



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

DISPOSICIÓN N°

04114

BUENOS AIRES, 19 ENE. 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-012739-12-5 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LANCASTER PHARMA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 T.O. (T.O. Decreto 177/93).



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

DISPOSICIÓN N°

0414

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos perteneciente al Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que por expediente 1-0047-0000-10679-15-0 la firma recurrente presentó el Plan de Gestión de Riesgo ante el Departamento de Farmacovigilancia de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, el cual ha sido aprobado.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los



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

DISPOSICIÓN N° 0414

requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto N° 101/15 de fecha 16 de diciembre de 2015.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial CRIZTER y nombre/s genérico/s CRIZOTINIB, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por LANCASTER PHARMA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º- Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de próspecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º- Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos



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

DISPOSICIÓN N°

0414

precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º- Establécese que la firma LANCASTER PHARMA S.A. deberá cumplir el Plan de Gestión de Riesgo, aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

ARTICULO 7º- En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 8º- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 9º- Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades



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

DISPOSICIÓN N° **0414**

Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente.

Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-012739-12-5

DISPOSICIÓN N°:

0414

ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD

MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº:

0414

Nombre comercial: CRIZTER.

Nombre/s genérico/s: CRIZOTINIB.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LAPRIDA 43, AVELLANEDA, PROVINCIA DE BUENOS
AIRES

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se
detallan a continuación:

Forma farmacéutica: CAPSULAS.

Nombre Comercial: CRIZTER.

Clasificación ATC: L01XE16.

Indicación/es autorizada/s: Es un inhibidor de quinasas indicado para el
tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas
localmente avanzado o metastásico con resultado positivo para la quinasa del
linfoma anaplásico (ALK) determinado mediante un test aprobado por FDA.

Concentración/es: 200 mg de CRIZOTINIB.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:



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

0414

Genérico/s: CRIZOTINIB 200 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 12 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 83 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 2 mg, ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 20 mg, FOSFATO DE CALCIO DIBASICO ANHIDRO 83 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC INACTINICO.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 60 CAPSULAS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 60 CAPSULAS.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: ALMACENAR DE 20°C A 25°C, CON OSCILACIONES PERMITIDAS DE 15°C A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: CAPSULAS.

Nombre Comercial: CRIZTER.

Clasificación ATC: L01XE16.

Indicación/es autorizada/s: Es un inhibidor de quinasas indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico con resultado positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) determinado mediante un test aprobado por FDA.

Concentración/es: 250 mg de CRIZOTINIB.



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

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CRIZOTINIB 250 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 15 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 103.75 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 2.5 mg, ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 25 mg, FOSFATO DE CALCIO DIBASICO ANHIDRO 103.75 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC INACTINICO.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 60 CAPSULAS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 60 CAPSULAS.


Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: ALMACENAR DE 20°C A 25°C, CON OSCILACIONES PERMITIDAS DE 15°C A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°:

0 4 1 4



ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

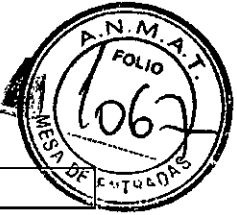
ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N° **0414**

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

041



PROYECTO DE RÓTULO

CRIZTER
CRIZOTINIB 200 mg
Cápsulas

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Envase conteniendo 60 cápsulas

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada Cápsula contiene

Crizotinib	200,00 mg
Celulosa microcristalina	83,00 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,00 mg
Fosfato de calcio dibásico anhidro	83,00 mg
Almidón glicolato de sodio	20,00 mg
Estearato de Magnesio	12,00 mg

Posología y forma de administración: Ver prospecto adjunto.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N°

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

CONSERVAR EN EL ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURAS INFERIORES A LOS 30 °C


Director Técnico: Sebastián Leandro

Elaborado en: Laboratorio Eczane Pharma S.A.

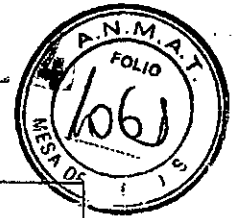
Laboratorio Lancaster Pharma S.A.

Av. 12 de octubre 4448- Quilmes- Buenos Aires

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA
DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS


Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

041



PROYECTO DE RÓTULO

CRIZTER
CRIZOTINIB 250 mg
Cápsulas

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Envase conteniendo 60 cápsulas

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada Cápsula contiene

Crizotinib	250,00 mg
Celulosa microcristalina	103,75 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,50 mg
Fosfato de calcio dibásico anhidro	103,75 mg
Almidón glicolato de sodio	25,00 mg
Estearato de Magnesio	15,00 mg

Posología y forma de administración: Ver prospecto adjunto.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N°

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

CONSERVAR EN EL ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURAS INFERIORES A LOS 30 °C

Director Técnico: Sebastián Leandro

Elaborado en: Laboratorio Eczane Pharma S.A.

Laboratorio Lancaster Pharma S.A.

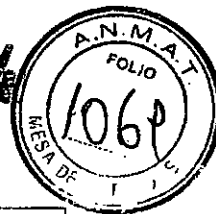
Av. 12 de octubre 4448- Quilmes- Buenos Aires

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA
DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**


Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

5

0414



PROYECTO DE PROSPECTO

CRIZTER
CRIZOTINIB 200 mg y 250mg
Cápsulas

Venta Bajo Receta Archivada
Envase conteniendo 60 cápsulas

Industria Argentina

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada Cápsula de 200 mg contiene

Crizotinib	200,00 mg
Celulosa microcristalina	83,00 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,00 mg
Fosfato de calcio dibásico anhidro	83,00 mg
Almidón glicolato de sodio	20,00 mg
Estearato de Magnesio	12,00 mg

Cada Cápsula de 250 mg contiene

Crizotinib	250,00 mg
Celulosa microcristalina	103,75 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,50 mg
Fosfato de calcio dibásico anhidro	103,75 mg
Almidón glicolato de sodio	25,00 mg
Estearato de Magnesio	15,00 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico, código ATC: L01XE16.

