

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZYKADIA CÁPSULAS 150 mg (CERITINIB)

NOMBRE COMERCIAL™

Zycadia

DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN**Forma farmacéutica**

Cápsulas de gelatina dura

150 mg: cápsula de color blanco opaco y azul opaco, de tamaño 00, con la parte superior de color azul opaco y la marca «LDK 150 MG» impresa en tinta negra y la parte inferior de color blanco opaco y la marca «NVR» impresa en tinta negra, que contiene un polvo blanco o blanquecino.

Sustancia farmacéutica

Ceritinib

Cada cápsula contiene 150 mg de ceritinib como base libre.

Principio activo

Ceritinib

Excipientes

~~Contenido de las cápsulas: sílice coloidal anhidra; hidroxipropilcelulosa parcialmente sustituida (L-HPC); estearato de magnesio; celulosa microcristalina; glicolato de almidón sódico.~~ Según en la fórmula aprobada en el registro sanitario.

~~Parte exterior de las cápsulas: gelatina; indigotina (carmin de índigo) (E132); dióxido de titanio (E171).~~ Según en la fórmula aprobada en el registro sanitario.

~~Las formulaciones farmacéuticas pueden variar de un país a otro.~~

INDICACIONES

Zycadia está indicado para el tratamiento de pacientes aquejados de carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM), localmente avanzado o metastásico, con quinasa del linfoma anaplásico (ALK) positiva, en quienes ha progresado o son intolerantes a Crizotinib.

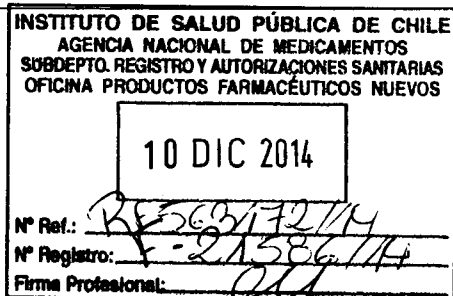
POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**Población destinataria general**

La dosis recomendada de Zycadia es de 750 mg, administrada por vía oral una vez al día, a la misma hora todos los días. No se deben ingerir alimentos durante al menos dos horas antes y dos horas después de la administración de la dosis de Zycadia

La dosis máxima recomendada es de 750 mg por día.

El tratamiento debe continuar mientras la terapia proporcione un beneficio clínico al paciente.

No se ha determinado una dosis para los pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZYKADIA CÁPSULAS 150 mg (CERITINIB)

Modificaciones de la dosis

Puede ser necesario interrumpir o reducir temporalmente la dosis del tratamiento con Zycadia en función de la seguridad y la tolerabilidad del individuo. Si es necesario reducir la dosis de Zycadia debido a alguna reacción adversa, la dosis diaria se reducirá por escalones de 150 mg. Se debe considerar la identificación y el tratamiento precoces de las reacciones adversas (incluidos los trastornos gastrointestinales) con las medidas terapéuticas complementarias convencionales. **Suspender ZYKADIA en pacientes incapaces de tolerar 300 mg al día.**

En la Tabla 1, se resumen las recomendaciones de interrupción, reducción o suspensión definitiva de la dosis de Zycadia para el tratamiento de determinadas reacciones adversas.

Tabla 1 - Ajuste de la dosis de Zycadia y recomendaciones para el tratamiento de las reacciones adversas

Crterios	Dosis de Zycadia
Aumento de alanina-aminotransferasa (ALAT) o de aspartato-aminotransferasa (ASAT) $>5 \times$ LSN con bilirrubina total $\leq 4,5 \times$ LSN	Suspender la administración de Zycadia hasta que las cifras regresen al nivel inicial o sean $\leq 3 \times$ LSN, y luego reanudar el tratamiento con Zycadia reduciendo la dosis un escalón.
Aumento de ALAT o de ASAT $>3 \times$ LSN coincidente con un aumento de bilirrubina total $>4,5 \times$ LSN (en ausencia de colestasis o hemólisis)	Interrumpir definitivamente el tratamiento con Zycadia.
Neumonitis de cualquier grado relacionada con el tratamiento	Interrumpir definitivamente el tratamiento con Zycadia.
Intervalo QTc >500 ms en al menos 2 electrocardiogramas (ECG)	Suspender la administración de Zycadia hasta que el QTc regrese a los niveles iniciales o sea <481 ms; luego, reanudar el tratamiento con Zycadia reduciendo la dosis un escalón.
Intervalo QTc >500 ms o variación >60 ms respecto al inicio y taquicardia ventricular polimorfa o taquicardia helicoidal (<i>torsade de pointes</i>) o manifestaciones de arritmia grave	Interrumpir definitivamente el tratamiento con Zycadia.
Bradicardia ^a (sintomática, puede ser intensa y significativa desde el punto de vista médico, está indicada la intervención médica)	Suspender la administración de Zycadia hasta que la bradicardia se haya vuelto asintomática o la frecuencia cardíaca sea ≥ 60 lpm. Evaluar si se están coadministrando medicamentos que puedan causar bradicardia, incluidos los antihipertensivos. Si se identifica e interrumpe el uso de un medicamento coadministrado que esté contribuyendo a causar la bradicardia o se ajusta la dosis del mismo, reanudar el tratamiento con Zycadia con la dosis que se estaba utilizando anteriormente una vez que la bradicardia se haya vuelto asintomática o la frecuencia cardíaca sea ≥ 60 lpm. Si no se identifica ni interrumpe el uso de un medicamento coadministrado que esté contribuyendo a causar la bradicardia ni tampoco se ajusta la dosis del mismo, reanudar el tratamiento con Zycadia, reduciendo la dosis un escalón, una vez que la bradicardia se haya vuelto asintomática o la frecuencia cardíaca sea ≥ 60 lpm.
Bradicardia ^a (consecuencias potencialmente mortales, está indicada la intervención urgente)	Si no se identifican medicamentos coadministrados que estén contribuyendo a causar la bradicardia, interrumpir

