



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

DISPOSICIÓN N°

1975

BUENOS AIRES, 06 MAR 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-004175-14-0 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones NOVARTIS ARGENTINA S.A., representada por NOVARTIS ARGENTINA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art.4º de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.



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

DISPOSICIÓN N°

1975

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Gestión de Información Técnica.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación y Registro 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 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 de acuerdo a la documentación agregada a fs. 285/6 el Plan de Gestión de Riesgo presentando por la firma recurrente mediante expediente 1-47-4164-14-2 se encuentra aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la



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

DISPOSICIÓN N°

1975

especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 1886/14.

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 ZYKADIA y nombre/s genérico/s CERITINIB, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.3., por NOVARTIS ARGENTINA 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: Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/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 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:



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

DISPOSICIÓN Nº

1975

"...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 NOVARTIS ARGENTINA 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 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



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

DISPOSICIÓN N°

1975

Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente.
Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-0000-004175-14-0

DISPOSICIÓN N°:

1975

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador 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 N°:

0975

Nombre comercial: ZYKADIA

Nombre/s genérico/s: CERITINIB

País de origen de elaboración: SUIZA.

País de procedencia: SUIZA.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del
Decreto 150/92: ESTADOS UNIDOS.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: NOVARTIS PHARMA
STEIN AG.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: SCHAFFHAUSERSTRASSE, STEIN
SUIZA, CH4332.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: FRAY JUSTO
SARMIENTO 2350, OLIVOS, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: CAPSULAS DURAS.

Nombre Comercial: ZYKADIA.



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

Clasificación ATC: L01XE.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES AFECTADOS CON CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO QUE ES POSITIVO PARA LA QUINASA DEL LINFOMA ANAPLASICO (ALK) QUE HA PROGRESADO O HA PRESENTADO INTOLERANCIA AL CRIZOTINIB.

Concentración/es: 150 mg de CERITINIB.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CERITINIB 150 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 5.62 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 150 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 3.75 mg, GLICOLATO DE ALMIDON SODICO 30.00 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA DE BAJO GRADO DE SUSTITUCION 35.63 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO HDPE Y BLISTER DE PVC/PCTFE.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 70 Y 120 CAPSULAS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 70 Y 120 CAPSULAS.

Período de vida Útil: 24 MESES

Forma de conservación: CONSERVAR A MENOS DE 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°:

1975

7 Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador 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°: 1975

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

1975



PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE
Novartis

06 MAR 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 150,00 mg, Celulosa hidroxipropílica de baja sustitución 35,63 mg, Glicolato de almidón sódico 30 mg, Estearato de Magnesio 5,62 mg, Dióxido de silicio coloidal 3,75 mg.

Posología: según prescripción médica

Conservar a menos de 25°C.

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

Lote N°:

Vencimiento:

Envase conteniendo con 150 cápsulas duras

®Marca Registrada

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

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina

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

Nota: también se aplica a envases que contienen 70 cápsulas duras


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

1975



PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO
Novartis

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 mg, Estearato de Magnesio 5,62 mg, Dióxido de silicio coloidal 3,75 mg.

ACCION TERAPEUTICA

Código ATC: L01XE. 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

Se obtuvieron ECGs seriados tras una sola dosis y en estado de equilibrio para evaluar el efecto del ceritinib sobre el intervalo QT en un estudio abierto, con escalonamiento de la dosis, y de expansión. En total se trataron 304 pacientes con dosis de ZYKADIA que oscilaron entre 50 y 750 mg con 255 pacientes tratados con ZYKADIA 750 mg. Se halló que uno de los 304 pacientes (menos del 1%) tenía un QTc superior a 500 mseg y 10



pacientes (3%) tenían un aumento respecto del QTc inicial superior a 60 mseg. análisis central de tendencias de los datos del QTc en concentraciones en estado de equilibrio promedio demostró que 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, 2 de 304 pacientes (0,7%) tuvieron bradicardia definida como menos de 50 latidos por minuto. Se informó bradicardia como reacción adversa al fármaco en el 3% de los pacientes del Estudio 1.

