respuestas evaluadas por los investigadores con arreglo a los criterios RECIST (versión 1.1).
 RC y RP confirmadas con la repetición de las exploraciones al menos 4 semanas después de dictaminar que se daban los criterios.
 * Sólo incluye a los pacientes con RC y RP confirmadas.

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

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

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



confirmada de las lesiones cerebrales y 5 pacientes con RP confirmada de las lesiones cerebrales.

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

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

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

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

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

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

La exposición sistémica de ceritinib aumentó cuando se administró con una comida. Un estudio sobre el efecto de los alimentos realizado en sujetos sanos con una sola dosis de 500 mg de ceritinib demostró que una comida rica en grasas (de aproximadamente 1000 calorías y 58 gramos de grasa) aumentaba el ABC del ceritinib en un 73% y la C_{máx} en un 41% y una comida magra (de aproximadamente 330 calorías y 9 gramos de grasa) aumentaba el ABC del ceritinib en un 58% y la C_{máx} en un 43% en comparación con el estado en ayunas. Se espera que una dosis de 600 mg o más de ZYKADIA™ tomada con

una comida dé lugar a una exposición sistémica superior a la observada con una dosis de 750 mg de ZYKADIA™ tomada en ayunas, y pueda aumentar las reacciones adversas al fármaco.

Distribución

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

Eliminación

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

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

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

Poblaciones específicas

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

Insuficiencia hepática: Debido a que ceritinib se elimina principalmente por vía hepática, los pacientes con insuficiencia hepática pueden tener una exposición elevada. No se realizó ningún estudio farmacocinético en pacientes con insuficiencia hepática. Sobre la base de un análisis farmacocinético poblacional de 48 pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total inferior o igual al LSN y AST superior al LSN o bilirrubina total a más de 1,0 – 1,5 veces el LSN y cualquier nivel de AST) y 254 pacientes con función hepática normal (bilirrubina total inferior o igual al LSN y AST inferior o igual al LSN), las exposiciones a ceritinib fueron similares en los pacientes con insuficiencia hepática leve y función hepática normal. No se estudió la farmacocinética del ceritinib en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave.

Insuficiencia renal: No se realizó ningún estudio farmacocinético en pacientes con insuficiencia renal ya que la eliminación del ceritinib por vía renal es baja (1,3% de una sola dosis administrada por vía oral). Sobre la base de un análisis farmacocinético poblacional de 97 pacientes con insuficiencia renal leve (CLcr 60 a menos de 90 mL/min), 22 pacientes con insuficiencia renal moderada (CLcr 30 a menos de 60 mL/min) y 183 pacientes con función renal normal (superior o igual a 90 mL/min), las exposiciones a ceritinib fueron similares en los pacientes con insuficiencia renal leve y moderada y con



función renal normal sugiriendo que no es necesario un ajuste de dosis en pacientes con deterioro renal leve a moderado. En el estudio clínico no se incluyeron pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr inferior a 30 mL/min).

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

Interacciones farmacológicas

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

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

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

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

Efecto de los reductores del ácido gástrico sobre el ceritinib: Los reductores del ácido gástrico (por ej., inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de los receptores H₂, antiácidos) pueden alterar la solubilidad del ceritinib y reducir su biodisponibilidad ya que ceritinib presenta solubilidad dependiente del pH y se vuelve muy poco soluble con el aumento del pH in vitro. No se realizó un estudio especializado para evaluar el efecto de los reductores del ácido gástrico sobre la biodisponibilidad del ceritinib.

Datos de toxicidad preclínica

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se realizaron estudios de carcinogenicidad con ceritinib.

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

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



utilizando células TK6. Ceritinib no fue clastogénico en el ensayo del micronúcleo de rata *in vivo*.

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

Toxicología y/o farmacología en animales

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

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

POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION

Población objetivo general

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

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

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

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

Modificaciones de la dosis

Las recomendaciones para modificaciones de la dosis de ZYKADIA™ por reacciones adversas se proporcionan en la Tabla 3.

Aproximadamente el 58% de los pacientes que iniciaron el tratamiento a la dosis recomendada requirió por lo menos una reducción de la dosis y la mediana del tiempo hasta la primera reducción de la dosis fue de 7 semanas basado en la información de 4 estudios clínicos con ZYKADIA™.