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZYKADIA CÁPSULAS 150 mg (CERITINIB)

	definitivamente el tratamiento con Zycadia. Si se identifica e interrumpe el uso de un medicamento coadministrado que esté contribuyendo a causar la bradicardia o se ajusta la dosis del mismo, reanudar el tratamiento con Zycadia, reduciendo la dosis dos escalones, una vez que la bradicardia se haya vuelto asintomática o la frecuencia cardíaca sea ≥ 60 lpm, con controles frecuentes ^b .
<u>Náuseas, vómitos o diarrea severas o intolerables a pesar del tratamiento antiemético o antidiarreico</u>	<u>Suspender hasta mejorar, entonces reanudar ZYKADIA con una reducción de la dosis de 150 mg.</u>
<u>Hiperглиcemias persistentes superior a 250 mg/dL a pesar de una terapia antihiperglicemia.</u>	<u>Suspender hasta controlar adecuadamente la hiperglicemia, entonces reanudar ZYKADIA con una reducción de la dosis de 150 mg.</u> <u>Si el control de la hiperglicemia no se puede lograr con el tratamiento médico óptimo, dejar de administrar ZYKADIA.</u>
1.5 2 × LSN: (valor) 1.5 2 veces mayor que el límite superior de la normalidad. 3 × LSN: (valor) 3 veces mayor que el límite superior de la normalidad. lpm: latidos por minuto. ^a Frecuencia cardíaca <60 lpm. ^b Se debe interrumpir definitivamente en caso de recurrencia.	

Poblaciones especiales

Pacientes con disfunción renal

El ceritinib no se ha estudiado en pacientes con disfunción renal. Sin embargo, según los datos disponibles, la eliminación del ceritinib por vía renal es insignificante. Por lo tanto, no es necesario un ajuste de la dosis en los pacientes con disfunción renal leve o moderada. Se debe tener precaución en los pacientes con disfunción renal grave ya que no se tiene experiencia con Zycadia en esta población (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Pacientes con disfunción hepática

El ceritinib no se ha estudiado en pacientes con disfunción hepática. Según los datos disponibles, ceritinib se elimina principalmente por vía hepática. Por lo tanto, se debe tener precaución en los pacientes con disfunción hepática (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Pacientes pediátricos

No se ha confirmado la seguridad ni la eficacia de Zycadia en los pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos (≥ 65 años)

Los escasos datos obtenidos en pacientes mayores de 65 años sobre la seguridad y la eficacia de Zycadia no indican que sea necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ZYKADIA CÁPSULAS 150 mg (CERITINIB)****Método de administración**

Zycadia se debe administrar por vía oral una vez al día, a la misma hora todos los días. Las cápsulas de Zycadia se deben ingerir enteras con un poco de agua. No deben masticarse ni triturarse y se deben tomar con el estómago vacío. No se deben ingerir alimentos durante al menos dos horas antes y dos horas después de la administración de la dosis de Zycadia (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Si se omite una dosis, el paciente no debe tomar la dosis omitida, sino la siguiente dosis recetada.

CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**Hepatotoxicidad**

Se han observado aumentos de la ALAT y de la ASAT en pacientes que recibieron Zycadia. La mayoría de los casos pudieron tratarse mediante la interrupción o la reducción la dosis. Pocos acontecimientos requirieron la suspensión definitiva del tratamiento con Zycadia. Se produjeron casos de lesión hepática inducida por fármacos (farmacógena) en menos del 1% de los pacientes. No hubo casos mortales.

