



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-18148647-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-18148647-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

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

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ZYKADIA / CERITINIB, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS, CERITINIB 150 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2021-32597093-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2021-32596955-APN-DERM#ANMAT.

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

ARTICULO 3°.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2021-18148647-APN-DGA#ANMAT

ML

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.05.31 17:37:48 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.05.31 17:37:58 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

Novartis

ZYKADIA® CERITINIB

Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada

Industria Suiza

FÓRMULA

Cada cápsula dura de 150 mg de ZYKADIA® contiene:

Ceritinib.....150 mg

Excipientes: celulosa microcristalina 150 mg; Hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución 35,63 mg; glicolato de almidón sódico 30 g; estearato de magnesio 5,62 mg; dióxido de silicio coloidal 3,75 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Código ATC: L01XE28. Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores.

INDICACIONES

Zykadia® está indicado para el tratamiento de pacientes con Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas (CPCNP) metastásico, con tumores positivos para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Farmacología clínica

Mecanismo de acción (MA)

Ceritinib es un inhibidor oral altamente selectivo y potente de la quinasa ALK. Ceritinib inhibe la autofosforilación de ALK, la fosforilación mediada por ALK de la proteína de señalización corriente abajo, y la proliferación de las células cancerosas dependientes de ALK en ensayos *in vitro* e *in vivo*.

La translocación del gen ALK conduce a la expresión de la proteína de fusión resultante y a la consecuente transducción aberrante de señales por parte de la ALK en el CPCNP. En la mayoría de los casos de CPCNP, el gen EML4 es la pareja de translocación del ALK; dicha translocación genera la proteína híbrida EML4-ALK que contiene el dominio cinásico de la ALK fusionado con la porción aminoterminal de la EML4. Se demostró que ceritinib es efectivo contra la actividad cinásica de la EML4-ALK en una línea celular de CPCNP (H2228), lo cual produce una inhibición de la proliferación celular *in vitro* y una regresión de tumores presentes en xenoinjertos derivados de células H2228 en ratones y ratas.

Propiedades farmacodinámicas

Se demostró que la inhibición ceritinib sobre la actividad de la ALK quinasa y las vías de señalización mediadas por ALK en Karpas 299 (línea celular de linfoma) y en H2228 (línea

celular de cáncer de pulmón) eran dosis-dependientes. El efecto inhibitorio de ceritinib llevó a la inhibición de la proliferación de células cancerosas *in vitro* y la regresión tumoral *in vivo* en modelos de xenoinjerto de ratón y rata. Ceritinib es aproximadamente 20 veces más potente que crizotinib en los ensayos de inhibición enzimática de la actividad de ALK quinasa (CI_{50} para la inhibición de ALK de 0,15 nanomolar para ceritinib y 3 nanomolar para crizotinib). De un grupo de 36 quinazinas, ceritinib inhibió sólo a otras 2 quinazinas con aproximadamente 50 veces menos potencia para la inhibición de ALK. Todas las demás quinazinas del grupo tenían una potencia superior a 500 veces menos que la ALK, lo que demuestra un alto grado de selectividad. Un estudio farmacodinámico de dosis única y un estudio de eficacia de la dosis diaria múltiple realizado en los modelos de tumores de linfoma de Karpas 299 y de cáncer de pulmón H2228 indicó que puede requerirse una reducción del 60% al 80% en la vía de señalización de ALK para lograr la regresión tumoral.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

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

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

Efecto de los alimentos

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

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

Distribución

Ceritinib se une en un 97% a las proteínas plasmáticas humanas *in vitro*, independientemente de la concentración del fármaco, desde 50 ng / ml hasta 10.000 ng / ml. El volumen de distribución aparente (Vd/F) es de 4230 L después de una sola dosis de 750 mg de Zykadia®. Ceritinib también tiene una ligera distribución preferencial en los glóbulos rojos, en relación con el plasma, con una relación sangre/plasma media *in vitro* de 1,35. Los estudios *in vitro* sugieren que ceritinib es un sustrato para la glicoproteína P (P-gp), pero no para la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) ni para la proteína de resistencia múltiple 2 (MRP2). Se determinó que la permeabilidad pasiva aparente *in vitro* de ceritinib era baja.

En ratas, ceritinib cruza la barrera hematoencefálica intacta con una relación de exposición de cerebro a sangre (ABC_{inf}) de aproximadamente 15%. No hay datos relacionados con la relación de exposición de cerebro/sangre en humanos.

Biotransformación/Metabolismo

Los estudios *in vitro* demostraron que la CYP3A era la principal enzima involucrada en la depuración metabólica del ceritinib.

Después de la administración oral de una sola dosis de 750 mg de ceritinib marcado radiactivamente, el principal componente circulante (82%) en plasma humano fue ceritinib como compuesto madre. Se encontró que un total de 11 metabolitos circulaban en plasma a niveles bajos con una contribución promedio al ABC de radiactividad $\leq 2.3\%$ para cada metabolito. Las principales vías de biotransformación identificadas en sujetos sanos incluyen monooxigenación, O-desalquilación y N-formilación. Las vías secundarias de biotransformación que involucran los productos de biotransformación primaria incluyen glucuronidación y deshidrogenación. También se observó la adición de un grupo tiol a ceritinib O-desalquilado.

Eliminación

Después de una sola dosis de ceritinib en ayunas, la media geométrica de la vida media terminal aparente en plasma ($t_{1/2}$) del ceritinib varió de 31 a 41 horas en pacientes con un rango de dosis de 400 a 750 mg. Ceritinib presenta PK no lineal en el tiempo. La media geométrica de la depuración aparente (CL/F) de ceritinib fue inferior en estado de equilibrio (33,2 L/h) después de la administración diaria de 750 mg que después de una sola dosis de 750 mg (88,5 L/h).

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

Poblaciones específicas

Efectos de la edad, sexo biológico y raza

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

Insuficiencia hepática

El efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de una dosis única de ceritinib (750 mg en ayunas) fue evaluada en sujetos con insuficiencia hepática leve (Clase A de

Child-Pugh; N=8), moderada (Clase B de Child-Pugh; N=7), o severa (Clase C de Child-Pugh; N=7) y en 8 sujetos sanos con función hepática normal. La media geométrica de la exposición sistemática (ABC_{inf}) a ceritinib mostró un aumento del 18% y del 2% en los sujetos con insuficiencia hepática leve y moderada, respectivamente, en comparación con los sujetos con función hepática normal. No es necesario realizar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada (ver “POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN”).

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

Insuficiencia renal

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

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

Electrofisiología cardíaca

La potencial prolongación del intervalo QT de ceritinib fue evaluado en 7 estudios clínicos con Zykadia®. Se obtuvieron ECGs seriados tras una sola dosis y en estado de equilibrio para evaluar el efecto del ceritinib sobre el intervalo QT en 925 pacientes tratados con 750 mg de Zykadia® una vez al día en ayunas. Un estudio categórico de valores atípicos de ECG demostró un nuevo QTc superior a 500 mseg en 12 paciente (1,3%). Hubo 58 pacientes (6,3%) con un incremento de QTc respecto del QTc inicial superior a 60 mseg. Un análisis de la tendencia central de los datos QTc a concentraciones medias en el estado estacionario de un estudio global Fase III (Estudio A2301) demostró que el límite superior del IC del 90% bilateral para el QTc era de 15,3 mseg con 750 mg de ceritinib en ayunas. Un análisis farmacocinético/farmacodinámico indicó una prolongación del intervalo QTc dependiente de la concentración (ver “ADVERTENCIAS” y “PRECAUCIONES”).

Estudios clínicos

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

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

El criterio de valoración primario de eficacia fue Supervivencia libre de Progresión (SLP),

según lo determinado por un Comité de Revisión Independiente Cegado (BIRC, Blinded Independent Review Committee), de acuerdo con Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) versión 1.1. El criterio de valoración secundario clave fue Supervivencia global (SG). Otros criterios de valoración secundarios incluyeron la Tasa de Respuesta Global (TRG), la Duración de la Respuesta (DR), la tasa de control de la enfermedad (TCE) y el tiempo transcurrido hasta la respuesta (TTR) determinado por BIRC y por los investigadores y los resultados informados del paciente, incluyendo síntomas relacionados con la enfermedad, funcionamiento y calidad de vida relacionada con la salud.

Para evaluar la actividad antitumoral en el cerebro se utilizaron TRG intracraneal (TRGI), TCE intracraneal (TCEI) y duración de la respuesta intracraneal (DRI) determinada por el neurocirujano BIRC por RECIST versión 1.1 modificado (es decir, hasta 5 lesiones en el cerebro).

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

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

La edad media total fue de 54 años (rango: 22 a 81 años); 78,5% de los pacientes eran menores de 65 años. Un total de 57,4% de los pacientes eran mujeres. El 53,7% de la población estudiada fueron caucásicos, 42,0%, asiáticos, 1,6%, negros y 2,6% de otras razas. La mayoría de los pacientes tenían adenocarcinoma (96,5%) y nunca habían fumado o eran exfumadores (92,0%). El estado de rendimiento del ECOG (Grupo Cooperativo de Oncología Oriental) fue de 0/1/2 en el 37,0% / 56,4% / 6,4% de los pacientes respectivamente, y el 32,2% tenían metástasis cerebrales neurológicamente estable (sintomática o no) de inicio. Las características básicas de la enfermedad estaban bien equilibradas entre los dos grupos de tratamiento.

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

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

El beneficio de la SLP de ceritinib sobre la quimioterapia fue consistente y robusta mediante la evaluación del investigador y se dio entre varios subgrupos, incluyendo la edad, el sexo biológico, la raza, la clase de fumador, el estado de rendimiento de ECOG y la carga de la

enfermedad (ver Figura 2).

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

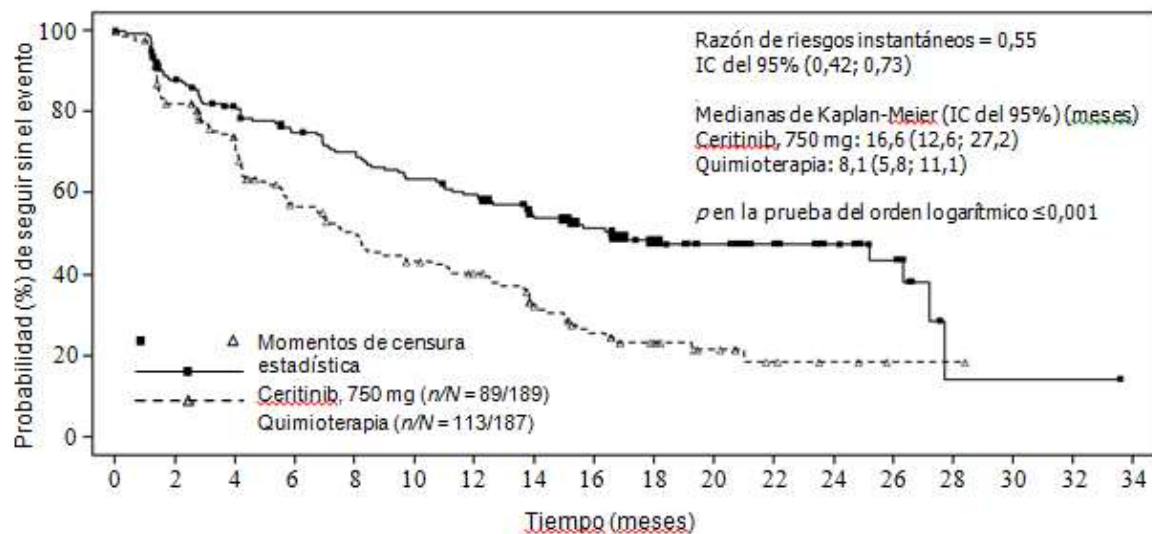
Como previamente se especificó en el protocolo, la SG fue probada formalmente como el criterio de eficacia primaria SLP por evaluación BIRC fue estadísticamente significativo y favoreció el grupo de ceritinib. Los datos de supervivencia global (SG) no estaban maduros con 107 muertes representó aproximadamente el 42,3% de los eventos requeridos para el análisis final del SG. Hubo menos muertes en el grupo de ceritinib (48 eventos, 25,4%) que en el grupo de quimioterapia (59 eventos, 31,6%), lo que indica una tendencia a favor del ceritinib (HR: 0,73 con IC del 95%: 0,50; 1,08, prueba estratificada log-rank unilateral $p = 0,056$). La media de OS no fue estimable en el grupo de ceritinib y fue de 26,2 meses (IC del 95%: 22,8; NE) en el grupo de quimioterapia. La tasa estimada de OS (IC del 95%) a los 24 meses fue de 70,6% (62,2; 77,5) y 58,2% (47,6; 67,5) para el grupo de ceritinib y el grupo de quimioterapia, respectivamente. Ochenta y un pacientes (43,3%) en el grupo de quimioterapia recibieron posteriormente ceritinib como primera terapia antineoplásica después de la interrupción del tratamiento del estudio.