Discontinuar ZYKADIA™ en pacientes que no toleren 300 mg diarios


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

Tabla 3: Recomendaciones para la interrupción, reducción o discontinuación de la dosis de ZYKADIA™

Crterios	Administración de ZYKADIA
<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de ALT o AST a más de 5 veces el LSN <u>con</u> • aumento de la bilirrubina total inferior o igual a 2 veces el LSN 	Suspender hasta la recuperación al nivel inicial o inferior o igual a 3 veces el LSN, luego reanudar ZYKADIA™ con una reducción de la dosis de 150 mg.
<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de ALT o AST a más de 3 veces el LSN <u>con</u> • aumento de la bilirrubina total a más de 2 veces el LSN en ausencia de colestasis o hemólisis 	Discontinuar ZYKADIA™ en forma permanente.
ILD/neumonitis de cualquier grado relacionadas con el tratamiento	Discontinuar ZYKADIA™ en forma permanente.
Intervalo QTc superior a 500 mseg por lo menos en 2 ECGs por separado	Suspender hasta que el intervalo QTc sea inferior a 481 mseg o se haya recuperado al nivel inicial si el QTc inicial es superior o igual a 481 mseg, luego reanudar ZYKADIA™ con una reducción de la dosis de 150 mg.
Prolongación del intervalo QTc combinada con Torsade de pointes o taquicardia ventricular polimórfica o signos/síntomas de arritmia seria	Discontinuar ZYKADIA™ en forma permanente.
Náuseas, vómitos o diarrea intensos o intolerables a pesar de un tratamiento antiemético o antidiarreico óptimo	Suspender hasta la mejoría, luego reanudar ZYKADIA™ con una reducción de la dosis de 150 mg.
Hiperglucemia persistente superior a 250 mg/dL a pesar del tratamiento hipoglucemiante óptimo	<p>Suspender hasta que la hiperglucemia esté adecuadamente controlada, luego reanudar ZYKADIA™ con una reducción de la dosis de 150 mg.</p> <p>Si no puede lograrse el control glucémico adecuado con un tratamiento médico óptimo, discontinuar ZYKADIA™.</p>
Bradicardia sintomática que no sea potencialmente fatal	Suspender hasta la recuperación a bradicardia asintomática o a una frecuencia cardíaca de 60 lpm o más, evaluar las medicaciones concomitantes conocidas por causar bradicardia, y ajustar la dosis de ZYKADIA™.
Bradicardia clínicamente significativa que requiere intervención o bradicardia potencialmente fatal en pacientes que reciben medicación concomitante también conocida por causar bradicardia o medicación conocida por causar hipotensión	<p>Suspender hasta la recuperación a bradicardia asintomática o a una frecuencia cardíaca de 60 lpm o más.</p> <p>Si se puede ajustar o discontinuar la medicación concomitante, reanudar ZYKADIA™ con una reducción de la dosis de 150 mg, con controles frecuentes.</p>
Bradicardia potencialmente fatal en pacientes que no están tomando medicaciones concomitantes también conocidas por causar bradicardia o conocidas por causar hipotensión	Discontinuar ZYKADIA™ en forma permanente.

5278



Lipasa sérica elevada o amilasa mayor o igual a Grado 3	<p>Detener la administración de ZYKADIA™ y monitorear la lipasa o amilasa sérica</p> <p>Reanudar ZYKADIA™ con una reducción de 150 mg si la lipasa o amilasa sérica vuelven a ser menores o iguales a Grado 1.</p>
<p>CTCAE, Criterios terminológicos comunes para eventos adversos v4.03 ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; LSN, límite superior normal; ILD, enfermedad pulmonar intersticial; ECG, electrocardiograma</p>	

Modificaciones de la dosis por inhibidores potentes de la CYP3A4

Evitar el uso simultáneo de inhibidores potentes de la CYP3A durante el tratamiento con ZYKADIA™

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

Modo de administración

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

CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

ADVERTENCIAS

Toxicidad gastrointestinal grave o persistente

Se observó diarrea, náuseas o vómitos en el 96% de los pacientes tratados con ZYKADIA™ en estudios clínicos, incluyendo casos graves en el 12% de los pacientes. Se realizaron modificaciones de la dosis debido a diarrea, náuseas o vómitos en el 33% de los pacientes.

Controlar y tratar a los pacientes utilizando los tratamientos de referencia que incluyen antidiarreicos, antieméticos, o reemplazo de líquidos, según se indique. Sobre la base de la gravedad de la reacción adversa al fármaco, suspender ZYKADIA™ y reanudar a una dosis reducida como se describe en la Tabla 1. Si ocurren vómitos durante el curso del tratamiento, el paciente no debe tomar una dosis adicional, pero debe continuar con la próxima dosis programada.