INDICACIONES

Crizter es un inhibidor de quinasas indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico (CPCNP) con resultado positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK, por sus siglas en inglés), determinado mediante un test aprobado por FDA.


Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

041



Esta indicación está basada en la tasa de respuesta. No hay datos disponibles que demuestren mejoras en los resultados informados por los pacientes ni en la sobrevida con Crizter.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descripción

El Crizter es un inhibidor de receptores de las tirosina quinasas, de administración oral.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Luego de la administración de una dosis única por vía oral, el Crizter se absorbió con una mediana de tiempo hasta la concentración máxima de 4 a 6 horas. Luego de la administración de 250 mg de crizotinib, dos veces al día, se alcanzó un estado estacionario al cabo de 15 días, y este permaneció estable, con una razón mediana de acumulación de 4,8. La exposición sistémica en estado estacionario (C_{min} y AUC) pareció aumentar en medida mayor que la proporcional a la dosis con un rango de dosis de 200-300 mg, dos veces por día.


La media de la biodisponibilidad absoluta del Crizter fue del 43% (rango: 32% a 66%) luego de la administración de una dosis única de 250 mg por vía oral

Una comida de alto contenido graso redujo el AUCmax y la C_{min} del Crizter en aproximadamente un 14%. Crizter puede administrarse con o sin comidas.

Distribución

La media geométrica del volumen de distribución (V_{ss}) del crizotinib fue de 1.772 l luego de la administración intravenosa de una dosis de 50 mg, lo cual indica una distribución extensiva en los tejidos desde el plasma.

La unión del Crizter a proteínas plasmáticas humanas *In vitro* es de un 91% y es independiente de la concentración del medicamento. Los estudios *in vitro* sugieren que el crizotinib es un sustrato de la glucoproteína p (P-gp). La razón de la concentración de sangre a plasma fue de aproximadamente 1.


Sebastián Esandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

0414



Metabolismo

Los estudios in vitro demostraron que el crizotinib es metabolizado predominantemente por la CYP3A4/5. Las vías metabólicas primarias en seres humanos fueron la oxidación del anillo piperidínico a lactama de crizotinib y O-desalquilación, con la conjugación subsiguiente de Fase 2 de metabolitos O-desalquilados.

Los estudios in vitro en microsomas hepáticos humanos demostraron que el crizotinib es un inhibidor dependiente del tiempo de la CYP3A.

Eliminación

Luego de dosis únicas de Crizter, la vida media terminal plasmática aparente del Crizter fue de 42 horas en los pacientes.

Luego de la administración de una dosis única de 250 mg de Crizter radiomarcado en voluntarios sanos, un 63% y un 22% de la dosis administrada fue recuperada en las heces y en la orina, respectivamente. El Crizter inalterado representó aproximadamente un 53% y un 2,3% de la dosis administrada en heces y en orina, respectivamente.

La media del clearance aparente (CL/F) del crizotinib fue menor en el estado estacionario (60 l/h) luego de la administración de 250 mg, dos veces al día, que luego de una dosis única de 250 mg por vía oral (100 l/h), lo cual probablemente se debió a la autoinhibición de CYP3A por el crizotinib luego de múltiples dosis.

Interacciones medicamentosas

Administración concomitante de Crizter y sustratos de la CYP3A

El Crizter inhibe la CYP3A tanto in vitro como in vivo. La administración concomitante de crizter (250 mg, dos veces al día durante 28 días) en los pacientes tuvo como consecuencia una media geométrica del AUC del midazolam por vía oral que fue 3,7 veces mayor que la observada cuando el midazolam se administró solo, lo cual sugiere que el Crizter es un inhibidor moderado de la CYP3A.

Administración concomitante de crizotinib e inhibidores de la CYP3A

La administración concomitante de una dosis única de 150 mg por vía oral de crizotinib en presencia de ketoconazol (200 mg, dos veces por día), un inhibidor potente de la CYP3A, tuvo como consecuencia aumentos en la exposición sistémica al Crizter, con valores de AUC del Crizter que fueron aproximadamente 3,2 veces, mayores que los observados al administrar crizotinib solo. Sin embargo, no se ha evaluado la magnitud del efecto de los inhibidores de la CYP3A en la exposición al Crizter en estado estacionario.

Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

041



Administración concomitante de crizotinib e inductores de la CYP3A

La administración concomitante de una dosis única de 250 mg de Crizter con rifampicina (600 mg por día), un inductor potente de la CYP3A, redujo el AUC y la C_{max} del Crizter en un 82 y un 69%, respectivamente, en comparación con el Crizter solo. Sin embargo, no se ha evaluado el efecto de los inductores de la CYP3A en la exposición al Crizter en estado estacionario.

Administración concomitante de Crizter y antiácidos

La solubilidad acuosa del Crizter es dependiente del pH, con una solubilidad menor a un pH mayor. Los medicamentos que aumentan el pH gástrico (tales como los inhibidores de la bomba de protones, los bloqueadores H o los antiácidos) pueden reducir la solubilidad del Crizter y, como consecuencia, reducir la biodisponibilidad. Sin embargo, no se han realizado estudios formales.