Los datos de eficacia del Estudio A2301 se resumen en la Tabla 1, y las curvas de Kaplan-Meier para SLP y SG y Forest Plot para SLP por subgrupo se muestran en la Figura 1, Figura 2 y Figura 3.

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

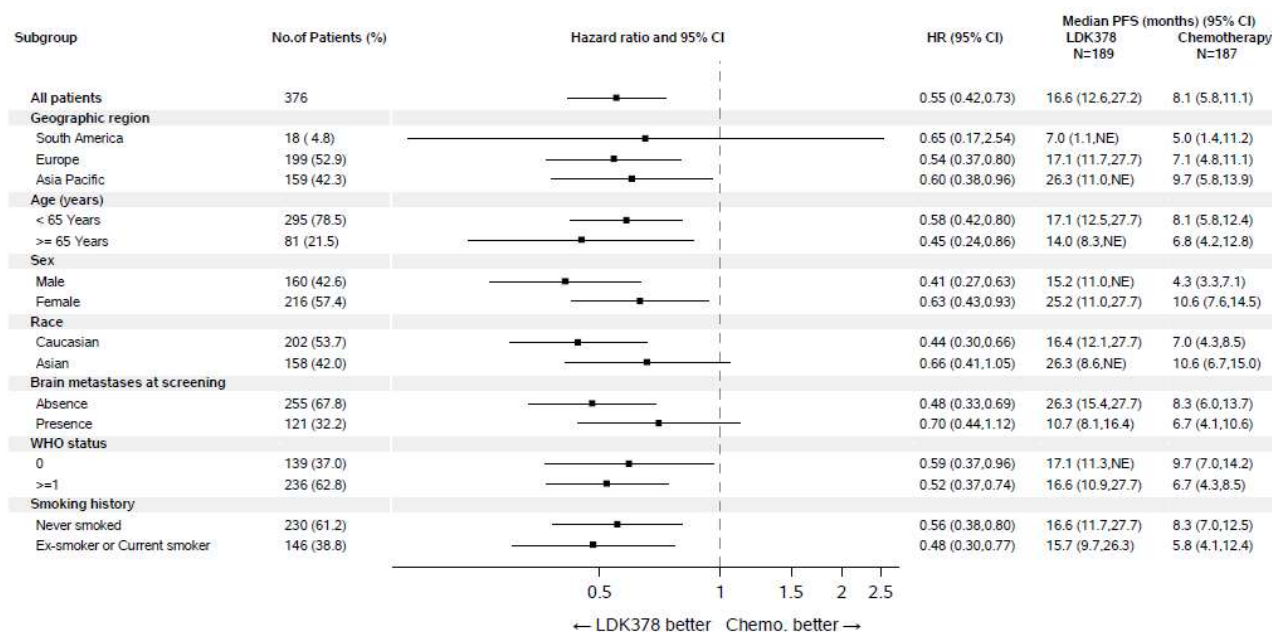
	Ceritinib (N=189)	Quimioterapia (N=187)
Supervivencia libre de progresión (basada en BIRC)		
Número de eventos, n (%)	89 (47,1)	113 (60,4)
Mediana, meses (IC del 95%)	16,6 (12,6; 27,2)	8,1 (5,8; 11,1)
HR (IC del 95%) ^A	0,55 (0,42; 0,73)	
P valor	<0,001	
Supervivencia general		
Número de eventos, n (%)	48 (25,4)	59 (31,6)
Mediana, meses ^D (IC del 95%)	NE (29,3; NE)	26,2 (22,8; NE)
Tasa de SG a 24 meses ^D , % (IC del 95%)	70,6 (62,2; 77,5)	58,2 (47,6; 67,5)
HR (IC del 95%) ^A	0,73 (0,50; 1,08)	
P valor	0,056	
Respuesta del tumor (basada en BIRC)		
Tasa de respuesta objetiva (IC del 95%)	72,5% (65,5; 78,7)	26,7% (20,5; 33,7)
Duración de la respuesta (basada en BIRC)		
Número de pacientes con respuesta	137	50
Mediana, meses ^D (IC del 95%)	23,9 (16,6; NE)	11,1 (7,8; 16,4)
Tasa libre de eventos a los 18 meses ^D , % (95% CI)	59,0 (49,3; 67,4)	30,4 (14,1; 48,6)
HR = hazard ratio (cociente de riesgo); IC = intervalo de confianza; BIRC = Comité de Revisión Independiente Ciego; NE = no estimable; RC = respuesta competitiva; RP = respuesta parcial		
^A Basado en el análisis estratificado de riesgo proporcional de Cox.		
^B Basado en la prueba estratificada log-rank.		
^C El análisis de SG no se ajustó para los efectos de cruzar de grupo.		
^D Estimado usando el método de Kaplan-Meier.		

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



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

Figura 2 - ASCEND-4 (Estudio A2301) – Forest Plot para la supervivencia libre de progresión según la evaluación BIRC por subgrupo (FAS)

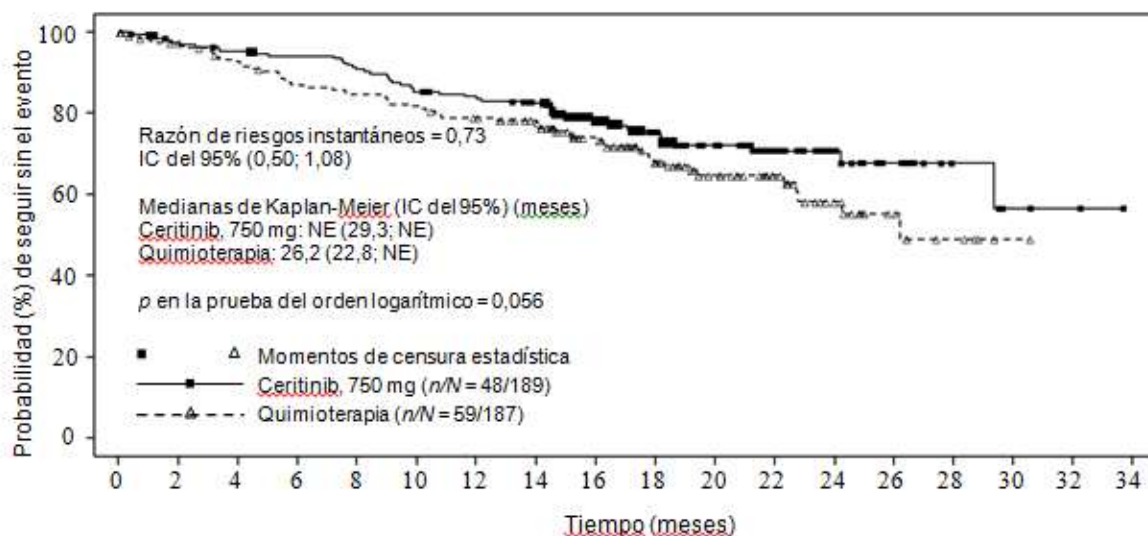


Excepto en el caso del subgrupo “estado de la OMS” (*WHO Status*) y la “metástasis cerebral en el cribado” (*Brain metastases at screening*), el modelo de regresión de Cox se estratificó por presencia o ausencia de metástasis cerebral, quimioterapia adyuvante previa y estado de la OMS.

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

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

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



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

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

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

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

En el estudio A2301, se evaluaron 44 de 121 pacientes con metástasis cerebrales activas y medibles al inicio y al menos una evaluación radiológica cerebral post-basal (22 en el grupo de ceritinib y 22 en el grupo de quimioterapia). Una metástasis cerebral activa se define como una metástasis cerebral no tratada, una nueva metástasis cerebral o una metástasis cerebral existente con progresión documentada tras el final de la radioterapia cerebral. Estos 44 pacientes fueron evaluados para la respuesta intracraneal por el neuro-radiólogo

del BIRC. La TRG intracraneal (TRGI) fue mayor con ceritinib (72,7%; IC del 95%: 49,8; 89,3) en comparación con el grupo de quimioterapia (27,3%, IC del 95%: 10,7; 50,2). Entre estos pacientes con metástasis cerebrales medibles al inicio y al menos un post-basal, 59,1% (13/22) en el grupo de ceritinib y 81,8% (18/22) en el grupo de quimioterapia no recibió radioterapia previa en el cerebro.

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

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

	BIRC		Investigador	
	Ceritinib	Quimioterapia	Ceritinib	Quimioterapia
Con metástasis cerebral	N=59	N=62	N=59	N=62
Supervivencia libre de progresión				
Mediana, meses (IC del 95%)	10,7 (8,1; 16,4)	6,7 (4,1; 10,6)	13,5 (9,0; 16,7)	6,7 (4,2; 10,6)
HR (IC del 95%)	0,70 (0,44; 1,12)		0,58 (0,36; 0,92)	
Sin metástasis cerebral	N=130	N=125	N=130	N=125
Supervivencia libre de progresión				
Mediana, meses (IC del 95%)	26,3 (15,4; 27,7)	8,3 (6,0; 13,7)	25,2 (13,9; NE)	8,3 (5,8; 11,1)
HR (IC del 95%)	0,48 (0,33; 0,69)		0,44 (0,31; 0,63)	

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

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

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

Para evaluar la actividad antitumoral en el cerebro se utilizaron TRG intracraneal (TRGI), TCE intracraneal (TCEI) y duración de la respuesta intracraneal (DOIR) determinada por el neurocirujano del BIRC por RECIST versión 1.1 modificado (es decir, hasta 5 lesiones en el cerebro).

A los pacientes se les permitió continuar el tratamiento asignado al estudio más allá de la progresión inicial en caso de continuar el beneficio clínico según la opinión del investigador.

Los pacientes asignados al azar al grupo de la quimioterapia podrían cruzar de grupo para recibir ceritinib según la progresión de la enfermedad definida por RECIST confirmada por BIRC.

Se incluyeron en el análisis 231 pacientes con CPCNP avanzado positivo para ALK que recibieron tratamiento previo con crizotinib y quimioterapia (uno o dos regímenes incluyendo un doblete basado en platino). 115 pacientes fueron asignados al azar a ceritinib y 116 fueron asignados al azar a quimioterapia (pemetrexed o docetaxel). 73 pacientes recibieron docetaxel y 40 recibieron pemetrexed. En el grupo de ceritinib, 115 pacientes fueron tratados con 750 mg una vez al día en ayunas.