Ensayos clínicos

Se investigó el uso de ZYKADIA en el tratamiento del NSCLC positivo para ALK en un estudio multicéntrico, abierto, que incluyó una fase de aumento de la dosis y una fase de expansión en la dosis recomendada de 750 mg. Todos los pacientes incorporados en el estudio de registro tenían una neoplasia maligna localmente avanzada o metastásica que había progresado pese a la terapia estándar. Además, a todos los pacientes se les había hecho previamente un análisis para detectar la reordenación de ALK. Los pacientes con metástasis cerebrales controladas o asintomáticas fueron elegibles para el estudio. Se permitió la terapia previa con inhibidores de ALK. Doscientos noventa de los 304 pacientes inscritos en el estudio fueron pacientes con NSCLC positivo para ALK. En el momento del corte de los datos, se había inscrito a un total de 246 pacientes con NSCLC positivo para ALK que recibieron tratamiento con una dosis de ZYKADIA de 750 mg: 163 que habían recibido tratamiento previo con un inhibidor de ALK y 83 sin tratamiento previo con inhibidores de ALK.

El análisis principal se basó en la tasa de respuesta global (overall response rate, ORR) y la duración de la respuesta (duration of response, DOR) según la apreciación del investigador de acuerdo con los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) 1.0 para los pacientes que habían recibido la primera dosis de ZYKADIA al menos 18 semanas antes del corte de los datos y que habían sido tratados con una dosis de ZYKADIA de 750 mg. Las evaluaciones adicionales incluyeron la evaluación por parte del investigador de la sobrevida libre de progresión (SLP).

En los 246 pacientes con NSCLC positivo para ALK tratados con una dosis de 750 mg en el estudio de registro, la mediana de la edad fue de 53 años (rango: 22-80 años); 84,1 % de los pacientes tenían menos de 65 años. Un total de 53,7 % de los pacientes eran mujeres. Los caucásicos constituyeron 63,4 % de la población del estudio; los asiáticos, 33,3 %; los de raza negra, 1,6 %; y los pacientes de otras razas, 1,6 %. La gran mayoría de los pacientes tenían adenocarcinoma (92,7 %) y nunca habían fumado o eran exfumadores (97,6 %). Más de dos tercios (67,5 %) de los pacientes recibieron tratamiento con 2 o más regímenes antes de la inclusión en el estudio; 26,0 %, con 1 régimen previo; y 6,5 %, con 0 regímenes previos.

De los 246 pacientes con NSCLC positivo para ALK tratados con una dosis de 750 mg, hubo 180 pacientes evaluables en términos de respuesta que habían recibido la primera dosis de ZYKADIA® al menos 18 semanas antes del corte de los datos y que recibieron tratamiento con una dosis de ZYKADIA de 750 mg. De estos 180 pacientes, 108 (60,0 %; CI de 95 %: 52,4; 67,2) pacientes tuvieron una respuesta tumoral que se confirmó al menos 4 semanas después de la evaluación inicial (Tabla 1). La mediana del tiempo transcurrido hasta la primera respuesta tumoral objetiva (respuesta completa [RC] o respuesta parcial [RP]) que posteriormente se confirmó fue de 6,1 semanas. La mediana de la DDR (Duración de la respuesta) en pacientes con respuesta fue de 9,69 meses (CI de

1975



95 %: 6,93; 11,40). La mediana de la SLP fue de 6,97 meses (CI de 95 %: 6,21; 10,12). Los pacientes respondieron a ZYKADIA independientemente de si habían recibido un inhibidor previo de ALK. En los pacientes que previamente habían recibido tratamiento con un inhibidor de ALK, la tasa de respuesta fue de 55,4 % (CI de 95 %: 46,1; 64,4), y en los pacientes sin tratamiento previo con inhibidores de ALK, fue de 69,5 % (CI de 95 %: 56,1; 80,8).