Administración concomitante con otros sustratos de la CYP

Los estudios in vitro indicaron que es improbable que ocurran interacciones medicamentosas clínicas como consecuencia de la inhibición mediada por el Crizter del metabolismo de sustratos de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6. Un estudio in vitro en hepatocitos humanos indicó que es improbable que ocurran interacciones medicamentosas clínicas como consecuencia de la inducción mediada por el Crizter del metabolismo de sustratos de la CYP1A2 o CYP3A.

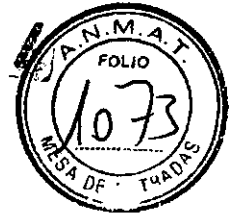
Administración concomitante con sustratos transportadores

El Crizter es un inhibidor de la glicoproteína p (P-gp) In vitro. Por lo tanto, el Crizter podría potencialmente aumentar las concentraciones plasmáticas de sustratos de la P-gp administrados de forma concomitante.

En estudios In vitro, el crizotinib no inhibió las proteínas transportadoras de absorción hepática humana OATP1B1 u OATP1B3 en concentraciones terapéuticas. Por lo tanto, es improbable que ocurran interacciones medicamentosas clínicas como consecuencia de la inhibición mediada por el crizotinib de la absorción hepática de los sustratos de estos transportadores.


Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

0414



Farmacocinética en poblaciones especiales

Insuficiencia hepática: Dado que el crizotinib se metaboliza extensamente en el hígado, es probable que la insuficiencia hepática aumente las concentraciones de Crizter en plasma. Sin embargo, no se ha estudiado el uso de Crizter en pacientes con insuficiencia hepática. Se excluyeron de los estudios clínicos los pacientes con un nivel de AST o ALT mayor de 2,5 veces el LSN, o mayor de 5 veces el LSN, si se debía a metástasis hepáticas. También se excluyeron pacientes con una bilirrubina total mayor de 1,5 veces el LSN.

Deterioro de la función renal: No se han realizado estudios destinados a evaluar el uso de Crizter en pacientes con deterioro de la función renal. En el estudio B, las concentraciones mínimas en el estado estacionario en pacientes con deterioro de la función renal leve (CLcr 60 a 90 ml/min, N=47) y moderado (CLcr 30 a 60 ml/min, N=27) fueron similares a aquellas observadas en pacientes con función renal normal (CLcr mayor de 90 ml/min, N=33). Existen datos limitados (N=1) en pacientes con deterioro de la función renal severa, y no hay datos disponibles en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal.

Grupo étnico: Luego de la administración de 250 mg, dos veces al día, (a C_{mix} y el AUC, del Crizter en estado estacionario en pacientes asiáticos fue 1,57 y 1,50 veces mayor que los observados en pacientes no asiáticos, respectivamente.


Electrofisiología cardiaca

El potencial de prolongación del intervalo QT del Crizter se evaluó en todos los pacientes que recibieron 250 mg de Crizter dos veces al día. Se realizaron registros triplicados de ECG en serie luego de una dosis única y en el estado estacionario para evaluar el efecto del crizotinib en los intervalos QT. Cuatro de 308 pacientes (1,3%) tuvieron un QT_{EF} mayor o igual a 500 mseg, y 10 de 289 pacientes (3,5%) presentaron un aumento del QT_{CF} respecto del nivel basal mayor o igual a 60 mseg según la evaluación automatizada con lectura automática de ECG. Un análisis farmacocinético/farmacodinámico sugirió un aumento del QT_{CF} dependiente de la concentración.

Cardiogénesis, mutagénesis, trastornos de fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con Crizter.

El Crizter fue genotóxico en un ensayo *In vitro* de micronúcleos en cultivos de ovarios de hámster chino, en un ensayo *In vitro* de aberraciones cromosómicas de linfocitos humanos,



Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

0416



y en ensayos in vivo de micronúcleos de médula ósea en ratas. El Crizter no fue mutagénico in vitro en el ensayo de mutación bacteriana reversa (Ames).

No se han realizado estudios específicos con crizotinib en animales para evaluar su efecto sobre la fertilidad. Sin embargo, se considera que el Crizter puede potencialmente reducir la función reproductiva y la fertilidad en humanos, sobre la base de hallazgos de estudios de toxicidad con dosis repetidas en ratas. Los hallazgos observados en el tracto reproductivo de los machos incluyeron degeneración de espermatoцитos testiculares en ratas que recibieron una dosis igual o mayor de 50 mg/kg/día durante 28 días (más de 3 veces el AUC con la dosis humana recomendada). Los hallazgos observados en el tracto reproductivo de hembras incluyeron necrosis unicelular de folículos ováricos en una rata que recibió 500 mg/kg/día (aproximadamente 10 veces la dosis humana recomendada por mg/mz) durante 3 días.


POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN Posología recomendada

La dosis y el régimen recomendados de Crizter es de 250 mg por vía oral, dos veces al día. Continuar el tratamiento siempre y cuando el paciente obtenga beneficio clínico con la terapia. Las cápsulas deben ingerirse enteras. Crizter puede administrarse con o sin las comidas. En caso de omisión de una dosis de Crizter, deberá administrarse tan pronto como recuerde hacerlo el paciente, salvo que resten menos de 6 horas hasta la dosis siguiente, en cuyo caso el paciente no debe tomar la dosis omitida. El paciente no debe tomar 2 dosis en forma simultánea para compensar la dosis omitida.

Modificación de la dosis

Puede requerirse la interrupción y/o reducción de la dosis según la seguridad y la tolerabilidad individuales. En caso de que se requiera una reducción de la dosis, (a dosis de Crizter deberá reducirse a 200 mg por vía oral, dos veces al día. Si se requiere una reducción mayor, la dosis deberá reducirse a 250 mg por vía oral, una vez al día, según la seguridad y la tolerabilidad individuales. En las tablas 3 y 4, se proporcionan pautas para la reducción de la dosis en caso de toxicidades hematológicas y no hematológicas.