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

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

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

El beneficio de la SLP de ceritinib sobre la quimioterapia es que fue robusto y consistente por la evaluación del investigador y a través de varios subgrupos, incluyendo edad, sexo biológico, raza, clase de fumador, estado de rendimiento ECOG y presencia de metástasis cerebrales o respuesta previa a crizotinib (ver Figura 5).

El beneficio fue confirmado por el análisis de TRG y TCE (tasa de control de la enfermedad) Ceritinib también mejoró significativamente TRG evaluado por BIRC en comparación con la quimioterapia con respuesta duradera (ver Tabla 3).

Como previamente se especificó en el protocolo, la SG fue formalmente probado como el criterio de eficacia primaria SLP por evaluación del BIRC fue estadísticamente significativa y favoreciendo el grupo de ceritinib. Los datos de SG no fueron maduros con 48 (41,7%) eventos en el grupo de ceritinib y 50 (43,1%) eventos en el grupo de quimioterapia, lo que corresponde a aproximadamente el 50% de los eventos requeridos para SG final. Además, 81 pacientes (69,8%) en el grupo de quimioterapia recibieron posteriormente ceritinib como primer tratamiento antineoplásico después de la interrupción del tratamiento del estudio.

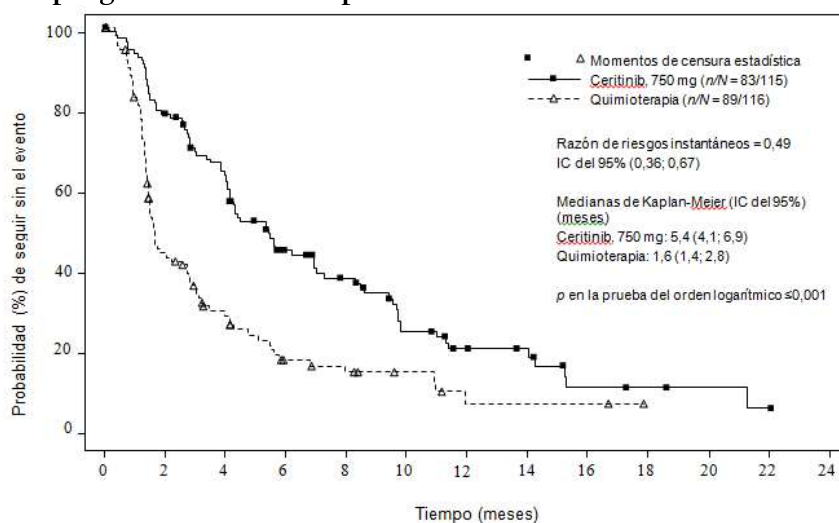
Los datos de eficacia del Estudio A2303 se resumen en la Tabla 3, y las curvas de Kaplan-Meier para SLP y SG y *Forest Plot* para SLP por subgrupo se muestran en la Figura 4, Figura 5 y Figura 6, respectivamente.

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

	Ceritinib (N=115)	Quimioterapia (N=116)
Supervivencia libre de progresión (basada en BIRC)		
Número de eventos, n (%)	83 (72,2%)	89 (76,7%)
Mediana, meses (IC del 95%)	5,4 (4,1; 6,9)	1,6 (1,4; 2,8)
HR (IC del 95%) ^A	0,49 (0,36; 0,67)	
P valor	<0,001	
Supervivencia global		
Número de eventos, n (%)	48 (41,7%)	50 (43,1%)
Mediana, meses ^D (IC del 95%)	18,1 (13,4; 23,9)	20,1 (11,9; 25,1)
HR (IC del 95%) ^A	1,00 (0,67; 1,49)	
P valor	0,496	
Respuesta del tumor (basada en BIRC)		
Tasa de respuesta objetiva (IC del 95%)	39,1% (30,2; 48,7)	6,9% (3,0; 13,1)
Duración de la respuesta		
Número de pacientes con respuesta	45	8
Mediana, meses ^D (IC del 95%)	6,9 (5,4; 8,9)	8,3 (3,5; NE)
Probabilidad estimada libre de eventos a los 9 meses ^D (IC del 95%)	31,5% (16,7%; 47,3%)	45,7% (6,9%; 79,5%)

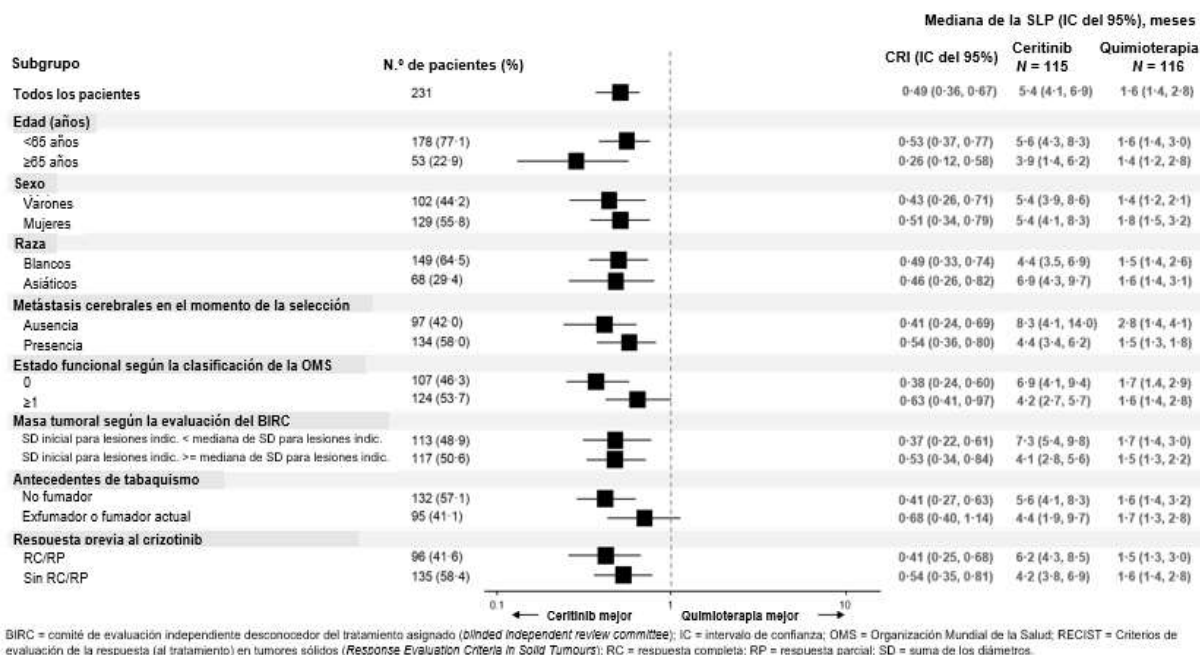
HR = hazard ratio (cociente de riesgo); IC = intervalo de confianza; BIRC = Comité de Revisión Independiente Ciego; NA = no alcanzado; RC = respuesta competitiva; RP = respuesta parcial
^A Basado en el análisis estratificado de riesgo proporcional de Cox.
^B Basado en la prueba estratificada log-rank.
^C El análisis de SG no se ajustó para los efectos de cruzar de grupo.
^D Estimado usando el método de Kaplan-Meier

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



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

Figura 5 - ASCEND-5 (Estudio A2303) – Forest Plot para la supervivencia libre de progresión según la evaluación BIRC por subgrupo (FAS)



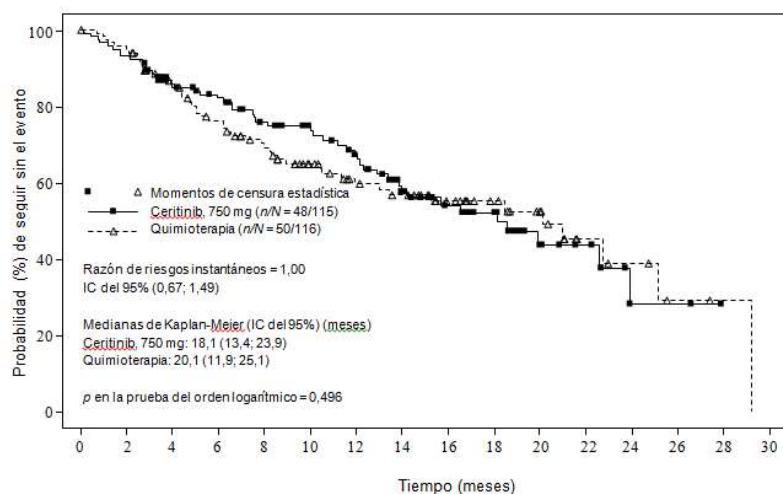
Excepto en el caso del subgrupo “estado de la OMS” (*WHO Status*) y la “metástasis cerebral en el cribado” (*Brain metastases at screening*), el cociente de riesgo se basa en el modelo de regresión de Cox estratificado por la presencia o ausencia de metástasis cerebral y el “estado de la OMS” según el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

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

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

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

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



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

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

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

El cuestionario EQ-5D mostró una mejora significativa del estado general de salud del grupo de Zykadia® en comparación con el grupo de quimioterapia.

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

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

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

	BIRC		Investigador	
	Ceritinib	Quimioterapia	Ceritinib	Quimioterapia
Con metástasis cerebral	N=65	N=69	N=65	N=69
Supervivencia sin progresión				
Media, meses (IC del 95%)	4,4 (3,4; 6,2)	1,5 (1,3; 1,8)	5,4 (3,9; 7,0)	1,5 (1,3; 2,1)
HR (IC del 95%)	0,54 (0,36; 0,80)		0,45 (0,31; 0,66)	
Sin metástasis cerebral	N=50	N=47	N=50	N=47
Supervivencia sin progresión				
Media, meses (IC del 95%)	8,3 (4,1; 14,0)	2,8 (1,4; 4,1)	8,3 (5,6; 13,4)	2,6 (1,4; 4,2)
HR (IC del 95%)	0,41 (0,24; 0,69)		0,32 (0,19; 0,54)	

Estudios de optimización de la dosis A2112 (ASCEND-8)

La eficacia de 450 mg de Zykadia® con alimentos, fue evaluada en el estudio abierto multicéntrico de optimización de dosis A2112 (ASCEND-8). Un total de 147 pacientes no tratados previamente con CPCNP ALK positivos localmente avanzando metastásicos, fueron aleatorizados para recibir 450 mg de Zykadia® una vez al día con alimentos (N = 73) o 750 mg de Zykadia® una vez al día en ayunas (N = 74). Los pacientes ALK positivo fueron identificados por VENTANA IHC. Un objetivo secundario de eficacia clave fue la tasa de respuesta global (TRG) según RECIST versión 1.1 evaluada por BIRC (Blinded Independent Review Committee).

Las características de la población de los pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico positivo para la ALK y sin antecedentes de tratamiento previo en el grupo de dosis de 450 mg con alimentos y en el grupo de dosis de 750 mg en ayunas se resumen en la Tabla 5 a continuación.

Tabla 5 - ASCEND-8 (estudio A2112) – Resumen demográfico de los pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico positivo para la ALK y sin antecedentes de tratamiento previo en el grupo de dosis de 450 mg con alimentos y en el grupo de dosis de 750 mg en ayunas

Variable demográfica	450 mg de Zykadia® con alimentos (N = 73)	750 mg de Zykadia® en ayunas (N = 74)
Media de edad (años)	54,3	51,3
Edad <65 años (%)	78,1	83,8
Mujeres (%)	56,2	47,3
Blancos (%)	49,3	54,1
Asiáticos (%)	39,7	35,1
Nunca fumaron o exfumadores (%)	90,4	95,9
Estado funcional de 0 o 1 según la OMS (%)		
Histología de adenocarcinoma (%)	91,7	91,9
Metástasis cerebrales (%)	98,6	93,2
	32,9	28,4

Los resultados de eficacia de ASCEND-8 se resumen en la Tabla 6 a continuación.