Hepatotoxicidad

Casos de hepatotoxicidad inducida ocurrieron en menos del 1% de los pacientes tratados con ZYKADIA™ en estudios clínicos. Se produjeron aumentos de la alanina aminotransferasa (ALT) a más de 5 veces el límite superior normal (LSN) en el 25% de los pacientes tratados con ZYKADIA™. Cuatro pacientes (0,8%) requirieron la discontinuación permanente debido a hepatotoxicidad. Elevaciones concurrentes en ALT



mayores a 3 veces la ULN y un total de bilirrubina mayor a 2 veces ULN, con fosfatasa alcalina normal, ocurrieron en menos de 1% de los pacientes.

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

Enfermedad pulmonar intersticial (ILD)/Neumonitis

Ocurrieron casos de ILD/neumonitis graves, potencialmente fatales, o fatales en los pacientes tratados con ZYKADIA™ en estudios clínicos. Se informó ILD/neumonitis en el 4% de pacientes. Se informaron ILD/neumonitis grado 3 ó 4 CTCAE en el 2% de los pacientes, y se informaron ILD/neumonitis fatales en 1 paciente (0,4%). El uno por ciento (1%) de los pacientes discontinuó ZYKADIA™ en el Estudio 1 por ILD/neumonitis.

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.

Prolongación del intervalo QT

La prolongación del intervalo QTc puede llevar a un incremento del riesgo por taquiarritmias ventriculares (por ejemplo, torsade de pointes) o muerte súbita, ocurrió en pacientes tratados con ZYKADIA™ en estudios clínicos. El cuatro por ciento (4%) de los pacientes experimentó aumento del intervalo QTc respecto del valor basal superior a 60 mseg . Un análisis central de información de electrocardiograma (ECG) demostró nuevo QTc mayor a 500 msec en 1 paciente (0.2%) . Un análisis farmacocinético 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 como se describe en la Tabla 1. Discontinuar ZYKADIA™ en forma permanente en pacientes que desarrollen prolongación del intervalo QTc combinada con Torsade de pointes o taquicardia ventricular polimórfica o signos/síntomas de arritmia seria.

Hiperglucemia

Casos de hiperglucemia ocurrieron en pacientes que reciben ZYKADIA™ en estudios clínicos. Se produjo hiperglucemia grado 3-4 CTCAE, sobre la base de los resultados de laboratorio, en el 12% de los pacientes. Hubo un aumento de 5.8 veces en el riesgo de



hiperglucemia grado 3-4 CTCAE en pacientes con diabetes o intolerancia a la glucosa y un aumento de 1.2 veces en pacientes que recibían corticoesteroides.

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

Bradicardia

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

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

Análisis de laboratorio y monitoreo

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

Toxicidad embriofetal

Sobre la base de su mecanismo de acción, ZYKADIA™ puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En estudios en animales, la administración de ceritinib a ratas y conejos durante la organogénesis con exposiciones en plasma materno inferiores a la dosis recomendada en humanos de 750 mg diarios causó aumentos en las anomalías esqueléticas en ratas y conejos. Informar a las mujeres con potencial reproductivo el potencial peligro para el. Recomendar a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen anticoncepción efectiva durante el tratamiento con ZYKADIA y durante por lo menos 2 semanas después de finalizado el tratamiento.



PRECAUCIONES

Efecto de otros fármacos sobre ceritinib

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

Inhibidores potentes de la CYP3A

El ketoconazol (un inhibidor potente de la CYP3A4/P-gp) aumentó la exposición sistémica de ceritinib [ver Farmacología clínica (12.3)]. Evitar el uso simultáneo de inhibidores potentes de la CYP3A durante el tratamiento con ZYKADIA™. Si el uso simultáneo de inhibidores potentes de la CYP3A, incluidos ciertos antivirales (por ej., ritonavir), antibióticos macrólidos (por ej., telitromicina), antifúngicos (por ej., ketoconazol), y nefazodona, es inevitable, reducir la dosis de ZYKADIA™ aproximadamente un tercio, redondeada a la concentración de dosis múltiple de 150 mg más cercana. Después de la discontinuación de un inhibidor potente de la CYP3A, reanudar ZYKADIA™ a la dosis que se tomaba antes de iniciar el inhibidor potente de la CYP3A4.