Tabla 3: Modificación de la dosis de Crizter - Toxicidades hematológicas'


Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M/N. 14.746

0414



Grado de CTCAE"	Posología de Crizter
Grado 3	Discontinuar hasta la recuperación hasta recuperación igual o menor a grado 2, luego retomar con la misma posología
Orado 4	Discontinuar hasta la recuperación igual o menor a grado 2 luego retomar con una dosis de 200 mg, dos veces al día

Salvo linfopenia (a menos que esté relacionada con eventos clínicos, p. ej. infecciones oportunistas). 'Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del NCI (Instituto Nacional del Cáncer). En caso de recidiva, discontinuar hasta la recuperación hasta un grado <2, luego retomar con una dosis de 250 mg, una vez al día. Discontinuar permanentemente en caso de una recidiva de grado 4.

Tabla 4; Modificación de la dosis de Crizter • Toxicidades no hematologías 1i de 250 mg,

Grado de CTCAE	Posología de Crizter
Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) o de la aspartato aminotransferasa (AST) de grado 3 o 4, con una bilirrubina total de grado s1 ,	Discontinuar hasta la recuperación hasta un grado s1 o hasta el nivel basal, luego retomar con una dosis de 200 mg, dos veces al día*.

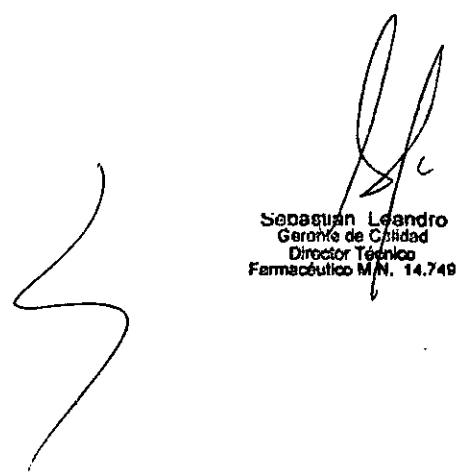
Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.H. 14.749

041



Aumento de la ALT o de la AST de grado 2, 3 o 4 con aumento concurrente de la bilirrubina total de grado 2, 3 o 4 (en ausencia de colestasis o hemolisis)	Discontinuar permanentemente.
Neumonitis de cualquier grado*	Discontinuar permanentemente.
Prolongación del intervalo QTc de grado 3	Discontinuar hasta la recuperación hasta un grado s1 , luego retomar con una dosis de 200 mg, dos veces al día*.
Prolongación del intervalo QTc de grado 4	Discontinuar permanentemente.
*En caso de recidiva, discontinuar hasta la recuperación hasta un grado si, luego retomar con una dos una vez al día. Discontinuar permanentemente en caso de nueva recidiva de grado 3 o 4. No atribuible a la progresión del CPCNP, otra enfermedad pulmonar, infección o efecto de radiación.	

Una vez al mes, deben realizarse hemogramas completos que incluyan un recuento diferencial de leucocitos según la indicación clínica, con un aumento de la frecuencia de repetición de análisis en caso de observarse anomalías de grado 3 o 4, o en caso de fiebre o infección. Deben realizarse análisis de función hepática en forma mensual y según indicación clínica, con un aumento de la frecuencia de repetición de análisis en caso de observarse anomalías de grado 2, 3 o 4.


Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

0414



CONTRAINDICACIONES

El uso de Crizter está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al crizotinib o a algún otro componente de Crizter.

ADVERTENCIAS

Hepatoxicidad

Se ha reportado hepatotoxicidad derivada del uso del medicamento con resultado fatal. Estos casos ocurrieron en menos del 1% de los pacientes en tratamiento con Crizter en estudios clínicos. Se detectaron aumentos concurrentes de la ALT de más de 3 veces el límite superior normal y de la bilirrubina total de más de 2 veces el límite superior normal sin un aumento de la fosfatasa alcalina en menos de 1% de los pacientes con datos de laboratorio disponibles en ambos estudios.

Se observó un aumento de la ALT de grado 3 o 4 en un 7X de los pacientes en el Estudio A y en un 4X de los pacientes en el Estudio B. Los aumentos de grado 3 o 4 generalmente fueron asintomáticos y reversibles con la interrupción de la dosis. Los pacientes generalmente retomaron el tratamiento con una dosis menor sin recurrencias. Sin embargo, en 3 pacientes del Estudio A (2%) y 1 paciente del Estudio B (menos del 1%) se requirió la discontinuación permanente del tratamiento. La elevación de las transaminasas ocurrió generalmente dentro de los primeros 2 meses de tratamiento. Deberán realizarse análisis de función hepática que incluyan ALT y bilirrubina total una vez al mes y según indicación clínica, con un aumento de la frecuencia de análisis en caso de aumentos de Grado 2, 3 o 4 con pacientes que experimenten aumentos de transaminasas.

Crizter ha estado asociado a casos de neumonitis severa, con riesgo de vida o letal relacionada con el tratamiento en ensayos clínicos, con una frecuencia de 4 de 255 (1,6%) pacientes, tanto en el Estudio A como en el Estudio B. Todos estos casos ocurrieron dentro de los dos meses luego del inicio del tratamiento. Se deberá controlar a los pacientes para detectar síntomas pulmonares de neumonitis. Deberán excluirse otras causas de neumonitis. Deberá discontinuarse permanentemente el uso de Crizter en pacientes con diagnóstico de neumonitis relacionada con el tratamiento.

Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

0414



Prolongación del Intervalo QT

Se ha observado una prolongación del intervalo QTc. El uso de Crizter debe evitarse en pacientes con síndrome de QT largo congénito. Debe considerarse el control periódico con electrocardiogramas (ECG) y electrolitos en el caso de pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, bradiarritmias o anomalías electrolíticas o en aquellos que reciban medicamentos de los cuales se conoce que prolongan el intervalo QJ. Discontinuar permanentemente el uso de Crizter en pacientes que desarrollen una prolongación del Intervalo QTc de grado 4. Discontinuar el uso de Crizter en pacientes que desarrollen una prolongación del intervalo QTc de grado 3 hasta la recuperación hasta un grado s1, luego retomar el uso de Crizter con una dosis de 200 mg, dos veces al día. En caso de recidiva de la prolongación del intervalo QTc de grado 3, discontinuar el uso de Crizter hasta la recuperación hasta un grado si, luego retomar el uso de Crizter con una dosis de 250 mg, una vez al día. Discontinuar el uso de Crizter permanentemente en caso de recidiva de la prolongación del intervalo QTc de grado 3.

Análisis de ALK

Se requiere la detección de CPCNP ALK-positivo por medio de un análisis aprobado por la FpA, indicado para este uso, para la selección los pacientes que recibirán tratamiento con Crizter.

La evaluación del CPCNP ALK-positivo deberá realizarse en laboratorios con aptitud demostrada en el uso de la tecnología específica en cuestión. La realización inadecuada de los ensayos puede tener como consecuencia resultados poco confiables de los análisis.

Refiérase al prospecto del análisis aprobado por la FDA para obtener instrucciones para la identificación de pacientes elegibles para recibir tratamiento con Crizter

PRECAUCIONES

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Medicamentos que pueden aumentar la concentración de crizotinib en plasma

La administración concomitante de Crizter con inhibidores potentes de la CYP3A aumenta las concentraciones de Crizter en plasma. Debe evitarse el uso concomitante de inhibidores potentes de la CYP3A, incluso, a título ilustrativo, atazanavir, claritromicina, indinavir, Itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina,

Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

0414



troleandomidna y voriconazol. El pomelo o el jugo de pomelo también pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de crizotinib y deben evitarse. Se debe tener precaución con el uso concomitante de inhibidores moderados de la CYP3A.

Medicamentos que pueden reducir concentración de Crizter en plasma


La administración concomitante de Crizter con Inductores/ potentes de la CYP3A reduce las concentraciones de Crizter en plasma. Debe evitarse el uso concomitante de inductores potentes de la CYP3A, incluyendo, a título informativo, carbamazepina, fenobarbital, fenitofna, rifabutina, rifampina e hipérico.

Medicamentos cuyas concentraciones plasmáticas pueden verse alteradas por Crizter. El Crizter inhibe la CYP3A tanto in vitro como in vivo. Es posible que se requiera una reducción de la dosis para medicamentos concomitantes predominantemente metabolizados por la CYP3A. Debe evitarse la administración concomitante de Crizter con sustratos de la CYP3A con Índices terapéuticos estrechos, incluyendo, a título informativo, alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimus y tacrolimus.

Embarazo y lactancia Embarazo Categoría D Categoría D de embarazo

El uso de Crizter puede provocar daños al feto al administrarse en mujeres embarazadas, como consecuencia de su mecanismo de acción. No existen estudios adecuados y bien controlados del uso de Crizter en mujeres embarazadas. En estudios preclínicos en ratas, el crizotinib fue tóxico para embriones y fetos en niveles de exposición similares y mayores a los observados en humanos con la dosis clínica recomendada de 250 mg, dos veces al día. Se estudian los efectos sobre el desarrollo embrio-fetal. Hubo un aumento de las pérdidas posteriores a la implantación con dosis de 50mg/kg/día (aproximadamente 1,2 veces el AUC de la dosis humana recomendada) en ratas. No se observaron efectos teratogénicos en ratas con dosis de hasta la dosis materna tóxica de 200 mg/kg/día (aproximadamente 5 veces el AUC de la dosis humana recomendada) ni en conejas con dosis de hasta 60 mg/kg/día (aproximadamente 3 veces el AUC de la dosis humana recomendada), aunque se redujeron los pesos corporales de los fetos con estas dosis.

Se recomienda que las mujeres en edad fértil eviten quedar embarazadas durante el tratamiento con Crizter. Las mujeres en edad fértil que reciben este medicamento, o las parejas de mujeres en edad fértil que reciben este medicamento deben utilizar métodos


Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

0414



anticonceptivos adecuados durante la terapia y por al menos 90 días luego de completar la terapia. En caso de que se utilice este medicamento durante el embarazo, o si la paciente o la pareja del paciente queda embarazada durante el tratamiento con este medicamento, debe informarse al paciente del riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si Crizter se excreta en la leche materna. Dado que muchos medicamentos se excretan en la leche materna y debido a las reacciones adversas serías potenciales en lactantes con el uso de Crizter, debe tomarse una decisión respecto de si se discontinuará la lactancia o el medicamento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Uso pediátrico


No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Crizter en pacientes pediátricos. Se observó una reducción de la formación ósea en huesos largos en desarrollo de ratas inmaduras con una dosis de 150 mg/kg/día, con un régimen de una dosis al día durante 28 días (aproximadamente 10 veces el AUC en pacientes adultos con la dosis humana recomendada). Otras toxicidades que pueden afectar potencialmente a los pacientes pediátricos no se han evaluado en animales inmaduros.

Uso geriátrico

De los 119 pacientes del Estudio A, 16 (13%) tenían 65 años de edad o más. De los 136 pacientes en el Estudio B, 19 (1456) tenían 65 años o más. No se observaron diferencias generales de seguridad o eficacia en comparación con los pacientes más jóvenes.