Tabla 1 Resultados de eficacia en el NSCLC positivo para la ALK localmente avanzado o metastásico para el grupo de dosis de tratamiento de 750 mg^a

| Parámetro de eficacia | Todos los pacientes (N = 180) | Inhibidor previo de ALK (N = 121) | Sin tratamiento previo con inhibidores de ALK (N = 59) |
|---|-------------------------------|-----------------------------------|--|
| Tasa de respuesta general (RC+RP) ^b [% (CI de 95 %)] | 60,0 % (52,4; 67,2) | 55,4 % (46,1; 64,4) | 69,5 % (56,1; 80,8) |
| RC, n (%) | 3 (1,7 %) | 2 (1,7 %) | 1 (1,7 %) |
| RP, n (%) | 105 (58,3 %) | 65 (53,7 %) | 40 (67,8 %) |
| Duración de la respuesta [mediana (CI de 95 %)] | 9,69 meses (6,93; 11,40) | 7,39 meses (5,42; 10,12) | NE ^c (5,55; NE) |
| Sobrevida libre de progresión [mediana (CI de 95 %)] | 6,97 meses (6,21; 10,12) | 6,90 meses (5,39; 8,67) | NE ^d (6,67; NE) |

^a Respuesta según lo evaluado por el investigador
^b RC, RP confirmada
^c La tasa de DDR calculada a los 12 meses fue de 71,1 % (CI de 95 %: 49,8; 84,6)
^d La tasa de PFS calculada a los 12 meses fue de 58,1 % (CI de 95 %: 41,6; 71,5)
 NE = No estimable

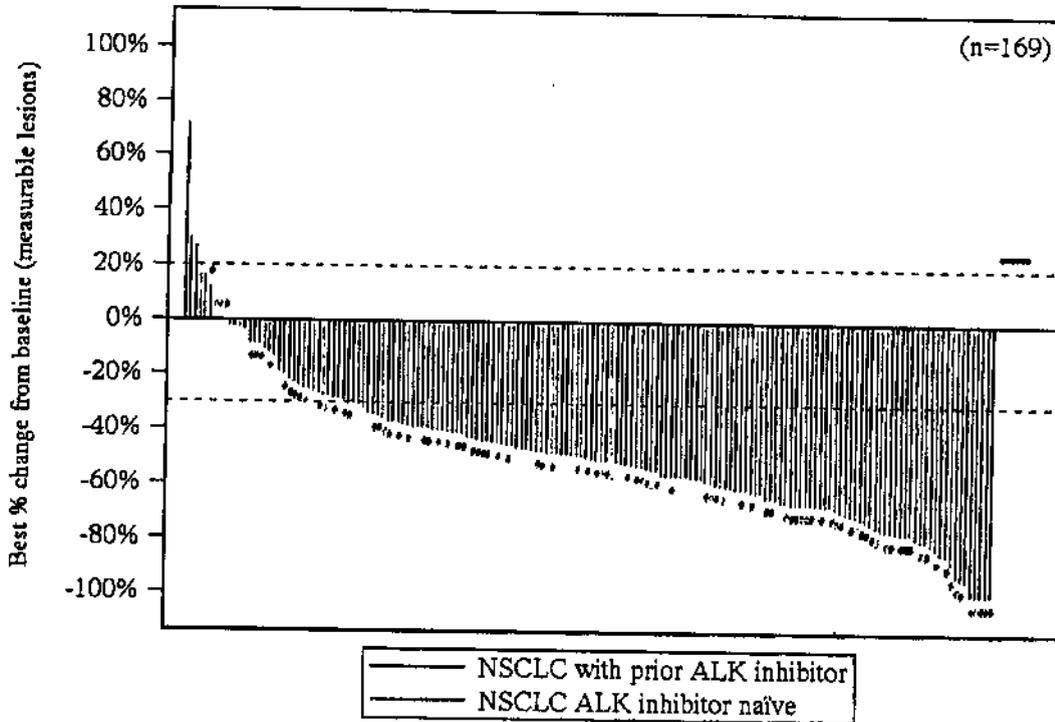
Se dispuso de mediciones posiniciales del tumor de 169 pacientes con enfermedad medible al inicio de los 180 pacientes evaluables en términos de respuesta. Una gráfica de cascada que muestra la máxima disminución desde el inicio en la suma de los diámetros más largos del tumor indica que la mayoría de los pacientes tratados con ZYKADIA tuvieron una reducción de la masa tumoral (Figura 1).