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

Inductores potentes de la CYP3A

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

Efecto del ceritinib sobre otros fármacos

Ceritinib puede inhibir la CYP3A y la CYP2C9 en concentraciones clínicas [ver Farmacología clínica (12.3)]. Evitar el uso simultáneo de sustratos de la CYP3A y la CYP2C9 conocidos por tener índices terapéuticos estrechos o sustratos metabolizados principalmente por la CYP3A y la CYP2C9 durante el tratamiento con ZYKADIA™. Si el uso de estos medicamentos es inevitable, considerar una reducción de la dosis de los sustratos de la CYP3A con índices terapéuticos estrechos (por ej., astemizole, alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimus, tacrolimus) y de los sustratos de la CYP2C9 con índices terapéuticos estrechos (por ej., fenitoína, warfarina).

Mujeres con capacidad de concebir (y medidas anticonceptivas, si corresponde)

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

Embarazo

Embarazo categoría D

Resumen del riesgo

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

5278



paciente queda embarazada durante el tratamiento con este medicamento, informar a la paciente el potencial peligro para el feto.

Datos en animales

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

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

Lactancia

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

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

Anticoncepción

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

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

Uso en niños

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de ZYKADIA™ en pacientes pediátricos.

Uso en ancianos

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

Insuficiencia hepática

Debido a que ceritinib se elimina principalmente por vía hepática, los pacientes con insuficiencia hepática pueden tener mayor exposición. No se recomiendan ajustes de la dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total inferior o igual al



LSN y AST superior al LSN o bilirrubina total superior a 1,0 – 1,5 veces el LSN y cualquier nivel de AST) sobre la base de los resultados del análisis farmacocinético poblacional. No se determinó la dosis recomendada para pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se explican en mayor detalle en otras secciones del prospecto:

- Toxicidad gastrointestinal grave o persistente
- Hepatotoxicidad
- Enfermedad pulmonar intersticial/Neumonitis
- Prolongación del intervalo QT
- Hiperglucemia
- Bradicardia
- Análisis de laboratorio y monitoreo

Experiencia en estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

La evaluación de seguridad de ZYKADIA™ se basa en 525 pacientes ALK-positivos (515 pacientes con NSCLC y 10 pacientes ALK positivos con otros cánceres que recibieron ZYKADIA a una dosis de 750 mg diarios) en cuatro estudios clínicos. La mediana de duración de la exposición a ZYKADIA fue de 33 semanas. Las características de la población del estudio fueron: mediana de edad 53 años, menores de 65 años (83%), mujeres (54%), caucásicos (56%), asiáticos (42%), NSCLC de histología adenocarcinomatosa (92%), EF ECOG 0 ó 1 (89%), metástasis cerebral (53%), y número de tratamientos previos 2 o más (73%). En un estudio clínico (Estudio 1) multicéntrico, rama simple. Abierto el 97% de los pacientes no fueron nunca o previamente fumadores.

Se realizaron ajustes de dosis por reacciones adversas en el 75% de los pacientes tratados con ZYKADIA™ en estudios clínicos. Las reacciones adversas más frecuentes, informadas en por lo menos el 10% de los pacientes, que dieron lugar a ajustes o interrupciones de la dosis, fueron: aumento de ALT (29%), náuseas (19%), vómitos (19%), diarrea (16%) y aumento de AST (16%). Las reacciones adversas serias al fármaco informadas en el 2% fueron neumonía (4%), disnea (3%), convulsión (2%), pneumonitis (2%) y pirexia (2%). Reacciones adversas fatales en pacientes tratados con ZYKADIA™ ocurrieron en 3 pacientes e incluye enfermedad intersticial pulmonar, falla multiorganica y neumonía (1 paciente cada caso). El tratamiento se discontinuó por reacciones adversas en el 9% de los pacientes tratados con ZYKADIA. Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a la discontinuación neumonía (0,8%), neumonitis (0,8%), y náuseas (0,6%).

Las Tablas 4 y 5 resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio frecuentes observadas en pacientes tratados con ZYKADIA™ a dosis iniciales de 750 mg en 4 estudios clínicos.