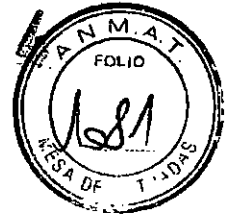
Insuficiencia hepática

No se ha estudiado el uso de Crizter en pacientes con Insuficiencia hepática. Dado que el crizotinib se metaboliza extensamente en el hígado, es probable que la insuficiencia hepática aumente las concentraciones de crizotinib en plasma. Se excluyeron de los estudios clínicos los pacientes con un nivel de AST o ALT mayor de 2,5 veces el LSN, o mayor de 5 veces el LSN, si se debía a metástasis hepáticas. También se excluyeron pacientes con una bilirrubina total mayor de 1,5 veces el LSN. Crizter debe utilizarse con precaución en pacientes con Insuficiencia hepática.



Senashyan Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmecubica M.N. 14.740

0414



Deterioro de la función renal

No se requiere un ajuste de dosis inicial en pacientes con deterioro de la función renal leve (clearance de creatinina [CLcr] de 60 a 90 ml/min) y moderado (CLcr de 30 a 60 ml/min), ya que las concentraciones mínimas en el estado estacionario en estos dos grupos fueron similares a las de pacientes con función renal normal (CLcr mayor de 90 ml/min) en el Estudio B. No puede determinarse el requerimiento potencial de un ajuste de dosis inicial en pacientes con deterioro de la función renal severo, ya que sólo había datos clínicos y farmacocinéticos disponibles de un paciente. Además, no había datos disponibles de pacientes con enfermedad renal en etapa terminal. Por lo tanto, se debe tener precaución con los pacientes con deterioro de la función renal severo (CLcr menor a 30 ml/min) o pacientes con enfermedad renal en etapa terminal. [Véase Características farmacológicas]

REACCIONES ADVERSAS

Los efectos adversos más frecuentemente registrados (>25%) son:

Trastornos oculares, incluye diplopía, fotopsia, fotofobia, visión borrosa, defecto de campo visual, deterioro visual, flóculos del humor, vítreo, destellos visuales y reducción de agudeza visual.

Trastornos Gastrointestinales: náuseas, diarrea, vómitos, constipación, trastornos esofágico(incluye dispepsia, disfagia, malestar/dolor/ardor epigástrico, esofagitis, obstrucción/dolor /espasmo/ulcera en el esófago, reflujo gastroesofágico, odinofagia y esofagitis por reflujo), dolor abdominal(Incluye malestar abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal superior y sensibilidad al tacto), estomatitis(incluye ulceraciones orales, glosodinia, glositis, queilitis, inflamación de las mucosas, dolor/malestar orofaríngeo, dolor oral).

Trastornos generales: edema(incluye edema, edema localizado y edema periférico), fatiga, dolor torácico (malestar en el torax y dolor torácico de tipo musculoesquelético), fiebre.

Infecciones e infestaciones : infecciones de las vías respiratorias superiores (incluye nasofaringitis, rinitis, faringitis e infecciones de las vías respiratorias superiores).

Estudio complementarios: Aumento de alanina, aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa.


Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

0414



Metabolismo y nutrición: disminución del apetito.

Trastornos musculoesqueléticos : artralgia, dolor de espalda.

Trastornos del sistema nervioso: mareos (incluye trastornos del equilibrio, mareos, y presincope), neuropatía (incluye sensación de ardor, parestesia, hiperestesia, hipoestesia, neuralgia, parestesia, neuropatía periférica, neuropatía motora periférica y neuropatía sensorial periférica, cefalea, disgeusia).

Trastornos psiquiátricos: insomnio

Trastornos respiratorios; tos, disnea.

Trastornos de la piel: Erupción cutánea.

Suelen suceder a las dos semanas del comienzo del tratamiento con Crizter. Los pacientes deben conocer estos posibles efectos, y tener precaución si conducen o realizan actividades que requieran importante atención. Se recomienda solicitar revisión oftalmológica especializada en los casos de fotopsias y alteraciones vítreas.

Neumonitis.

En EECC se han registrado neumonitis en 1-2% de pacientes. No obstante se debe vigilar la sintomatología pulmonar de los pacientes en tratamiento.

Alteraciones de la función hepática.

Se pueden producir elevaciones de transaminasas. Se resuelven con la interrupción del tratamiento simplemente. Se debe monitorizar la función hepática tanto transaminasas como con bilirrubina una vez al mes.

Prolongación del intervalo QT.

Debe evitarse el uso de Crizter en casos de pacientes con prolongaciones congénitas. Y tan solo en pacientes con ICC, bradiarritmias, alteraciones electrolíticas, o toma de otros medicamentos que afecten, podría ser recomendable la realización periódica de controles electrocardiográficos.

SOBREDOSIS

No hay casos conocidos de sobredosificación con Crizter. El tratamiento de la sobredosificación de Crizter debe consistir en cuidados paliativos generales. No existe un antídoto para el Crizter.


Sebastián Espindola
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

0414



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

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

Hospital A. Posadas - Tel: (011) 4664-6648 y 4668-7777

PRESENTACIÓN

Crizter 200 mg y 250 mg se presentan en envases conteniendo 60 cápsulas.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Almacenar de 20 °C a 25 °C con oscilaciones permitidas de 15 °C a 30 °C

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°:

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas."

MEDICAMENTO: MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.


Director Técnico: Sebastián Leandro

Elaborado en: Laboratorio Eczane Pharma S.A.

Laboratorio Lancaster Pharma S.A.