Se deben realizar controles con análisis de laboratorio de la función hepática (lo cual incluye ALAT, ASAT y bilirrubina total) antes del inicio del tratamiento y, posteriormente, una vez al mes. En los pacientes que presenten cifras elevadas de transaminasas, se deben realizar controles más frecuentes de las transaminasas hepáticas y de la bilirrubina total, si está clínicamente indicado (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y REACCIONES ADVERSAS).

Neumonitis

En algunos pacientes tratados con Zycadia, se han observado casos de neumonitis graves, potencialmente mortales o incluso mortales. La mayoría de los casos mejoraron o se resolvieron con la interrupción de Zycadia.

Es necesario supervisar a los pacientes por si presentan síntomas pulmonares indicativos de neumonitis. Será imperativo excluir otras causas posibles de neumonitis, así como suspender definitivamente el tratamiento con Zycadia en los pacientes con diagnóstico de neumonitis farmacógena (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y REACCIONES ADVERSAS).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZYKADIA CÁPSULAS 150 mg (CERITINIB)

Prolongación del intervalo QT

Se ha observado prolongación del intervalo QTc. Un análisis centralizado de los datos electrocardiográficos puso de manifiesto la aparición *de novo* de una prolongación del QTc >500 ms en 1 paciente (el 0,3%). Hubo 7 pacientes (el 2,3%) que presentaron una prolongación del QTc >60 ms con respecto al inicio. Un análisis farmacocinético reveló que el ceritinib induce prolongaciones del QTc que dependen de la concentración del fármaco. No hubo casos de taquicardia helicoidal (*torsade de pointes*) ni casos mortales.

Debe evitarse el uso de Zycadia en pacientes con síndrome del QT prolongado congénito. Se considerará la posibilidad de realizar controles periódicos del ECG y de los electrolitos en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias, alteraciones electrolíticas o en aquellos que tomen medicamentos capaces de prolongar el intervalo QT. Se suspenderá definitivamente el tratamiento con Zycadia en los pacientes cuyos QTc sobrepasen los 500 ms o presenten cambios que superen los 60 ms con respecto al inicio y taquicardia helicoidal o taquicardia ventricular polimorfa o manifestaciones de arritmia grave. Se suspenderá el tratamiento con Zycadia en los pacientes que presenten un QTc que supere los 500 ms en al menos dos ECG distintos hasta la recuperación de los valores iniciales o hasta que el QTc sea inferior a 481 ms, tras lo cual se reiniciará el tratamiento con Zycadia reduciendo la dosis un escalón (es decir, en 150 mg) (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN, REACCIONES ADVERSAS Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Bradicardia

Se han observado casos asintomáticos de bradicardia en pacientes tratados con Zycadia.

En la medida de lo posible se evitará el uso de Zycadia en asociación con otros fármacos que puedan inducir bradicardia (p.ej., betabloqueantes, antagonistas del calcio no dihidropiridínicos, clonidina y digoxina). Se procederá a controles periódicos de la frecuencia cardíaca y de la tensión arterial. En los casos de bradicardia sintomática que no supongan un peligro para la vida del paciente, se suspenderá el tratamiento con Zycadia hasta que la bradicardia se haya vuelto asintomática o se alcance una frecuencia cardíaca de por lo menos 60 lpm y, si es necesario, se evaluará la comedicación en uso y se ajustará la dosis de Zycadia. En caso de bradicardia potencialmente mortal será imperativo suspender definitivamente el tratamiento con Zycadia si no se logra identificar el medicamento concomitante que pudiese haber contribuido a dicha bradicardia. No obstante, si la bradicardia guardara relación con alguno de los medicamentos coadministrados conocido por inducir bradicardia o hipotensión, habrá que suspender el tratamiento con Zycadia hasta que la bradicardia se haya vuelto asintomática o hasta que se alcance una frecuencia cardíaca de por lo menos 60 lpm y, en el caso de que la dosis del medicamento concomitante pueda ajustarse o suspenderse, se reiniciará el tratamiento con Zycadia reduciendo la dosis en dos escalones (es decir, en 300 mg) una vez que la bradicardia se haya vuelto asintomática o se alcance una frecuencia cardíaca de por lo menos 60 lpm, con controles frecuentes (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y REACCIONES ADVERSAS).

Hiperglicemia

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZYKADIA CÁPSULAS 150 mg (CERITINIB)

Puede ocurrir hiperglicemias en pacientes que reciben ZYKADIA. En el Estudio 1, se produjo en el 13% de 255 pacientes. Hubo un aumento de 6 veces en el riesgo en pacientes con diabetes o intolerancia a la glucosa y un aumento de 2 veces en pacientes que tomaban corticosteroides.