Tabla 6 - ASCEND-8 (Estudio A2112) – Resultados de eficacia en pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico con o sin tratamiento previo, ALK positivo

Parámetro de Eficacia	Zykadia® 450 mg con alimentos (N=73)	Zykadia® 750 mg en ayunas (N=74)
Tasa de respuesta global (TRG: CR+PR), n (%) (95% IC) ^a	57 (78,1) (66,9; 86,9)	56 (75,7) (64,3; 84,9)

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

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

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

^a Intervalo de confianza binomial exacto del 95%

Estudios de grupo único X2101, A2203 y A2201

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

El criterio principal de valoración de estos estudios fue la tasa de respuesta global (TRG) según el investigador para los pacientes tratados con la dosis de 750 mg de Zykadia® en ayunas, definida como la proporción de pacientes cuya mejor respuesta es una respuesta completa (RC) o una respuesta parcial (RP) confirmada por la repetición de las exploraciones al menos 4 semanas después de que concurriesen los criterios de respuesta.

Entre las evaluaciones adicionales se incluyó la duración de la respuesta (DR), la supervivencia libre de progresión (SLP) según la evaluación del investigador y la

supervivencia global (SG). Las evaluaciones tumorales las realizaron los investigadores con arreglo a los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST), utilizando la versión 1.0 en el estudio X2101 y la versión 1.1 en los estudios A2203 y A2201.

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

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

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

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

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

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

En el estudio X2101, con una media de seguimiento de 11,1 meses, de los 246 pacientes con CPCNP positivo para la ALK del grupo de tratamiento con 750 mg de dosis (que no recibieron nunca inhibidor de ALK o con tratamiento previo de inhibidor de ALK), la TRG según la evaluación de los investigadores fue del 61,8% (IC del 95%: 55,4; 67,9). La mediana de la DR, entre los pacientes que respondieron, fue de 9,7 meses (IC del 95%: 8,3; 11,4). La mediana del tiempo transcurrido hasta la primera respuesta tumoral objetiva que posteriormente se confirmó fue de 6,1 semanas (3,0-42,1). La mediana de la SLP fue de 9,0 meses (IC del 95%: 6,9; 11,0). En el Estudio A2203, la mediana de SG fue de 51,3 meses (IC 95%: 42,7; 55,3) en el análisis final (fecha de corte de datos: 22-enero-2018) y se censuró una alta proporción de pacientes (68 pacientes; 54,8%). La tasa de SG fue del 67,3% (IC 95%: 58,1; 75,0) a los 30 meses.

En la Tabla 7 se resumen los principales datos de eficacia de los tres estudios para los pacientes con CPCNP positivo para ALK que no recibieron nunca inhibidor de ALK y en la Tabla 8 para pacientes con CPCNP positivo para ALK con tratamiento previo con inhibidor de ALK. Los pacientes respondieron a Zykadia® independientemente de si recibieron un inhibidor previo de ALK o no, como se muestra en las Tabla 7 y 8. Con un seguimiento más largo (duración media > dos años) los pacientes continuaron demostrando una respuesta clínica a Zykadia®.

Tabla 7 - Resumen de los datos de eficacia en pacientes con CPCNP positivo para ALK que no recibieron nunca inhibidor de ALK según la evaluación de los investigadores

	Estudio X2101 750 mg de ceritinib N=83		Estudio A2203 750 mg de ceritinib N=124	
Duración del seguimiento				
Mediana (meses) (min – max)	12,5* (0,4; 22,2)	39,8** (33,1; 52,5)	9,3** (5,6; 17,2)	25,9** (22,2; 33,8)
Tasa de respuesta global (CR + PR), n (%) (IC del 95%)	60 (72,3) (61,4; 81,6)	61 (73,5) (62,7; 82,6)	79 (63,7) (54,6; 72,2)	84 (67,7) (58,8; 75,9)
Duración de la respuesta***				
Mediana (meses) (IC del 95%)	17,0 (11,3; NE)	14,2 (11,3; 22,1)	9,3 (9,1; NE)	22,1 (14,8; NE)
Estimación de probabilidad libre de evento (IC del 95%) a los 18 meses	37,6 (9,7; 66,3)	42,8 (29,9; 55,1)	NE	55,7 (44,2; 65,7)
Supervivencia libre de progresión				
Mediana (meses) (IC del 95%)	18,4 (11,1; NE)	15,2 (12,1; 19,5)	11,1 (9,3; NE)	16,6 (11,0; 22,1)
Estimación de probabilidad libre de evento (IC del 95%) a los 18 meses	50,6 (36,1; 63,5)	44,2 (32,8; 55,1)	NE	49,1 (39,7; 57,9)
Supervivencia Global				
Mediana (meses) (IC del 95%)	NE (19,6; NE)	39,1 (32,9; NE)	NE (NE; NE)	NE (NE; NE)
Estimación de probabilidad	79,6	75,2	NE	73,4

libre de evento (IC del 95%) a los 18 meses	(66,5; 88,0)	(63,8; 83,5)	(64,6; 80,4)
Fecha de corte de datos	14-Abr-2014	3-May-2016	27-Jun-2014 15-Nov-2015

NE = no estimable

Estudio X2101: Respuestas evaluadas por el investigador Tasa Global de Respuesta determinada por RECIST 1.0

Estudio A2203: Respuestas evaluadas por el investigador Tasa global de respuesta determinada por RECIST 1.1

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

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

** Desde la fecha de inicio del tratamiento del estudio hasta la fecha de corte

*** Incluye sólo pacientes con RC, RP confirmados

Tabla 8 - Resumen de los datos de eficacia en pacientes con CPCNP positivo para ALK que recibieron previamente inhibidor de ALK según la evaluación de los investigadores

	Estudio X2101 Ceritinib, 750 mg N = 163		Estudio A2201 Ceritinib, 750 mg N = 140	
Duración del seguimiento				
Mediana (meses) (mín.-máx.)	10,2* (0,1; 24,1)	40,0** (33,1; 52,7)	8,3** (5,6; 14,8)	33,4** (30,6; 39,8)
Tasa de respuesta global (RC + RP), n (%) (IC del 95%)	92 (56,4) (48,5; 64,2)	92 (56,4) (48,5; 64,2)	52 (37,1) (29,1; 45,7)	57 (40,7) (32,5; 49,3)
Duración de la respuesta***				
Mediana (meses) (IC del 95%)	8,3 (6,8; 9,7)	8,3 (6,8; 9,7)	9,2 (5,6; NE)#	10,6 (7,4; 14,7)
Supervivencia libre de progresión				
Mediana (meses) (IC del 95%)	6,9 (5,6; 8,7)	6,9 (5,6; 8,5)	5,7 (5,3; 7,4)	5,8 (5,4; 7,6)
Supervivencia global				
Mediana (meses) (IC del 95%)	16,7 (14,8; NE)##	20,3 (15,2; 24,3)	14,0 (10,3; 14,0)	15,6 (13,6; 24,2)
Fecha tope para la inclusión de datos	14 de abril de 2014	3 de mayo de 2016	26 de febrero de 2014	29 de marzo de 2016

NE = no estimable.

Estudio X2101: respuestas evaluadas por los investigadores; tasa de respuesta global determinada con arreglo a los criterios RECIST (versión 1.0).

Estudio A2201: respuestas evaluadas por los investigadores; tasa de respuesta global determinada con arreglo a los criterios RECIST (versión 1.1).

RC y RP confirmadas por la repetición de las exploraciones al menos 4 semanas después de que concurriesen por primera vez los criterios de respuesta.

* Desde la fecha de inicio del tratamiento del estudio hasta la fecha del fallecimiento o de la censura estadística.

** Desde la fecha de inicio del tratamiento del estudio hasta la fecha tope para la inclusión de datos.

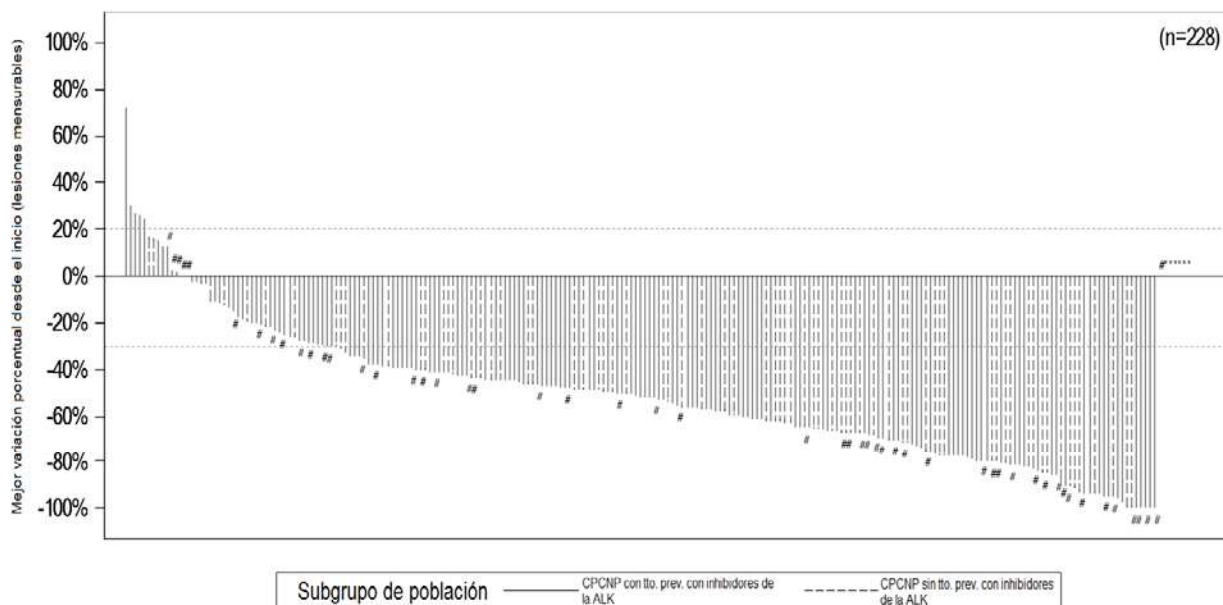
*** Solo incluye a los pacientes con RC y RP confirmadas.

La tasa de DR a los 8 meses es del 51,3% (32,7; 67,1).

La tasa de SG a los 18 meses es del 47,5% (36,4; 57,8).

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

Figura 7 - Gráfico de cascada de la mejor variación porcentual de la suma de los diámetros más largos del tumor respecto al inicio, según la evaluación de los investigadores, en el estudio X2101 (pacientes que no recibieron nunca inhibidores de ALK y pacientes c



Mejor variación porcentual desde el inicio < 0	207 (90,79%)
Mejor variación porcentual desde el inicio > 0	12 (5,26%)
Mejor variación porcentual desde el inicio = 0	2 (0,88%)

*Se dispone del dato de la variación porcentual en la lesión diana, pero la respuesta global de las lesiones lo contradice = progresión de la enfermedad (la evaluación contradictoria representa la única evaluación posterior al inicio válida) 7 (3,07%)

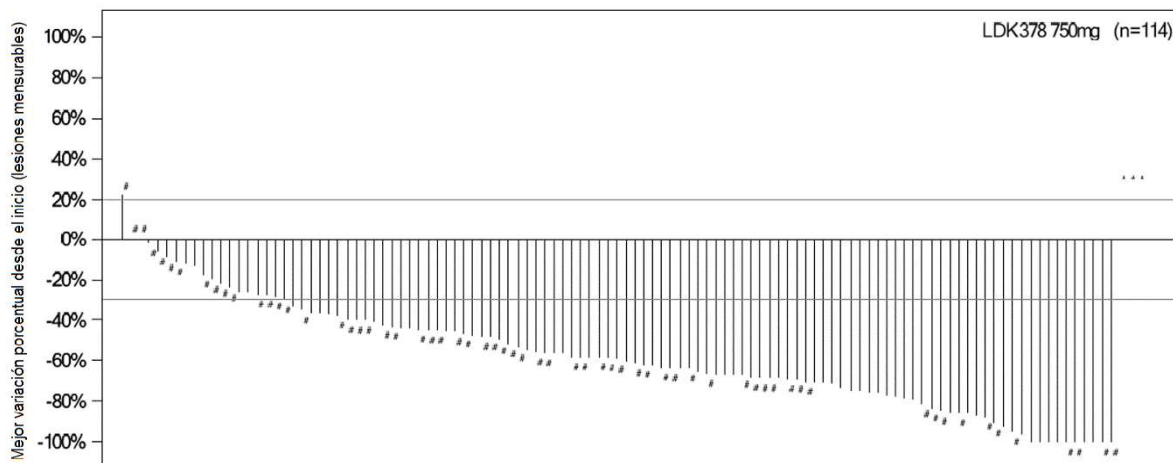
Se usa *n* (número de pacientes con tumor mensurable al inicio y en al menos una evaluación ulterior válida) para el cálculo de los porcentajes.