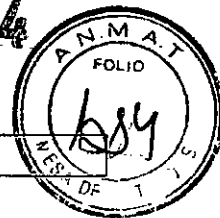
Av. 12 de octubre 4448- Quilmes- Buenos Aires

Fecha de última revisión:/...../.....



Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

0414



INFORMACION PARA EL PACIENTE

CRIZTER
CRIZOTINIB
Cápsulas

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento porque contiene información importante para Ud.

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda consulte con su médico.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

"Este medicamento ha sido prescripto solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas"

COMPOSICION:

Cada cápsula Crizter 200 mg contiene:

Crizotinib	200,00 mg
Celulosa microcristalina	83,00 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,00 mg
Fosfato de calcio dibásico anhidro	83,00 mg
Almidón glicolato de sodio	20,00 mg
Estearato de Magnesio	12,00 mg


Cada cápsula Crizter250 mg contiene:

Crizotinib	250,00 mg
Celulosa microcristalina	103,75 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,50 mg
Fosfato de calcio dibásico anhidro	103,75 mg
Almidón glicolato de sodio	25,00 mg
Estearato de Magnesio	15,00 mg

¿QUE ES CRIZTER? Y ¿PARA QUE SE UTILIZA?

Crizter es un inhibidor de quinasas indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico (CPCNP) con resultado positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK, por sus siglas en inglés), determinado mediante un test aprobado por FDA.

Esta indicación está basada en la tasa de respuesta. No hay datos disponibles que demuestren mejoras en los resultados informados por los pacientes ni en la supervivencia con Crizter.


Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749



¿QUE SE NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR CRIZTER?

Se ha reportado hepatotoxicidad derivada del uso del medicamento con resultado fatal. Estos casos ocurrieron en menos del 1% de los pacientes en tratamiento con Crizter en estudios clínicos. Se detectaron aumentos concurrentes de la ALT de más de 3 veces el límite superior normal y de la bilirrubina total de más de 2 veces el límite superior normal sin un aumento de la fosfatasa alcalina en menos de 1% de los pacientes con datos de laboratorio disponibles en ambos estudios.

Se observó un aumento de la ALT de grado 3 o 4 en un 7X de los pacientes en el Estudio A y en un 4X de los pacientes en el Estudio B. Los aumentos de grado 3 o 4 generalmente fueron asintomáticos y reversibles con la interrupción de la dosis. Los pacientes generalmente retomaron el tratamiento con una dosis menor sin recurrencias. Sin embargo, en 3 pacientes del Estudio A (2%) y 1 paciente del Estudio B (menos del 1%) se requirió la discontinuación permanente del tratamiento. La elevación de las transaminasas ocurrió generalmente dentro de los primeros 2 meses de tratamiento. Deberán realizarse análisis de función hepática que incluyan ALT y bilirrubina total una vez al mes y según indicación clínica, con un aumento de la frecuencia de análisis en caso de aumentos de Grado 2, 3 o 4 con pacientes que experimenten aumentos de transaminasas.

Neumonitis

Crizterha estado asociado a casos de neumonitis severa, con riesgo de vida o letal relacionada con el tratamiento en ensayos clínicos, con una frecuencia de 4 de 255 (1,6%) pacientes, tanto en el Estudio A como en el Estudio B. Todos estos casos ocurrieron dentro de los dos meses luego del inicio del tratamiento. Se deberá controlar a los pacientes para detectar síntomas pulmonares de neumonitis. Deberán excluirse otras causas de neumonitis. Deberá discontinuarse permanentemente el uso de Crizteren pacientes con diagnóstico de neumonitis relacionada con el tratamiento.

ADVERTENCIA Y PRECAUCIONES:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Medicamentos que pueden aumentar la concentración de Crizter en plasma

La administración concomitante de Criztercon inhibidores potentes de la CYP3A aumenta las concentraciones de crizotinib en plasma.

Debe evitarse el uso concomitante de inhibidores potentes de la CYP3A, incluso, a título ilustrativo, atazanavir, claritromicina, indinavir, Itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomidna y voriconazol.

El pomelo, o el jugo de pomelo también pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Crizter y deben evitarse.

Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749



Se debe tener precaución con el uso concomitante de inhibidores moderados de la CYP3A. Medicamentos que pueden reducir la concentración de Crizteren plasma.

La administración concomitante de Criztercon Inductores/potentes de la CYP3A reduce las concentraciones de crizotinib en plasma. Debe evitarse el uso concomitante de inductores potentes de la CYP3A, incluyendo, a título informativo, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampina e hipérico.

Medicamentos cuyas concentraciones plasmáticas pueden verse alteradas por Crizter.

El Crizterinhibe la CYP3A tanto in vitro como in vivo.

Es posible que se requiera una reducción de la dosis para medicamentos concomitantes predominantemente metabolizados por la CYP3A. Debe evitarse la administración concomitante de Crizter con sustratos de la CYP3A con Índices terapéuticos estrechos, incluyendo, a título informativo, alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimus y tacrolimus.

No tome crizter:

Algunos pacientes no deberán iniciar terapia con este medicamento sin consultar previamente a su médico para determinar si Crizteres adecuado para usted.

Niños y Mascotas

Mujeres embarazadas.

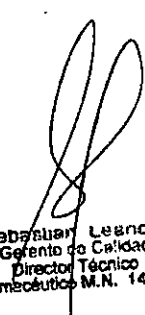
Mujeres que estén amamantando.

¿COMO TOMAR CRIZTER?