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



Figura 1

Mejor cambio porcentual desde el inicio en la suma de los diámetros más largos del tumor sobre la base de la evaluación del investigador en pacientes con NSCLC positivo para ALK del grupo de dosis de tratamiento de 750 mg de ZYKADIA por estado previo de inhibidor de ALK



Best percentage change from baseline < 0 91.12% (154)
 Best percentage change from baseline > 0 3.55% (6)
 Best percentage change from baseline = 0 1.78% (3)
 *% change in target lesion available but contradicted by overall lesion response = PD (contradicting assessment represents the only valid post-baseline assessment) 3.55% (6)
 n (number of patients with measurable disease at baseline and at least one valid post-baseline assessment) is used for calculation of percentages.
 A post-baseline assessment with unknown response for target lesion or unknown overall lesion response is considered invalid.
 # PFS event.

| | |
|---|--|
| (n=169) | (n = 169) |
| Best % change from baseline (measurable lesions) | Mejor cambio porcentual desde el inicio (lesiones medibles) |
| NSCLC with prior ALK inhibitor | NSCLC con inhibidor de la ALK previo |
| NSCLC ALK inhibitor naïve | Sin tratamiento previo con inhibidores de la ALK para el NSCLC |
| Best percentage change from baseline < 0 91.12% (154) | Mejor cambio porcentual desde el inicio < 0 91,12 % (154) |
| Best percentage change from baseline > 0 3.55% (6) | Mejor cambio porcentual desde el inicio > 0 3,55 % (6) |
| Best percentage change from baseline = 0 1.78% (3) | Mejor cambio porcentual desde el inicio = 0 1,78 % (3) |
| *% change in target lesion available but contradicted by overall lesion response = PD (contradicting assessment represents the only valid post-baseline assessment) 3.55% (6) | *Cambio porcentual en la lesión objetivo disponible pero contradicho por la respuesta general de la lesión = PD (la evaluación contradictoria representa la única evaluación posinicial válida) 3,55 % (6) |
| n (number of patients with measurable disease at baseline and at least one valid | Se usa n (número de pacientes con enfermedad cuantificable al inicio y al menos una evaluación |

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



1075

| | |
|--|--|
| post-baseline assessment) is used for calculation of percentages | posinicial válida) para el cálculo de los porcentajes |
| A post-baseline assessment with unknown response for target lesion or unknown overall lesion response is considered invalid. | Una evaluación posinicial con respuesta desconocida para la lesión objetivo o respuesta desconocida general de la lesión no se considera válida. |
| # PFS event. | N.º de evento de SLP. |

Los análisis de la ORR por subgrupo en términos de región, edad, sexo, origen étnico, metástasis cerebrales al inicio y masa patológica al inicio no revelaron ninguna diferencia significativa en la ORR (es decir, todas las diferencias en el cálculo puntual fueron $\leq 15\%$ con superposición de los CI de 95 %). La ORR en pacientes sin metástasis cerebrales al inicio fue de 65,9 % y en pacientes con metástasis cerebrales al inicio fue de 54,7 %. Un análisis de la ORR por grado de actividad según el ECOG mostró una diferencia numérica mayor en la ORR: 73,5 % en los pacientes con grado de actividad según el ECOG 0, y 55,0 % en los pacientes con grado de actividad según el ECOG ≥ 1 , pero los CI de 95 % para estos dos subgrupos también se superponen.

Hubo 11 pacientes con NSCLC positivo para ALK con metástasis cerebrales cuantificables evaluadas por el investigador al inicio que se incorporaron en un estudio clínico de ZYKADIA®. La tasa de respuesta intracraneal general según lo evaluado por el investigador fue de 45,5 % (CI de 95 %: 16,7; 76,6) incluido 1 paciente con respuesta completa en el cerebro y 4 pacientes con una respuesta parcial confirmada en el cerebro; además, 3 pacientes tuvieron enfermedad estable.

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

Después de una sola administración de ZYKADIA en los pacientes, se lograron concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de ceritinib aproximadamente a las 4 a 6 horas, y el área bajo la curva (AUC) y la C_{max} 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 AUC del ceritinib en un 73% y la C_{max} en un 41% y una comida magra (de aproximadamente 330 calorías y 9 gramos de grasa) aumentaba el AUC del ceritinib en un 58% y la C_{max} 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.