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

Número de acontecimientos relacionados con la SLP.

ALKi: Inhibidor de la ALK

Figura 8 - Gráfico de cascada de la mejor variación porcentual de la suma de los diámetros de las lesiones al inicio, según la evaluación de los investigadores, en el estudio A2203 (pacientes sin antecedentes de tratamiento con inhibidores de la ALK) - Fecha de corte de datos 15-Nov-2015.



Mejor variación porcentual desde el inicio <0	108 (94,74%)
Mejor variación porcentual desde el inicio >0	1 (0,88%)
Mejor variación porcentual desde el inicio =0	2 (1,75%)

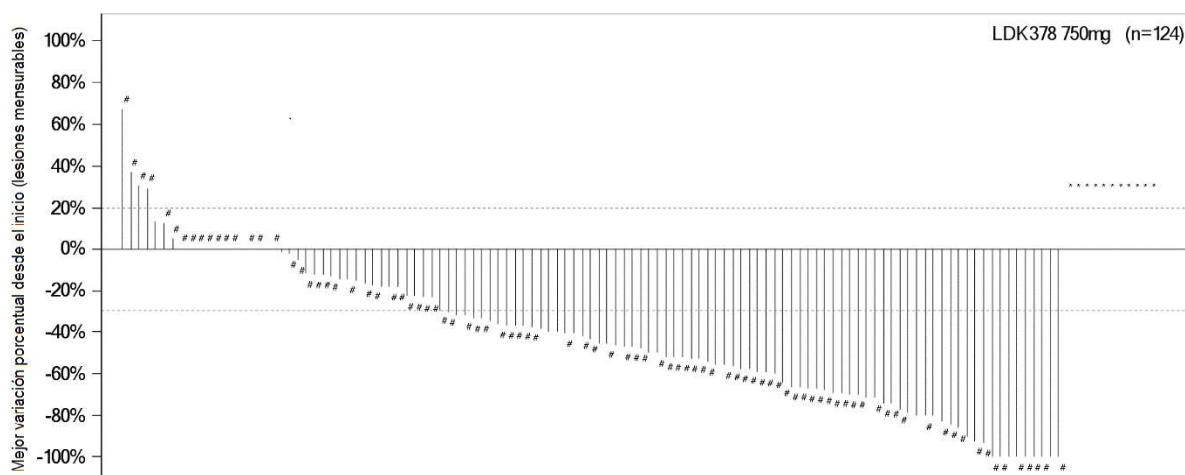
*Se dispone del dato de la variación porcentual en la lesión diana, pero la respuesta global de las lesiones lo contradice = progresión de la enfermedad (la evaluación contradictoria representa la única evaluación posterior al inicio válida) 3 (2,63%)

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

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

Número de acontecimientos relacionados con la SLP.

Figura 9 - Gráfico de cascada de la mejor variación porcentual de la suma de los diámetros de las lesiones tumorales respecto al inicio, según la evaluación de los investigadores, en el estudio A2201 (pacientes con antecedentes de tratamiento con inhibidores de la ALK) - Fecha de corte de datos 29-Mar-2016.



Mejor variación porcentual desde el inicio <0 94 (75,81%)
 Mejor variación porcentual desde el inicio >0 7 (5,65%)
 Mejor variación porcentual desde el inicio =0 12 (9,68%)

*Se dispone del dato de la variación porcentual en la lesión diana, pero la respuesta global de las lesiones lo contradice = progresión de la enfermedad (la evaluación contradictoria representa la única evaluación posterior al inicio válida) 11 (8,87%)

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

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

Número de acontecimientos relacionados con la SLP.

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

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

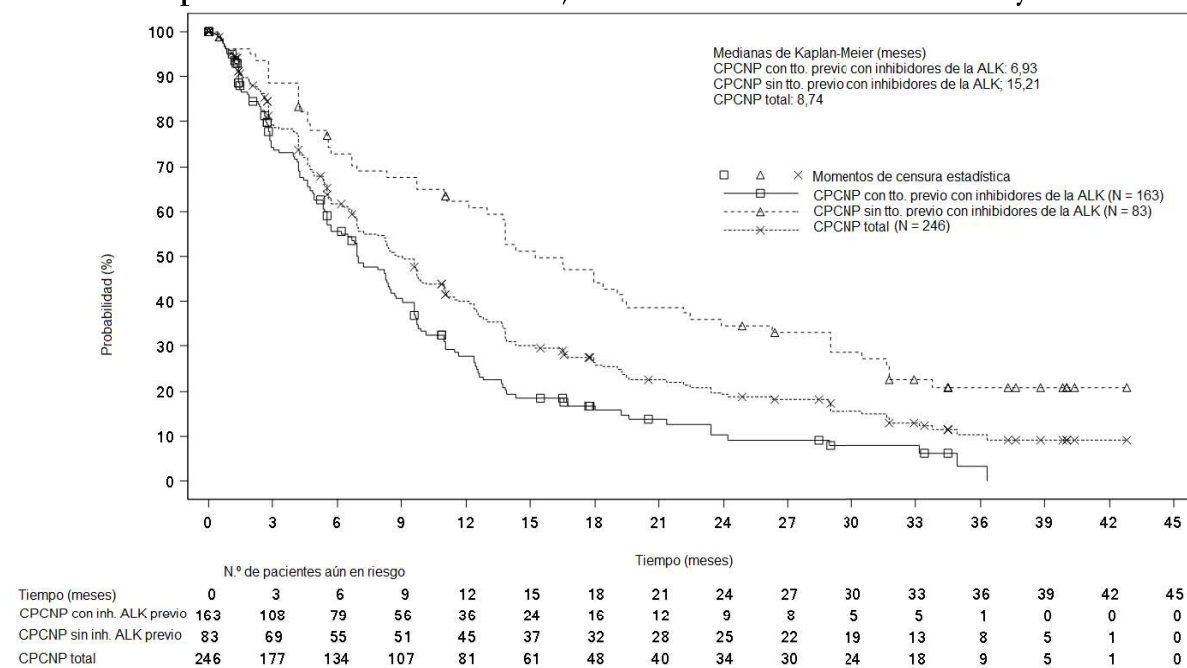


Figura 11 - Curva de Kaplan-Meier de la SLP según la evaluación de los investigadores en estudio A2203 (pacientes que no recibieron nunca inhibidores de ALK) - Fecha de corte de datos 15-Nov-2015.

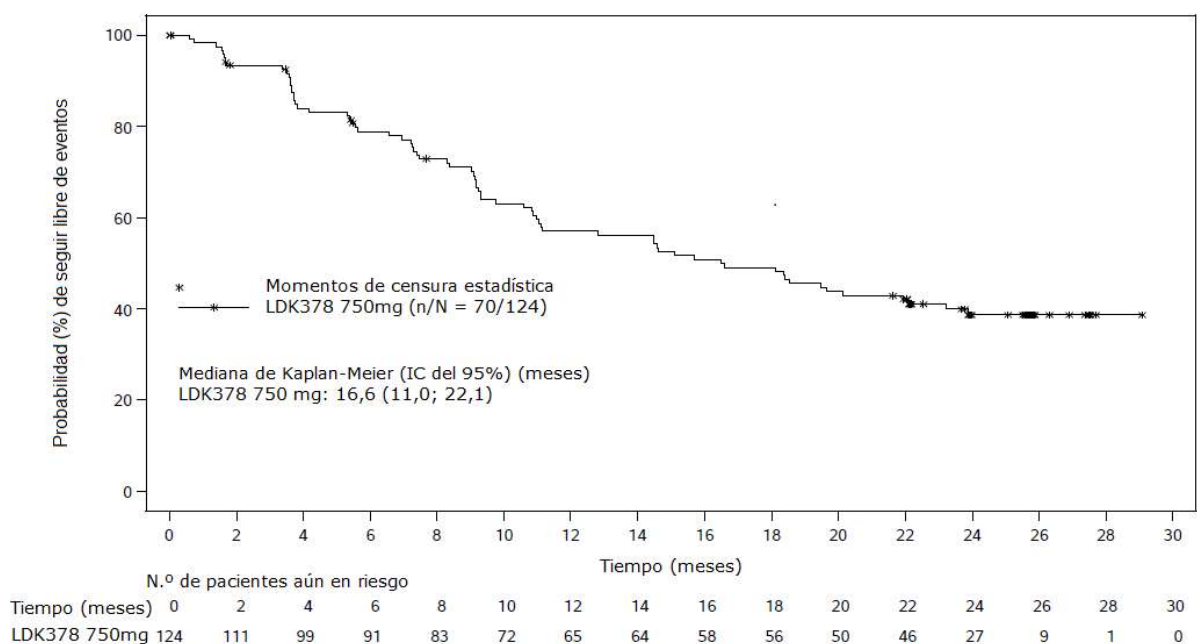
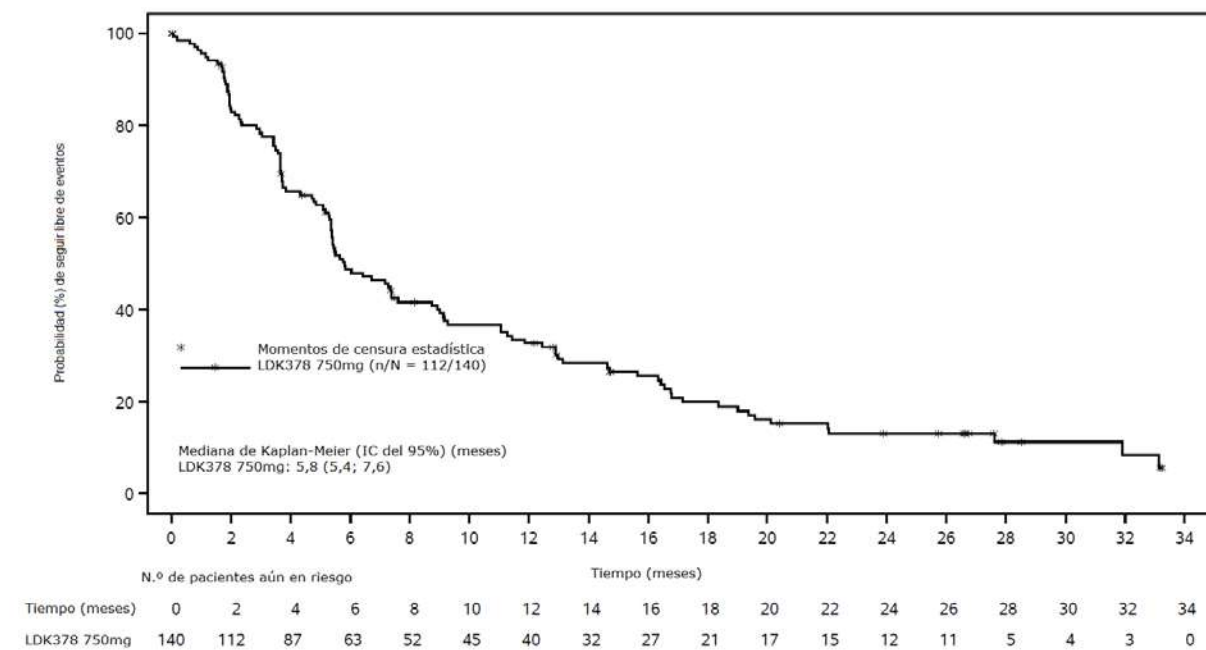
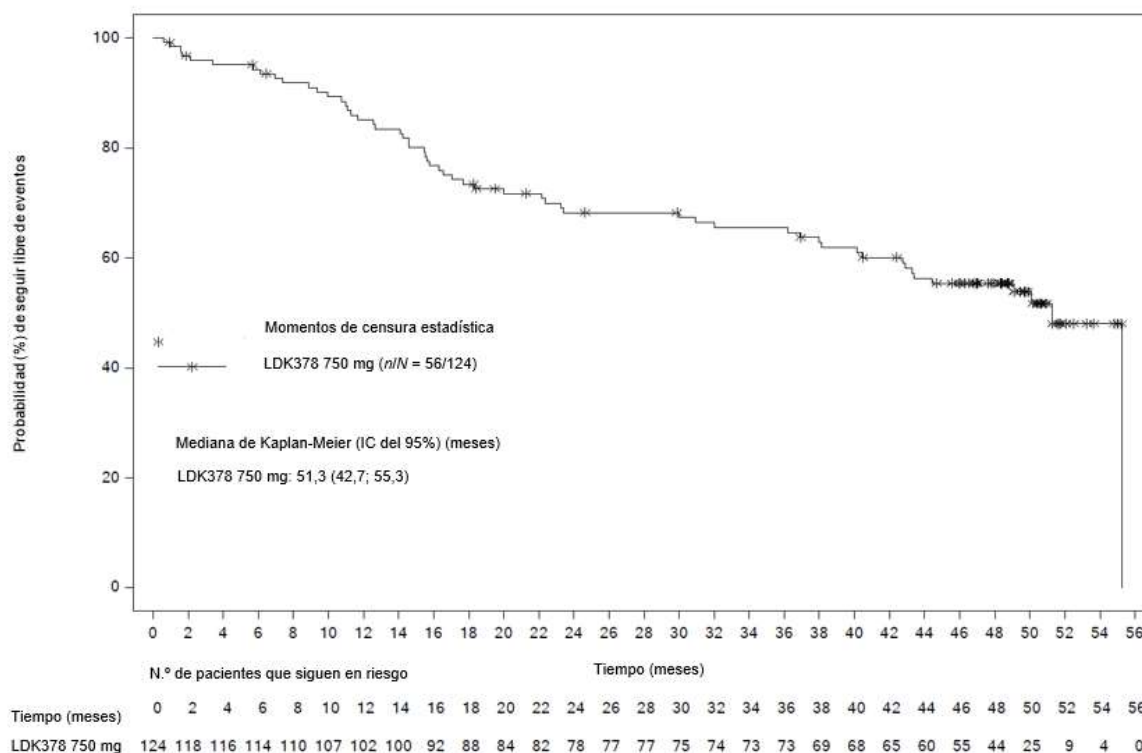