Tabla 4: Reacciones adversas (>10% para todos los grados NCI CTCAE* o ≥2% para los grados 3-4) en pacientes ALK-positivos tratados con ZYKADIA™

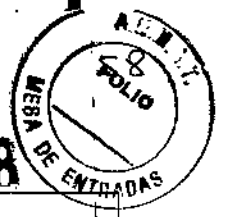
	ZYKADIA™ N=525	
	Todos los grados	Grado 3-4
	%	%
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	84	5
Náuseas	80	5
Vómitos	63	5
Dolor abdominal ^a	48	2
Estreñimiento	25	0.6
Trastornos del esófago ^b	15	0.4
Trastornos generales y reacciones en el sitio de administración		
Fatiga ^c	50	7
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Disminución del apetito	41	2
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción ^d	19	0.4
Trastornos cardíacos		
Pericarditis ^e	6	3

*Criterios terminológicos comunes para eventos adversos (versión 4.03) del Instituto Nacional de Cáncer
^aDolor abdominal (dolor abdominal, dolor abdominal superior, malestar abdominal, molestia epigástrica)
^bTrastornos del esófago (dispepsia, enfermedad de reflujo gastroesofágico, disfagia)
^cFatiga (fatiga, astenia)
^dErupción (erupción, erupción maculopapular, dermatitis acneiforme)
^ePericarditis (pericarditis, efusión pericardica)

Otras reacciones adversas clínicamente significativas que ocurrieron en pacientes tratados con ZYKADIA incluyeron neuropatía (16%; consistentes en parestesia, debilidad muscular, hipoestesia, neuropatía periférica, trastorno de la marcha, neuropatía sensorial periférica, disestesia, hipotonía neuralgia, fornicación, neurotoxicidad, neuropatía motora periférica, parálisis del nervio peroneal o polineuropatía), trastorno de la visión (8%; deterioro de la visión, visión borrosa, diplopía, fotopsia, reducción de la agudeza visual, trastorno de la acomodación, presbiopía, o defecto del campo visual), prolongación del intervalo QT (6%), pneumonitis (3% pneumonitis o ILD), bradicardia (2% bradicardia o sinus bradicardia), falla renal (2%, falla renal o falla renal aguda), deterioro renal (1% deterioro renal o azotemia), hepatotoxicidad (0.6%, hepatotoxicidad, daño al hígado inducido por el fármaco, hepatitis colestática o daño hepatocelular), y pancreatitis (0,4%).

Tabla 5: Anormalidades de laboratorio clave que ocurrieron en ≥10% (Todos los grados NCI CTCAE) de los pacientes ALK-positivos tratados con ZYKADIA™

	ZYKADIA™ N=525	
	Todos los grados	Grado 3-4
	%	%



5278

Aumento de la alanina transaminasa (ALT)	74	25
Aumento de la aspartato transaminasa (AST)	71	12
Aumento de la creatinina	61	2
Aumento de la glucosa	50	12
Disminución de la hemoglobina	42	5
Disminución del fosfato	36	6
Aumento de la lipasa*	30	11
Aumento de la amilasa	25	5
Aumento de la bilirrubina (total)	10	0.6
* Basado en un estudio clínico multicéntrico, abierto (estudio 1)		

SOBREDOSIFICACION

No hay experiencia informada con sobredosificación en seres humanos. En todos los casos de sobredosis, 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

PRESENTACION

Envase contenido 70 y 150 cápsulas duras

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar a menos de 25°C.

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

Elaborado en:

Novartis Pharma Stein AG. Stein, Suiza.

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

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

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

Última revisión: 31/03/2015 - Exedito

Tracking Number: 2015-PSB/GLC-0740-e + 2014 PSB/GLC-0715-s



**ZYKADIA™
CERITINIB**

Cápsulas duras
Venta bajo receta archivada

INDUSTRIA SUIZA

FORMULA

Cada cápsula dura de 150 mg de ZYKADIA™ contiene:

Ceritinib.....150 mg

Excipientes:

Celulosa microcristalina 150 mg, Celulosa hidroxipropilica 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.

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.

En este prospecto

- 1 Qué es ZYKADIA y para qué se usa
- 2 Lo que debe saber antes de tomar ZYKADIA y mientras lo toma
- 3 Cómo tomar ZYKADIA
- 4 Posibles efectos secundarios
- 5 Cómo guardar ZYKADIA
- 6 Contenido del envase y otra información

¿Qué es ZYKADIA™ y para qué se usa?

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

Se desconoce si ZYKADIA™ es seguro y efectivo en niños.



¿Cómo actúa ZYKADIA™?