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

1975



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.

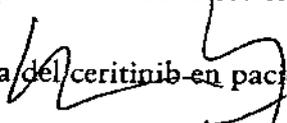
Poblaciones específicas

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. 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.


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

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 [ver Interacciones farmacológicas (7.1)]. 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 AUC en estado de equilibrio del ceritinib solo [ver Posología y administración (2.3)].

Efecto de los inductores potentes de la CYP3A sobre ceritinib: La coadministración de una sola dosis de 750 mg de ZYKADIA con rifampina (un inductor potente de la CYP3A) 600 mg diariamente durante 14 días redujo el AUC (IC del 90%) del ceritinib un 70% (61%; 77%) y la $C_{máx}$ (IC del 90%) un 44% (24%; 59%) en 19 sujetos sanos [ver Interacciones farmacológicas (7.1)].

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 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

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

11975



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 AUC 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 AUC 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 AUC 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 AUC 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 AUC, 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 (AUC_{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 1.

Aproximadamente el 60% 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.

Discontinuar ZYKADIA en pacientes que no toleren 300 mg diarios

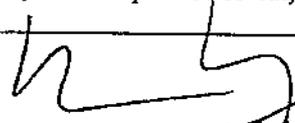
1975



Tabla 1: Recomendaciones para la interrupción, reducción o discontinuación de la dosis de ZYKADIA

| Criterios | 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. |
| Hiper glucemia persistente superior a 250 mg/dL a pesar del tratamiento hipoglucemiante óptimo | Suspender hasta que la hiperglucemia esté adecuadamente controlada, luego reanudar ZYKADIA con una reducción de la dosis de 150 mg. Si no puede lograrse el control glucémico adecuado con un tratamiento médico óptimo, discontinuar ZYKADIA. |
| Bradicardia sintomática que no sea potencialmente fatal | Suspender hasta la recuperación a bradicardia asintomática o a una frecuencia cardíaca de 60 lpm o más, evaluar las medicaciones concomitantes conocidas por causar bradicardia, y ajustar la dosis de ZYKADIA. |
| 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 | Suspender hasta la recuperación a bradicardia asintomática o a una frecuencia cardíaca de 60 lpm o más. Si se puede ajustar o discontinuar la medicación concomitante, reanudar ZYKADIA con una reducción de la dosis de 150 mg, con controles frecuentes. |
| 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. |

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


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

1975



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 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, vómitos o dolor abdominal en el 96% de 255 pacientes, que incluyeron casos graves en el 14% de los pacientes tratados con ZYKADIA en el Estudio 1. Se realizaron modificaciones de la dosis debido a diarrea, náuseas, vómitos o dolor abdominal en el 38% 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.

Hepatotoxicidad

Se produjo hepatotoxicidad inducida por el fármaco en pacientes tratados con ZYKADIA. Se produjeron aumentos de la alanina aminotransferasa (ALT) a más de 5 veces el límite superior normal (LSN) en el 27% de 255 pacientes en el Estudio 1. Un paciente (0,4%) requirió la discontinuación permanente por aumento de las transaminasas e ictericia.

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.

1975



Neumonitis

Pueden ocurrir ILD/neumonitis graves, potencialmente fatales, o fatales en los pacientes tratados con ZYKADIA. En el Estudio 1 se informó neumonitis en el 4% de 255 pacientes tratados con ZYKADIA. Se informaron ILD/neumonitis grado 3 ó 4 CTCAE en el 3% de los pacientes, y se informaron ILD/neumonitis fatales en 1 paciente (0,4%) en el Estudio 1. 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

Se produce prolongación del intervalo QTc en pacientes tratados con ZYKADIA. El tres por ciento (3%) de 255 pacientes experimentó aumento del intervalo QTc respecto del valor basal superior a 60 mseg en el Estudio 1. Durante el programa de desarrollo de ZYKADIA, se halló que uno de 304 pacientes (menos del 1%) tratados con dosis de ZYKADIA que variaron de 50 a 750 mg tenía un intervalo QTc superior a 500 mseg y el 3% de los pacientes tuvo un aumento respecto del QTc inicial superior a 60 mseg. 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 electrocardiogramas (ECGs) y los electrolitos en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias, alteraciones de los electrolitos, o en los que reciben medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QTc. 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