Figura 12 - Curva de Kaplan-Meier de la SLP según la evaluación de los investigadores en estudio A2201 (pacientes que recibieron tratamiento con inhibidor de ALK previamente) - Fecha de corte de datos 29-Mar-2016



En la Figura 12-13 se presenta la curva de Kaplan-Meier de la SG para el estudio A2203 (fecha tope para la inclusión de datos: 22 de enero de 2018).

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



Pacientes con metástasis cerebrales

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

En la Tabla 9 se recogen los principales datos de eficacia relativos a los pacientes con metástasis cerebrales en el inicio de los tres estudios reseñados.

Tabla 9 - Resumen de los datos de eficacia en pacientes con CPCNP positivo para la ALK con metástasis cerebrales al inicio

	Pacientes no tratados anteriormente con inhibidores de la ALK		Pacientes tratados anteriormente con inhibidores de la ALK	
	Estudio X2101 Ceritinib, 750 mg N = 26	Estudio A2203 Ceritinib, 750 mg N = 50	Estudio X2101 Ceritinib, 750 mg N = 98	Estudio A2201 Ceritinib, 750 mg N = 100
Tasa de respuesta global (RC + RP) n (%) (IC del 95%)	19 (73,1) (52,2; 88,4)	29 (58,0) (43,2; 71,8)	50 (51,0) (40,7; 61,3)	33 (33,0) (23,9; 43,1)
Duración de la respuesta*				
Mediana (meses) (IC del 95%)	12,6 (5,5; NE)	9,1 (7,5; NE)	6,9 (5,4; 8,3)	6,1 (5,4; NE)
Supervivencia libre de progresión				
Mediana (meses) (IC del 95%)	9,7 (4,6; NE)	10,8 (7,3; NE)	6,9 (4,9; 8,4)	5,4 (4,7; 6,4)
Fecha tope para la inclusión de datos	14 de abril de 2014	27 de junio de 2014	14 de abril de 2014	26 de febrero de 2014

NE = no estimable.

Estudio X2101: respuestas evaluadas por los investigadores; tasa de respuesta global determinada con arreglo a los criterios RECIST (versión 1.0).

Estudios A2203 y A2201: respuestas evaluadas por los investigadores; tasa de respuesta global determinada con arreglo a los criterios RECIST (versión 1.1).

RC y RP confirmadas por la repetición de las exploraciones al menos 4 semanas después de que concudiesen por primera vez los criterios de respuesta.

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

Respuesta intracraneal

Al inicio del estudio X2101, en el grupo de 750 mg había 14 pacientes con CPCNP positivo para la ALK que presentaban metástasis cerebrales mensurables según la evaluación de los investigadores. La tasa de respuesta global de las lesiones intracraneales a la fecha de corte de datos 14-Abr-2014, basada en la evaluación del investigador, fue del 50,0% (IC del 95%: 23,0; 77,0), incluidos 2 pacientes con RC de las lesiones cerebrales y 5 pacientes con RP confirmada de las lesiones cerebrales; además, en 3 pacientes la enfermedad se mantuvo estable (EE).

Al inicio del estudio A2203, 10 de los 124 pacientes con CPCNP positivo para la ALK presentaban metástasis cerebrales que el investigador consideró lesiones diana. En estos pacientes, la respuesta global de las lesiones intracraneales a la fecha de corte de datos 27-Jun-2014 según la evaluación del investigador fue del 20,0% (IC del 95%: 2,5; 55,6), incluidos 2 pacientes con RP confirmada de las lesiones cerebrales.

Al inicio del estudio A2201, 20 de los 140 pacientes con CPCNP positivo para la ALK presentaban metástasis cerebrales que el investigador consideró lesiones diana. En estos pacientes, la respuesta global de las lesiones intracraneales a la fecha de corte de datos 26-Feb-2014 según la evaluación del investigador fue del 35,0% (IC del 95%: 15,4; 59,2), incluidos 2 pacientes con RC confirmada de las lesiones cerebrales y 5 pacientes con RP confirmada de las lesiones cerebrales.

Respuesta intracraneal sin irradiación previa

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

En el estudio X2101, participaron 41 pacientes con CPCNP positivo para la ALK que presentaban metástasis cerebrales que no habían sido irradiadas (30 con antecedentes de tratamiento con inhibidores de la ALK y 11, sin antecedentes), de los cuales 4 presentaban lesiones cerebrales mensurables al inicio (3 con antecedentes de tratamiento con inhibidores de la ALK y 1, sin). A la fecha de corte de datos 14-Abr-2014, los 4 pacientes (el 100%) presentaron una respuesta cerebral equiparable o superior a la respuesta tumoral sistémica: 2 con respuesta completa de las lesiones cerebrales (1 paciente con antecedentes de tratamiento inhibidor de la ALK y 1, sin antecedentes), 1 con RP y 1 con EE.

En el estudio A2203, participaron 23 pacientes con CPCNP positivo para la ALK con metástasis cerebrales que no habían sido irradiadas, de los cuales 6 presentaban lesiones mensurables al inicio. A la fecha de corte de datos 27-Jun-2014, los 6 pacientes (el 100%) presentaron una respuesta cerebral equiparable o superior a la respuesta tumoral sistémica: 2 con RP, 3 con EE y 1 con respuesta «desconocida».

En el estudio A2201, participaron 28 pacientes con CPCNP positivo para la ALK con metástasis cerebrales que no habían sido irradiadas, de los cuales 6 presentaban lesiones mensurables al inicio. A la fecha de corte de datos 26-Feb-2014, 4 de estos 6 pacientes (el 66,7%) presentaron una respuesta cerebral equiparable o superior a la respuesta tumoral sistémica: 2 con respuesta completa de las lesiones cerebrales; 2, con RP; y 2, con EE.

Datos de toxicidad preclínica

Seguridad farmacológica y toxicidad de dosis repetidas

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

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

y monos se encontraron agregados de macrófagos. Los efectos del órgano objetivo mostraron una recuperación parcial a completa.

Carcinogénesis, mutagénesis

La prueba de Ames indicó que ceritinib no tiene poder mutágeno, y la prueba de inducción de anomalías cromosómicas en cultivos de linfocitos humanos de sangre periférica no indicó que tuviera capacidad de causar dichas anomalías estructurales. La prueba de los micronúcleos con cultivo de linfocitos humanos de sangre periférica dio resultados negativos. Una prueba *in vivo* de formación de micronúcleos llevada a cabo en ratas no reveló efectos adversos cromosómicos en la médula ósea con ninguna de las dosis después de la administración de dosis orales.

Fertilidad y toxicidad reproductiva

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

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Régimen de dosificación

Población destinataria en general

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

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

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

Ajuste de la dosis

Puede ser necesaria la interrupción temporal de la dosis y/o la reducción de la dosis de la terapia con Zykadia® basándose en la seguridad individual y la tolerabilidad. Si se requiere una reducción de la dosis debido a cualquier reacción adversa al fármaco no listada en la Tabla 10, entonces la dosis diaria de Zykadia® debe reducirse por decrementos de 150 mg. Debe considerarse la identificación temprana y el manejo de las reacciones adversas a medicamentos con medidas estándar de cuidados de apoyo.

Discontinuar Zykadia® en pacientes que no toleren 150 mg administrados una vez al día con alimentos.

La Tabla 10 resume las recomendaciones para la interrupción, reducción o interrupción de la dosis de Zykadia® en el manejo de reacciones adversas selectivas (ADRs).

Tabla 10 - Recomendaciones para la interrupción, reducción o discontinuación de la dosis de Zykadia®

Crterios	Administración de Zykadia®
Náuseas, vómitos o diarrea severos o intolerables a pesar de un tratamiento óptimo con antieméticos o antidiarreicos.	Suspenda Zykadia® hasta observar una mejora, luego reinicie Zykadia® reduciendo la dosis en 150 mg.
Aumento de ALT o AST a más de 5 veces el LSN <u>con</u> concurrente aumento de la bilirrubina total inferior o igual a 2 veces el LSN	Suspender hasta la recuperación al nivel inicial de ALT o AST o inferior o igual a 3 veces el LSN, luego reanudar Zykadia® con una reducción de la dosis de 150 mg.
Aumento de ALT o AST a más de 3 veces el LSN <u>con</u> aumento de la bilirrubina total a más de 2	Discontinuar Zykadia® en forma permanente.