La dosis y el régimen recomendados de Crizteres de 250 mg por vía oral, dos veces al día. Continuar el tratamiento siempre y cuando el paciente obtenga beneficio clínico con la terapia. Las cápsulas deben ingerirse enteras. Crizter puede administrarse con o sin las comidas. En caso de omisión de una dosis de Crizter, deberá administrarse tan pronto como recuerde hacerlo el paciente, salvo que resten menos de 6 horas hasta la dosis siguiente, en cuyo caso el paciente no debe tomar la dosis omitida. El paciente no debe tomar 2 dosis en forma simultánea para compensar la dosis omitida.

Si tiene cualquier duda sobre el uso de este medicamento, consulte con su médico.

NO INTERRUMPA EL TRATAMIENTO CON CRIZTER, SIN HABLAR PRIMERO CON SU MEDICO.


Sebastian Leonoro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

0414



¿CUALES SON LOS POSIBLES EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER

CRIZTER?

Los efectos adversos más frecuentemente registrados (>25%) son:

Trastornos oculares, incluye diplopía, fotopsia, fotofobia, visión borrosa, defecto de campo visual, deterioro visual, flóculos del humor, vítreo, destellos visuales y reducción de agudeza visual.

Trastornos Gastrointestinales: náuseas, diarrea, vómitos, constipación, trastornos esofágico(incluye dispepsia, disfagia, malestar/dolor/ardor epigástrico, esofagitis, obstrucción/dolor /espasmo/ulcera en el esófago, reflujo gastroesofagico, odinofagia y esofagitis por reflujo), dolor abdominal(Incluye malestar abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal superior y sensibilidad al tacto), estomatitis(incluye ulceraciones orales, glosodinia, glositis, queilitis, inflamación de las mucosas, dolor/malestar orofaríngeo, dolor oral).

Trastornos generales: edema(incluye edema, edema localizado y edema periférico), fatiga, dolor torácico (malestar en el torax y dolor torácico de tipo musculoesquelético), fiebre.

Infecciones e infestaciones: infecciones de las vías respiratorias superiores (incluye nasofaringitis, rinitis, faringitis e infecciones de las vías respiratorias superiores.

Estudio complementarios: Aumento de alanina, aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa.

Metabolismo y nutrición: disminución del apetito.

Trastornos musculoesqueléticos : artralgia, dolor de espalda.

Trastornos del sistema nervioso: mareos (incluye trastornos del equilibrio, mareos, y presíncope), neuropatía (incluye sensación de ardor, sisestesia, hiperestesia, hipoestesia, neuralgia, parestesia, neuropatía periférica, neuropatía motora periférica y neuropatía sensorial periférica, cefalea, disgeusia.

Trastornos psiquiátricos: insomnio

Trastornos respiratorio; tos, disnea.

Trastornos de la piel: Erupción cutánea.

¿QUE DEBO HACER EN CASO DE SOBREDOSIFICACION?

No hay casos conocidos de sobredosificación con Crizter. El tratamiento de la sobredosificación de Crizter debe consistir en cuidados paliativos generales. No existe un antídoto para el Crizter.


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

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" Tel.: (011) 4962-6666/2247.

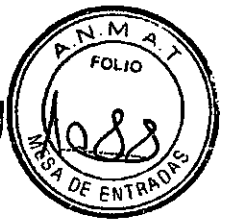
Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde" Tel.: (011) 4300-2115/ 4362-6063.

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

Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica" Tel.: (0221) 451-5555"


Sebastián Leandro
Garante de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.A. 14.749

0416



MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

PRESENTACIONES:

CRIZTER200 mg y 250 mg se presentan en envases conteniendo 60 cápsulas.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud

¿COMO DEBO CONSERVAR CRIZTER?

Almacenar de 20 °C a 25 °C con oscilaciones permitidas de 15 °C a 30 °C

Almacenar en su envase original.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°:

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas."

MEDICAMENTO: MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE 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.gob.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

Director Técnico: Sebastián Leandro

Elaborado en: Laboratorio Eczane Pharma S.A.

Laboratorio Lancaster Pharma S.A.

Av. 12 de octubre 4448 – Quilmes – Bs.As.- Rep. Argentina

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado n°

Fecha de última revisión:/...../.....

Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-012739-12-5

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 0414 y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por LANCASTER PHARMA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: CRIZTER.

Nombre/s genérico/s: CRIZOTINIB.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LAPRIDA 43, AVELLANEDA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:



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

Forma farmacéutica: CAPSULAS.

Nombre Comercial: CRIZTER.

Clasificación ATC: L01XE16.

Indicación/es autorizada/s: Es un inhibidor de quinasas indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico con resultado positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) determinado mediante un test aprobado por FDA.

Concentración/es: 200 mg de CRIZOTINIB.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CRIZOTINIB 200 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 12 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 83 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 2 mg, ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 20 mg, FOSFATO DE CALCIO DIBASICO ANHIDRO 83 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC INACTINICO.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 60 CAPSULAS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 60 CAPSULAS.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: ALMACENAR DE 20°C A 25°C, CON OSCILACIONES PERMITIDAS DE 15°C A 30°C.



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

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: CAPSULAS.

Nombre Comercial: CRIZTER.

Clasificación ATC: L01XE16.

Indicación/es autorizada/s: Es un inhibidor de quinasas indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico con resultado positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) determinado mediante un test aprobado por FDA.

Concentración/es: 250 mg de CRIZOTINIB.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CRIZOTINIB 250 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 15 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 103.75 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 2.5 mg, ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 25 mg, FOSFATO DE CALCIO DIBASICO ANHIDRO 103.75 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC INACTINICO.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 60 CAPSULAS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 60 CAPSULAS.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: ALMACENAR DE 20°C A 25°C, CON OSCILACIONES



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

PERMITIDAS DE 15°C A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a LANCASTER PHARMA S.A. el Certificado N° 57851, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 19 ENE. 2016 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

0414

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