Puede ocurrir hiperglucemia en pacientes que reciben ZYKADIA. En el Estudio 1 se produjo hiperglucemia grado 3-4 CTCAE, sobre la base de los resultados de laboratorio, en el 13% de 255 pacientes. Hubo un aumento de 6 veces en el riesgo de hiperglucemia grado 3-4 CTCAE en pacientes con diabetes o intolerancia a la glucosa y un aumento de 2 veces en pacientes que recibían corticoesteroides.

Controlar los niveles de glucosa sérica 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

Puede ocurrir bradicardia en pacientes que reciben ZYKADIA. En el Estudio 1 se observó bradicardia sinusal, definida como una frecuencia cardíaca inferior a 50 latidos por

1975



minuto, como hallazgo nuevo en el 1% de 255 pacientes. Se informó bradicardia como reacción adversa al fármaco en el 3% de los pacientes en el Estudio 1.

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.

Toxicidad embrifetal

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 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 rifampina (un inductor potente de la CYP3A4/P-gp) redujo la exposición sistémica de ceritinib [ver Farmacología clínica (12.3)]. Evitar el uso simultáneo de inductores potentes

1975



de la CYP3A (por ej., carbamazepina, fenitoína, rifampina, 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., 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 anormalidades esqueléticas en ratas y conejos. Si se usa este medicamento durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con este medicamento, informar a la paciente el potencial peligro para el feto.

Datos en animales

En un estudio de desarrollo embrionario fetal en el cual se administraron dosis diarias de ceritinib a ratas preñadas durante la organogénesis, se observaron anormalidades 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 anormalidades 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.

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

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 255 pacientes del Estudio 1 que recibieron ZYKADIA a la dosis recomendada, 40 (16%) 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

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.

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



La evaluación de seguridad de ZYKADIA se basa en 255 pacientes ALK-positivos en el Estudio 1 (246 pacientes con NSCLC y 9 pacientes con otros cánceres que recibieron ZYKADIA a una dosis de 750 mg diarios). La mediana de duración de la exposición a ZYKADIA fue de 6 meses. Las características de la población del estudio fueron: mediana de edad 53 años, menores de 65 años (84%), mujeres (53%), caucásicos (63%), asiáticos (34%), NSCLC de histología adenocarcinomatosa (90%), nunca fumador o ex-fumador (97%), EF ECOG 0 ó 1 (89%), metástasis cerebral (49%), y número de tratamientos previos 2 o más (67%).

Se realizaron reducciones de la dosis por reacciones adversas en el 59% de los pacientes tratados con ZYKADIA. Las reacciones adversas más frecuentes, informadas en por lo menos el 10% de los pacientes, que dieron lugar a reducciones o interrupciones de la dosis, fueron: aumento de ALT (29%), náuseas (20%), aumento de AST (16%), diarrea (16%), y vómitos (16%). Las reacciones adversas serias al fármaco informadas en el 2% o más de los pacientes en el Estudio 1 fueron convulsión, neumonía, ILD/neumonitis, disnea, deshidratación, hiperglucemia, y náuseas. Se produjeron reacciones adversas fatales en el 5% de los pacientes tratados con ZYKADIA, y consistieron en: neumonía (4 pacientes), insuficiencia respiratoria, ILD/neumonitis, neumotórax, hemorragia gástrica, deterioro de la salud física general, tuberculosis pulmonar, taponamiento cardíaco, y sepsis (1 paciente en cada caso). El tratamiento se discontinuó por reacciones adversas en el 10% de los pacientes tratados con ZYKADIA. Las reacciones adversas al fármaco más frecuentes que dieron lugar a la discontinuación del tratamiento en el 1% o más de los pacientes en el Estudio 1 fueron neumonía, ILD/neumonitis, y disminución del apetito.

Las Tablas 2 y 3 resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio frecuentes observadas en pacientes tratados con ZYKADIA.