Crterios	Administración de Zykadia®
veces el LSN en ausencia de colestasis o hemólisis	
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.
Hiper glucemia persistente superior a 250 mg/dL a pesar del tratamiento hipoglucemiante óptimo	Suspender hasta que la hiper glucemia esté adecuadamente controlada, luego reanudar Zykadia® con una reducción de la dosis de 150 mg. Si no puede lograrse el control glucémico adecuado con un tratamiento médico óptimo, discontinuar Zykadia®.
Bradicardia ^a sintomática que sea severa y medicamente relevante, con indicación de intervención medica	Suspender Zykadia® hasta la recuperación a bradicardia asintomática o a una frecuencia cardíaca de 60 lpm o más. Evaluar las medicaciones concomitantes conocidas por causar bradicardia, así como los medicamentos antihipertensivos. Si se identifica la medicación concomitante y se suspende o se ajusta su dosis, reinicie Zykadia® en la dosis anterior tras la recuperación a bradicardia asintomática o tras una frecuencia cardíaca de 60 bpm o superior Si no se identifica ninguna medicación concomitante contribuyente, o si no se suspende o se ajusta la dosis de los medicamentos concomitantes contribuyentes, reinicie Zykadia® reduciendo la dosis en 150 mg tras la recuperación a bradicardia asintomática o tras una frecuencia cardíaca de 60 bpm o superior.
Bradicardia ^a (Consecuencias potencialmente mortales, indicación de intervención urgente)	Discontinúe Zykadia® definitivamente si no se identifica medicación concomitante contribuyente. Si se identifica la medicación concomitante y se suspende o se ajusta su dosis, reinicie Zykadia® reduciendo la dosis en 150 mg tras la recuperación de bradicardia asintomática o tras una frecuencia cardíaca de 60 bpm o más, con frecuentes monitoreos ^c .
Hiper glucemia persistente superior a 250 mg / dL a pesar de una terapia antihiperglucemiante óptima	Suspenda Zykadia® hasta que la hiper glucemia esté adecuadamente controlada, luego reinicie Zykadia® reduciendo la dosis en 150 mg. Si no se puede lograr un control adecuado de la glucosa con un tratamiento médico óptimo, interrumpa permanentemente a Zykadia®.
Lipasa sérica elevada o amilasa mayor o igual a Grado 3 (más del doble del LSN).	Detener la administración de Zykadia® y monitorear la lipasa o amilasa sérica Reanudar Zykadia® con una reducción de 150 mg si la lipasa o amilasa sérica vuelven a ser menores o iguales a Grado 1 (menos de 1,5 veces el LSN).

^a Frecuencia cardíaca inferior a 60 latidos por minuto (lpm).

^b Discontinuar definitivamente por recurrencia.

Inhibidores potentes de la CYP3A

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

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

Modo de administración

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

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Pacientes pediátricos (menores a 18 años)

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

Pacientes geriátricos (65 años de edad o mayores)

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

CONTRAINDICACIONES

Zykadia® está contraindicado en las pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS

Hepatotoxicidad

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

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

Enfermedad pulmonar intersticial (ILD)/Neumonitis

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

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

Prolongación del intervalo QT

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

Cuando sea posible, evitar el uso de Zykadia® en pacientes con síndrome de QT largo congénito. Realizar controles periódicos de los ECGs y el monitoreo periódico de los electrolitos (por ejemplo, potasio) en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias o alteraciones de los electrolitos, y en los que reciben medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QTc. En caso de vómitos, diarrea, deshidratación o deterioro de la función renal, corregir los electrolitos como se indica clínicamente.

Suspender Zykadia® en pacientes que desarrollen un intervalo QTc superior a 500 msec por lo menos en 2 ECGs por separado hasta que el intervalo QTc sea inferior a 481 msec o se haya recuperado al nivel basal si el intervalo QTc es superior o igual a 481 msec, luego reanudar Zykadia® a una dosis reducida de 150 mg como se describe en la Tabla 7. Discontinuar Zykadia® en forma permanente en pacientes que desarrollen prolongación del

intervalo QTc combinada con *Torsade de pointes* o taquicardia ventricular polimórfica o signos/síntomas de arritmia seria (ver “**POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN**”, “**REACCIONES ADVERSAS**” y “**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES**”).

Bradicardia

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

En lo posible, evitar el uso de Zykadia® combinado con otros fármacos 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® si fuese necesario. Discontinuar Zykadia® en forma permanente en caso de bradicardia potencialmente fatal si no se identifica medicación concomitante que contribuya a la bradicardia; sin embargo, si está asociada con una medicación concomitante conocida por causar bradicardia o hipotensión, suspender Zykadia® hasta la recuperación a bradicardia asintomática o a una frecuencia cardíaca de 60 lpm o más y, si la medicación concomitante puede ajustarse o discontinuarse, reanudar Zykadia® a una dosis reducida de 150 mg, hasta la recuperación a bradicardia asintomática o a una frecuencia cardíaca de 60 lpm o más, con controles frecuentes (ver “**POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN**” y “**REACCIONES ADVERSAS**”).

Reacciones adversas gastrointestinales

El 76,9% de 108 pacientes tratados con Zykadia® a la dosis recomendada de 450 mg tomada con alimentos en un estudio de optimización de dosis A2112 (ASCEND-8) presentaron diarrea, náuseas o vómitos, y fueron principalmente eventos de grado 1 (52,8%). Dos pacientes (1,9%) experimentaron un evento de grado 3 cada uno (diarrea y vómitos). Nueve pacientes (8,3%) requirieron interrupción del medicamento en estudio debido a diarrea, náuseas o vómitos. En un paciente (0,9%) fue necesario ajustar la dosis debido a vómitos. Ningún paciente requirió la interrupción de Zykadia® debido a diarrea, náuseas o vómitos (ver “**REACCIONES ADVERSAS**”).

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

Hiperglucemia

Se han notificado eventos de hiperglucemia (todos los grados) en menos del 10% de los pacientes tratados con Zykadia® en estudios clínicos; 5.4% de los pacientes informaron un evento de grado 3/4 (ver “**REACCIONES ADVERSAS**”). El riesgo de hiperglucemia fue mayor en pacientes con diabetes mellitus y / o uso concomitante de esteroides. Se debe controlar la glucosa sérica en ayunas antes de iniciar el tratamiento con Zykadia® y periódicamente de allí en más según indicación clínica. Iniciar u optimizar los

hipoglucemiantes según se indique. Iniciar u optimizar los medicamentos anti hiperglucemiantes como se indica (ver “**POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN**”).

Aumentos de lipasa y / o amilasa

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

Se debe monitorear la lipasa y la amilasa antes del inicio del tratamiento con Zykadia® y posteriormente periódicamente según lo indicado clínicamente (ver “**POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN**”).

PRECAUCIONES

Interacciones

Agentes que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de ceritinib

Inhibidores potentes de la CYP3A

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

Evitar el uso simultáneo de inhibidores potentes de la CYP3A durante el tratamiento con Zykadia®. Si el uso simultáneo de inhibidores potentes de la CYP3A, incluidos, ritonavir saquinavir, telitromicina, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol y nefazodona, es inevitable, reducir la dosis de Zykadia® aproximadamente un tercio, redondeada a la concentración de dosis múltiple de 150 mg más cercana. Después de la discontinuación de un inhibidor potente de la CYP3A, reanudar Zykadia® a la dosis que se tomaba antes de iniciar el inhibidor potente de la CYP3A4 (ver “**POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN**”).

Inhibidores de P-gp

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

Agentes que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de ceritinib

Inductores potentes de la CYP3A y P-gp

®En sujetos sanos, la administración concomitante de una dosis única de 750 mg de ceritinib en ayunas con rifampicina (600 mg una vez al día durante 14 días), un inductor potente de la CYP3A y de la P-gp, redujo en un 70% y un 44% el ABC_{inf} y la C_{máx} de ceritinib, respectivamente, en comparación con el ceritinib administrado solo. La administración simultánea de Zykadia® con inductores potentes de la CYP3A y de la P-gp reduce las concentraciones plasmáticas de ceritinib. Se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes de la CYP3A, como, por ejemplo, la carbamazepina, el fenobarbital, la fenitoína, la rifabutina, la rifampicina y la hierba de san Juan (*Hypericum perforatum*). Es necesario tener precaución con el uso concomitante de inductores de la P-gp.

Agentes cuya concentración plasmática puede verse alterada por ceritinib

Sustratos CYP3A y CYP2C9

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

La administración simultánea de una dosis única de midazolam (un sustrato sensible de CYP3A) después de 3 semanas de dosificación de Zykadia® en pacientes (750 mg diarios en ayunas) aumentó la ABC_{inf} de midazolam (90% CI) en 5.4 veces (4.6, 6.3) en comparación con midazolam solo. Evitar la administración conjunta de Zykadia® con sustratos metabolizados principalmente por CYP3A o CYP3A que se sabe que tienen índice terapéutico estrechos (p. Ej., ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, pimozida, quinidina, tacrolimus, alfentanilo y sirolimus). Si es inevitable, considere la reducción de la dosis para medicamentos coadministrados que son sustratos del CYP3A con índices terapéuticos estrechos.

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

Sustratos CYP2A6 y CYP2E1

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

Agentes que son sustratos de transportadores

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

Agentes que afectan el pH gástrico

Los agentes que reducen el ácido gástrico (p. ej., inhibidores de la bomba de protones, antagonistas del receptor H₂, antiácidos) pueden alterar la solubilidad del ceritinib y reducir su biodisponibilidad debido a que ceritinib presentó solubilidad dependiente del pH y su

solubilidad se hace deficiente conforme el pH aumenta *in vitro*. En un estudio de interacción del fármaco en sujetos sanos (N = 22), la administración conjunta de una dosis única de 750 mg de ceritinib y 4 mg diariamente de esomeprazol (un inhibidor de la bomba de protones) durante 6 días disminuyó la exposición del ceritinib (ABC_{inf} y $C_{máx}$ disminuyeron 76 % y 79 %, respectivamente). Sin embargo, la coadministración de una dosis única de 750 mg de ceritinib con inhibidores de la bomba de protones durante 6 días, en un subgrupo de pacientes del estudio X2101, sugirió menos efecto sobre la exposición a ceritinib que la observada en sujetos sanos al disminuir ABC (IC del 90%) en un 30% (0%, 52%) y C_{max} disminuyó en un 25% (5%, 41%) y no se observó efecto clínicamente significativo sobre la exposición al ceritinib en estado estacionario después de la administración de ceritinib una vez al día.

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

Interacción del fármaco con alimentos y bebidas

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

Embarazo

Resumen del riesgo

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

Lactancia

Resumen de riesgos

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

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

Anticoncepción

Mujeres

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

Esterilidad

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas descritas a continuación reflejan la exposición a Zykadia® 750 mg una vez al día en ayunas en 925 pacientes con CPCNP avanzado para ALK positivo entre un grupo de siete estudios clínicos, incluidos dos aleatorizados, controlados activos y estudios de Fase 3 (Estudios A2301 y A2303).

La mediana de duración de la exposición a Zykadia® 750 mg en ayunas fue de 44,9 semanas (rango de 0,1 a 200,1 semanas). Se observaron reducciones de la dosis en el 62,2% de los pacientes y la interrupción de la dosis en el 74,8% de los pacientes. La tasa de eventos adversos (EA) que resultó en la interrupción permanente fue del 12,1%. Los EAs más frecuentes (>0,5%) que condujeron a la interrupción fueron la neumonía (0,6%) y la insuficiencia respiratoria (0,6%).