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

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

Lo que debe saber antes de tomar ZYKADIA™ y mientras lo toma

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

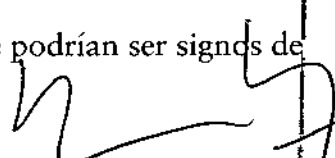
Tenga especial cuidado con ZYKADIA™

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

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

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

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


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

d



52

- Si experimenta sed excesiva o aumento en la frecuencia de la orina, ya que podría 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 ZYKADIA™.

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

ZYKADIA™ no debe usarse en niños o adolescentes menores de 18 años de edad

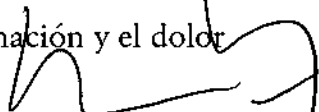
Controles durante su tratamiento con ZYKADIA™

El médico debe realizarle análisis de sangre antes de que inicie el tratamiento con ZYKADIA™ para verificar su hígado y páncreas y para verificar los niveles de azúcar en su cuerpo. Su doctor deber hacer análisis sanguíneos cada mes de allí en adelante para evaluar el estado de su hígado mientras toma ZYKADIA™. El médico también debe llevar a cabo análisis de sangre para verificar su páncreas y el nivel de azúcar en la sangre a intervalos regulares mientras está tomando ZYKADIA™.

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

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

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


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

d.



- Astemizol, un medicamento antihistamínico usado para prevenir alergias.
- Ciclosporina, tacrolimus y sirolimus, medicamentos usados en el trasplante de órganos para prevenir el rechazo del órgano trasplantado.
- Ergotamina, medicamento usado para tratar la migraña.
- Alfentanilo y fentanilo, medicamentos usados para tratar el dolor intenso

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

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

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

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

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

Embarazo y lactancia

• Mujeres embarazadas

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

• Madres en período de lactancia

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

Administración de ZYKADIA™ en relación con la comida y bebida

Tome ZYKADIA™ con el estómago vacío. No se deben ingerir alimentos durante al menos dos horas antes de la administración de la dosis de ZYKADIA™ y durante dos horas después de la administración de la dosis de ZYKADIA™.

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

¿Cómo tomar ZYKADIA™?

- Tome ZYKADIA™ exactamente como le indica su médico. No cambie su dosis ni interrumpa la toma salvo por indicación de su médico.
- Tome ZYKADIA™ 1 vez al día.
- Tome ZYKADIA™ con el estómago vacío, no coma durante 2 horas antes y no coma durante 2 horas después de tomar ZYKADIA™.

5278



- Si omite una dosis de ZYKADIA™, tómela apenas lo recuerde. Si su dosis siguiente debe tomarse dentro de las 12 horas, entonces no tome la dosis omitida. Sólo tome la dosis siguiente en su horario habitual.
- Si experimenta vómitos después de tragar las cápsulas de ZYKADIA™, no tome más cápsulas hasta la siguiente dosis programada.

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

¿Durante cuánto tiempo tomar ZYKADIA™?

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

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

Si toma más ZYKADIA™ del que debería

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

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

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

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

Si olvida tomar ZYKADIA™

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

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

Posibles efectos secundarios

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

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

- dificultad para respirar o tragar
- hinchazón de la cara, los labios, la lengua o la garganta



- comezón intensa en la piel, con una erupción rojiza o protuberancias elevadas

Algunos efectos secundarios podrían ser graves

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

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

Otros posibles efectos secundarios

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

Efectos secundarios muy frecuentes

(Estos efectos secundarios podrían afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- diarrea
- náuseas
- vómitos
- dolor abdominal
- cansancio (fatiga)
- resultado anómalo en análisis sanguíneos del hígado (nivel alto de una enzima llamada alanina-aminotransferasa [ALAT] o aspartato-aminotransferasa [ASAT], que proporciona información acerca del estado del hígado)
- disminución del apetito
- estreñimiento
- ardor de estómago (posible signo de un trastorno del esófago)
- resultado anómalo de análisis sanguíneos de los riñones (nivel alto de creatinina en la sangre)
- erupción cutánea
- signos de nivel bajo de glóbulos rojos, lo cual se llama anemia

Efectos secundarios frecuentes

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

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

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



5278

- disminución significativa del flujo de orina, signos de problemas de los riñones, como insuficiencia o deficiencia de los riñones
- nivel alto de bilirrubina en la sangre

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

PRESENTACION

Envase contenido 70 y 150 cápsulas duras

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar a menos de 25°C.

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

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

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

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

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

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

Última revisión: 31/03/2015 - Expedito
Tracking Number: 2015-PSB/GLC-0740-e + 2014 PSB/GLC-0715-s


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11524
Aprobado