Tabla 2: Reacciones adversas (>10% para todos los grados NCI CTCAE* o ≥2% para los grados 3-4) en pacientes ALK-positivos tratados con ZYKADIA en el Estudio 1

| | ZYKADIA N=255 | |
|--|------------------|-----------|
| | Todos los grados | Grado 3-4 |
| | % | % |
| Trastornos gastrointestinales | | |
| Diarrea | 86 | 6 |
| Náuseas | 80 | 4 |
| Vómitos | 60 | 4 |
| Dolor abdominal ^a | 54 | 2 |
| Estreñimiento | 29 | 0 |
| Trastornos del esófago ^b | 16 | 1 |
| Trastornos generales y reacciones en el sitio de administración | | |
| Fatiga ^c | 52 | 5 |
| Trastornos metabólicos y nutricionales | | |
| Disminución del apetito | 34 | 1 |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | |
| Erupción ^d | 16 | 0 |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | |



1975

| | ZYKADIA N=255 | |
|---|------------------|-----------|
| | Todos los grados | Grado 3-4 |
| | % | % |
| Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis | 4 | 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)

Otras reacciones adversas clínicamente significativas que ocurrieron en el 2% o más de los pacientes tratados con ZYKADIA incluyeron neuropatía (17%; consistentes en parestesia, debilidad muscular, trastorno de la marcha, neuropatía periférica, hipoestesia, neuropatía sensorial periférica, disestesia, neuralgia, neuropatía motora periférica, hipotonía, o polineuropatía), trastorno de la visión (9%; incluidos deterioro de la visión, visión borrosa, fotopsia, trastorno de la acomodación, presbiopía, o reducción de la agudeza visual), prolongación del intervalo QT (4%), y bradicardia (3%).

Tabla 3: Anormalidades de laboratorio clave que ocurrieron en >10% (Todos los grados NCI CTCAE) de los pacientes ALK-positivos tratados con ZYKADIA en el Estudio 1

| | ZYKADIA N=255 | |
|--|------------------|-----------|
| | Todos los grados | Grado 3-4 |
| | % | % |
| Disminución de la hemoglobina | 84 | 5 |
| Aumento de la alanina transaminasa (ALT) | 80 | 27 |
| Aumento de la aspartato transaminasa (AST) | 75 | 13 |
| Aumento de la creatinina | 58 | 2 |
| Aumento de la glucosa | 49 | 13 |
| Disminución del fosfato | 36 | 7 |
| Aumento de la lipasa | 28 | 10 |
| Aumento de la bilirrubina (total) | 15 | 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

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

1975



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°

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

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

Última revisión: 20/02/2014 - alineado FDA

Tracking Number: NA


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

1975



INFORMACION PARA EL PACIENTE

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.

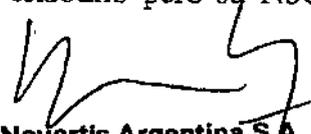
En este prospecto

- 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.


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



¿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

- tiene problemas hepáticos
- tiene diabetes o nivel elevado de azúcar en sangre
- tiene problemas cardíacos, incluida una afección llamada síndrome de QT prolongado
- está embarazada o planea quedar embarazada. ZYKADIA puede dañar a su bebé por nacer. Las mujeres que pueden quedar embarazadas deberán usar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con ZYKADIA y durante por lo menos 2 semanas después de interrumpir ZYKADIA. Consulte a su médico acerca de los métodos anticonceptivos que puedan ser adecuados para usted.
- está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si ZYKADIA pasa a la leche materna. Usted no deberá amamantar si toma ZYKADIA.

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos de venta bajo receta, los medicamentos de venta sin receta, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas.

Controles durante su tratamiento con ZYKADIA

Su médico debe hacerle análisis de sangre antes de que usted inicie el tratamiento con ZYKADIA y cada mes a partir de entonces para verificar el estado del hígado mientras esté 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

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

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

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

Administración de ZYKADIA en relación con la comida y bebida

Tome ZYKADIA con 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.



1975

- 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.

¿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

Posibles efectos secundarios

Problemas estomacales e intestinales (gastrointestinales)

ZYKADIA causa problemas estomacales e intestinales en la mayoría de las personas, que incluyen diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal. A veces, estos problemas pueden ser graves. Siga las indicaciones de su médico sobre la toma de medicamentos para aliviar estos síntomas. Consulte a su médico si sus síntomas son intensos o persisten.