Las reacciones adversas al fármaco (ADRs) con una incidencia $\geq 10\%$ en pacientes tratados con Zykadia® 750 mg en ayunas fueron diarrea, náuseas, vómitos, anomalías en los análisis hepáticos de laboratorio, fatiga, dolor abdominal, disminución del apetito, disminución de peso, estreñimiento, aumento de la creatinina en sangre, erupción cutánea, anemia y trastorno esofágico.

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

En el estudio de optimización posológica A2112 (ASCEND-8) llevado a cabo en pacientes con CPCNP avanzado positivo para la ALK, tanto tratados como no tratados previamente, el perfil toxicológico global de Zykadia® administrado en la dosis recomendada de 450 mg con alimentos (N = 108), concordó con el observado para la dosis de 750 mg de Zykadia® en ayunas (N = 110), a excepción de una reducción en las reacciones adversas gastrointestinales, aunque se alcanzó una exposición comparable en el estado (ver "Farmacología clínica"). La incidencia y la severidad de las reacciones adversas gastrointestinales (diarrea, 59,3%; náuseas, 42,6%; vómitos, 38,0%; eventos de grado 3 o 4 en el 1,9% de los pacientes) fueron menores en los pacientes tratados con 450 mg de Zykadia® con alimentos en comparación con los tratados con 750 mg en ayunas (diarrea, 80,0%; náuseas, 60,0%; vómitos, 65,5%; eventos de grado 3 o 4 en el 17,3% de los pacientes). De los pacientes tratados con 450 mg de Zykadia® con alimentos, el 24,1% de los pacientes tuvieron al menos un evento adverso que requirió la reducción de la dosis y el 55,6% presentó al menos un evento adverso que precisó la interrupción del fármaco del estudio.

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

La Tabla 11 presenta la frecuencia de las reacciones adversas notificadas para Zykadia® en pacientes tratados con la dosis inicial de 750 mg en ayunas (N = 925) en 7 estudios clínicos. La frecuencia de reacciones adversas gastrointestinales (diarrea, náuseas y vómitos) se basa en pacientes tratados con una dosis de 450 mg una vez al día con alimentos (N = 108).

Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA, y dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, se citan por orden decreciente de frecuencia. Además, para cada reacción adversa se indica también la correspondiente categoría de frecuencia mediante la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$); y de frecuencia desconocida (no es posible calcularla a partir de los datos disponibles).

Tabla 11 - Reacciones adversas al fármaco en pacientes (N=925) tratados con Zykadia®

Clase principal de órgano, aparato o sistema Término preferente	Todos los grados n (%)	Categoría de frecuencia	Grados 3 y 4 n (%)	Categoría de frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Anemia	141 (15,2)	Muy frecuente	28 (3,0)	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Apetito disminuido	365 (39,5)	Muy frecuente	20 (2,2)	Frecuente
Hiperglucemia	87 (9,4)	Frecuente	50 (5,4)	Frecuente
Hipofosfatemia	49 (5,3)	Frecuente	21 (2,3)	Frecuente
Trastornos oculares				
Trastorno de la visión ^m	65 (7,0)	Frecuente	0	
Trastornos cardíacos				
Pericarditis ^h	54 (5,8)	Frecuente	24 (2,6)	Frecuente
Bradicardia ^e	21 (2,3)	Frecuente	0	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Neumonitis ⁱ	19 (2,1)	Frecuente	11 (1,2)	Frecuente
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea ⁿ	64 (59,3)	Muy frecuente	1 (0,9)	Poco frecuente
Náuseas ⁿ	46 (42,6)	Muy frecuente	0	
Vómitos ⁿ	41 (38,0)	Muy frecuente	1 (0,9)	Poco frecuente
Dolor abdominal ^a	426 (46,1)	Muy frecuente	23 (2,5)	Frecuente
Estreñimiento	222 (24,0)	Muy frecuente	3 (0,3)	Poco frecuente
Trastorno esofágico ^f	130 (14,1)	Muy frecuente	4 (0,4)	Poco frecuente
Pancreatitis	5 (0,5)	Poco frecuente	5 (0,5)	Poco frecuente
Trastornos hepato biliarios				
Pruebas de la función hepática anormales ^c	20 (2,2)	Frecuente	9 (1,0)	Frecuente
Hepatotoxicidad ^d	10 (1,1)	Frecuente	4 (0,4)	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				

Clase principal de órgano, aparato o sistema Término preferente	Todos los grados n (%)	Categoría de frecuencia	Grados 3 y 4 n (%)	Categoría de frecuencia
Erupción ⁱ	181 (19,6)	Muy frecuente	4 (0,4)	Poco frecuente
Trastornos renales y urinarios				
Fallo renal (insuficiencia renal) ^k	17 (1,8)	Frecuente	2 (0,2)	Poco frecuente
Insuficiencia renal ^l	9 (1,0)	Frecuente	1 (0,1)	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Fatiga (cansancio) ^s	448 (48,4)	Muy frecuente	71 (7,7)	Frecuente
Exploraciones complementarias				
Anomalías en las pruebas de la función hepática ^b	560 (60,5)	Muy frecuente	347 (37,5)	Muy frecuente
Pérdida de peso	255 (27,6)	Muy frecuente	26 (2,8)	Frecuente
Creatinina elevada en sangre	204 (22,1)	Muy frecuente	5 (0,5)	Poco frecuente
Intervalo QT prolongado del electrocardiograma	90 (9,7)	Frecuente	19 (2,1)	Frecuente
Lipasa elevada	44 (4,8)	Frecuente	32 (3,5)	Frecuente
Amilasa elevada	65 (7,0)	Frecuente	29 (3,1)	Frecuente

^a «Dolor abdominal» incluye los términos preferentes siguientes: dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen, molestia abdominal y malestar epigástrico.

^b «Anomalías en las pruebas de la función hepática» incluye los términos preferentes siguientes: alanina-aminotransferasa elevada, aspartato-aminotransferasa elevada, y-glutamilttransferasa elevada, bilirrubina elevada en sangre, transaminasas elevadas, enzimas hepáticas elevadas, pruebas de la función hepática anormales, valores elevados en las pruebas de la función hepática y fosfatasa alcalina elevada en sangre.

^c «Pruebas de la función hepática anormales» incluye los términos preferentes siguientes: función hepática anormal
e hiperbilirrubinemia.

^d «Hepatotoxicidad» incluye los términos preferentes siguientes: lesión hepática inducida por fármacos, hepatitis colestásica, lesión hepatocelular y hepatotoxicidad.

^e «Bradycardia» incluye los términos preferentes siguientes: bradicardia y bradicardia sinusal.

^f «Trastorno esofágico» incluye los términos preferentes siguientes: dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico y disfagia.

^s «Fatiga (cansancio)» incluye los términos preferentes siguientes: fatiga (cansancio) y astenia.

^b «Pericarditis» incluye los términos preferentes siguientes: derrame pericárdico y pericarditis.

ⁱ «Neumonitis» incluye los términos preferentes siguientes: enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis.

ⁱ «Erupción» incluye los términos preferentes siguientes: erupción, dermatitis acneiforme y erupción maculopapular.

^k «Fallo renal (insuficiencia renal)» incluye los términos preferentes siguientes: lesión renal aguda y fallo renal (insuficiencia renal).

^l «Alteración renal» incluye los términos preferentes siguientes: uremia y alteración renal.

^m «Trastorno de la visión» incluye los términos preferentes siguientes: alteración visual, visión borrosa, fotopsia, cuerpos flotantes en el vítreo, agudeza visual disminuida, trastorno de la acomodación y presbicia.

ⁿ La frecuencia de estas reacciones adversas gastrointestinales seleccionadas (diarrea, náuseas y vómitos) se basa en pacientes tratados con la dosis recomendada de 450 mg con alimentos (N = 108) en el estudio A2112 (ASCEND-8).

Información para profesionales médicos

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

SOBREDOSIFICACIÓN

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

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

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

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

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a menos de 30°C.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 150 cápsulas duras.

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

®Marca Registrada

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

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

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

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

www.novartis.com.ar

Este Medicamento es Libre de Gluten.



CDS: 05 Ene 2021

Tracking Number: 2020-PSB/GLC-1172-s



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-18148647- NOVARTIS - Prospectos - Certificado N57.634

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 36 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.04.15 08:38:46 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.04.15 08:38:51 -03:00

**ZYKADIA®
CERITINIB**

Cápsulas duras
Venta bajo receta archivada

Industria Suiza

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

Fórmula

Cada cápsula dura de 150 mg de Zykadia® contiene:

Ceritinib.....150 mg

Excipientes:

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

En este prospecto

¿Qué es Zykadia® y para qué se utiliza?

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

Forma de utilizar Zykadia®

Posibles efectos adversos

¿Cómo conservar Zykadia®?

Presentación

¿Qué es Zykadia® y para qué se utiliza?

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

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

¿Cómo actúa Zykadia®?

Zykadia® pertenece a un grupo de medicamentos antitumorales que detienen la generación de nuevas células cancerosas si el cáncer es la consecuencia de un defecto en un gen

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

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

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

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

Advertencias y precauciones

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

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

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

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

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

Controles durante su tratamiento con Zykadia®

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Administración de Zykadia® en relación con la comida y bebida

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

Mujeres que pueden quedar embarazadas

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

Embarazo y lactancia

Mujeres embarazadas

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

Madres en período de lactancia

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

Forma de utilizar Zykadia®

- La dosis recomendada de Zykadia® es 450 mg una vez al día con alimentos (por ejemplo, un refrigerio o comida completa) a la misma vez todos los días.
- Trague las cápsulas de Zykadia® enteras con agua. No mastique ni aplaste las cápsulas.
- Si experimenta vómitos después de tragar las cápsulas de Zykadia®, no tome más cápsulas hasta la siguiente dosis programada.

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

¿Durante cuánto tiempo tomar Zykadia®?

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

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

Si usted toma más Zykadia® de lo debido

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

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

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

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

Si olvida tomar Zykadia®

Si olvida una dosis, no la tome si restan menos de 12 horas hasta su próxima dosis programada. No tome una dosis doble de Zykadia® para compensar la dosis que omitió. Si tiene alguna otra pregunta con respecto al uso de este medicamento, consulte al médico o farmacéutico.

Posibles efectos adversos

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

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

- Dificultad para respirar o tragar.
- Hinchazón de la cara, los labios, la lengua o la garganta.
- Comezón intensa en la piel, con una erupción rojiza o protuberancias elevadas.

Algunos efectos adversos podrían ser graves

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

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

Otros posibles efectos adversos

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

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

- Resultado anómalo en análisis sanguíneos del hígado (nivel alto de una enzima llamada alanina-aminotransferasa [ALAT] o aspartato-aminotransferasa [ASAT] y/o gamma glutamiltransferasa y/o fosfatasa alcalina en sangre, niveles altos de bilirrubina, que proporciona información acerca del estado del hígado).
- Diarrea.
- Cansancio (fatiga y astenia).
- Dolor abdominal.
- Náuseas.
- Disminución del apetito.
- Vómitos.
- Pérdida de peso.
- Estreñimiento.

- Resultado anómalo de análisis sanguíneos de los riñones (nivel alto de creatinina en la sangre).
- Erupción cutánea.
- Signos de nivel bajo de glóbulos rojos, lo cual se llama anemia.
- Ardor de estómago (posible signo de un trastorno del esófago).

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

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

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

¿Cómo conservar Zykadia®?

Conservar a menos de 30°C.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.

Presentación

Envases conteniendo 150 cápsulas duras.

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

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

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

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

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

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

www.novartis.com.ar

Este Medicamento es Libre de Gluten.



BPL: 05 Ene 2021

Tracking Number: 2020-PSB/GLC-1172-s



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-18148647- NOVARTIS - Inf pacientes - Certificado N57.634

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.04.15 08:38:21 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.04.15 08:38:23 -03:00