Problemas de hígado

ZYKADIA puede causar daño hepático. Su médico deberá realizarle análisis de sangre por lo menos una vez al mes para controlar su hígado mientras usted tome ZYKADIA. Informe a su médico de inmediato ante cualquiera de las siguientes situaciones:

- se siente cansado
- tiene picazón en la piel
- su piel o la parte blanca de los ojos se vuelven de color amarillo
- tiene náuseas o vómitos
- tiene menos apetito
- tiene dolor del lado derecho del abdomen
- su orina se vuelve oscura o marrón (color té)
- sangra o se le forman moretones con más facilidad de lo normal

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

1975



Problemas pulmonares (neumonitis)

ZYKADIA puede causar edematización (inflamación) grave o con riesgo de vida de los pulmones durante el tratamiento que puede causar la muerte. Los síntomas pueden ser similares a los síntomas del cáncer de pulmón. Informe a su médico de inmediato si tiene síntomas nuevos o agravados, que incluyen:

- problemas para respirar o falta de aire
- tos con o sin moco
- fiebre
- dolor de pecho

Problemas cardíacos

ZYKADIA puede hacer que los latidos cardíacos sean muy lentos, muy rápidos o anormales. Su médico puede controlar su corazón durante el tratamiento con ZYKADIA. Informe de inmediato a su médico ante la aparición de dolor o molestia en el pecho, mareo o aturdimiento, si se desvanece, o tiene latidos cardíacos anormales. Informe a su médico si comienza a tomar nuevos medicamentos para el corazón o la presión arterial o hay algún cambio en los que ya toma.

Nivel elevado de azúcar en sangre (hiperglucemia).

Las personas que tienen diabetes o intolerancia a la glucosa o que toman un corticoide tienen mayor riesgo de tener azúcar elevada en sangre con ZYKADIA. Siga las indicaciones de su médico sobre el control de su azúcar en sangre. Llame de inmediato a su médico si tiene síntomas de niveles elevados de azúcar en sangre, que incluyen:

aumento de la sed

- aumento del apetito
- dolores de cabeza
- dificultad para pensar o concentrarse

frecuencia urinaria

- visión borrosa
- cansancio
- tiene aliento afrutado

Los efectos colaterales más frecuentes de ZYKADIA incluyen:

- problemas estomacales e intestinales (gastrointestinales).
- cansancio, disminución del apetito, y estreñimiento

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



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-004175-14-0

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 1075 y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.3 , por NOVARTIS ARGENTINA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: ZYKADIA

Nombre/s genérico/s: CERITINIB

País de origen de elaboración: SUIZA.

País de procedencia: SUIZA.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ESTADOS UNIDOS.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: NOVARTIS PHARMA STEIN AG.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: SCHAFFHAUSERSTRASSE, STEIN SUIZA, CH4332.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: FRAY JUSTO SARMIENTO 2350, OLIVOS, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

1975



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°

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

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

Última revisión: 20/02/2014 – alineado FDA
Tracking Number: NA


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



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

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

Forma farmacéutica: CAPSULAS DURAS.

Nombre Comercial: ZYKADIA.

Clasificación ATC: L01XE.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES AFECTADOS CON CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO QUE ES POSITIVO PARA LA QUINASA DEL LINFOMA ANAPLASICO (ALK) QUE HA PROGRESADO O HA PRESENTADO INTOLERANCIA AL CRIZOTINIB.

Concentración/es: 150 mg de CERITINIB.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CERITINIB 150 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 5.62 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 150 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 3.75 mg, GLICOLATO DE ALMIDON SODICO 30.00 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA DE BAJO GRADO DE SUSTITUCION 35.63 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO HDPE Y BLISTER DE PVC/PCTFE.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 70 Y 120 CAPSULAS.



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

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 70 Y 120 CAPSULAS.

Período de vida Útil: 24 MESES

Forma de conservación: CONSERVAR A MENOS DE 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a NOVARTIS ARGENTINA S.A. el Certificado N°
57634, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del
mes de ~~06 MAR 2015~~ de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a
partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

1975

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