En base a la gravedad de la hipoglicemia, suspender ZYKADIA hasta controlar adecuadamente y entonces reanudar ZYKADIA a una dosis reducida. Si no es posible controlar adecuadamente con el tratamiento médico óptimo, suspender de forma permanente ZYKADIA.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil toxicológico

Los datos siguientes se basan en un estudio sin enmascaramiento compuesto de una fase de aumento escalonado de la dosis y de una fase de continuación en el cual se investigaron la seguridad, la farmacocinética y la actividad antitumoral de Zycadia en pacientes con tumores que presentaban anomalías confirmadas en el gen *ALK*. La información sobre reacciones adversas (RA) se basa en los datos de seguridad de este estudio con fines de registro realizado en 255 pacientes (246 aquejados de CPNM con *ALK* positiva y 9 con otros tumores) tratados con la dosis recomendada de 750 mg de Zycadia.

La mediana de la exposición a Zycadia fue de 19,6 semanas (intervalo: 0,4 a 71,4 semanas). La mediana de la intensidad relativa de la dosis fue de 87,3% (intervalo: 41,5% a 100%); la mediana de la intensidad de la dosis fue de 654,5 mg/día (intervalo: 311 a 750 mg/día). En el 60,8% de los pacientes se interrumpió temporalmente la administración del medicamento. En el 52,2% de los pacientes se redujo la dosis. La tasa de acontecimientos adversos que obligaron a interrumpir definitivamente el tratamiento fue del 9,4%.

Las RA con una incidencia $\geq 10\%$ fueron diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, aumento de la ALAT, disminución del apetito, aumento de la ASAT, estreñimiento, trastorno esofágico, aumento de la creatinina en sangre y erupción cutánea.

Las RA de grados 3-4 con una incidencia $\geq 5\%$ fueron aumento de la ALAT, aumento de la ASAT, diarrea, aumento de la lipasa e hiperglucemia. La neumonía fue el único acontecimiento adverso grave que se notificó en $\geq 5\%$ de los pacientes.

Fue necesario reducir la dosis o interrumpir transitoriamente la administración por acontecimientos adversos de diarrea, náuseas y vómitos en el 13,7%, el 15,3% y el 13,3% de los pacientes, respectivamente. Ningún paciente dejó de recibir definitivamente el tratamiento con Zycadia debido a un acontecimiento adverso de diarrea; los acontecimientos adversos de náuseas y de vómitos obligaron a interrumpir definitivamente el tratamiento con Zycadia en el 0,4% de los pacientes en cada caso.

De los 255 pacientes tratados, 28 murieron en los 28 días posteriores a la última dosis de Zycadia. Las causas de muerte fueron la indicación del estudio (en 18 pacientes) y «otras» causas (en 10). Las «otras» causas de muerte fueron neumonía (2 pacientes), insuficiencia respiratoria, enfermedad pulmonar intersticial, neumonía por aspiración, neumotórax, hemorragia gástrica, deterioro general de la salud física, tuberculosis pulmonar y sepsis (1 paciente en cada caso).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ZYKADIA CÁPSULAS 150 mg (CERITINIB)****Resumen tabular de las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos**

En la Tabla 2 se muestran las RA notificadas con la administración de Zycadia en el estudio con fines de registro y las categorías de frecuencia a las que han sido asignadas.

Las RA se enumeran conforme a la clasificación por órganos, aparatos o sistemas del MedDRA, y dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, se citan por orden decreciente de frecuencia. Además, para cada RA se indica también la correspondiente categoría de frecuencia mediante la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ 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 2 - Reacciones adversas en pacientes tratados con dosis de 750 mg

Clase principal de órgano, aparato o sistema Término preferido	Zycadia N = 255 n (%)	Categoría de frecuencia
Trastornos de la sangre y el sistema linfático		
Anemia	22 (8,6)	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Disminución del apetito	79 (31,0)	Muy frecuente
Hiperglucemia	16 (6,3)	Frecuente
Hipofosfatemia	14 (5,5)	Frecuente
Trastornos oculares		
Trastorno de la visión ^a	21 (8,2)	Frecuente
Trastornos cardíacos		
Bradicardia ^b	8 (3,1)	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Neumonitis ^{*,c}	9 (3,5)	Frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	214 (83,9)	Muy frecuente
Náuseas	196 (76,9)	Muy frecuente
Vómitos	144 (56,5)	Muy frecuente
Dolor abdominal ^d	124 (48,6)	Muy frecuente
Estreñimiento	65 (25,5)	Muy frecuente
Trastorno esofágico ^e	39 (15,3)	Muy frecuente
Trastornos hepatobiliares		
Lesión hepática inducida por fármacos ^{**}	1 (0,4)	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción cutánea ^f	33 (12,9)	Muy frecuente
Trastornos renales y urinarios		
Insuficiencia renal ^g	6 (2,4)	Frecuente
Disfunción renal ^h	4 (1,6)	Frecuente
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		
Fatiga ⁱ	120 (47,1)	Muy frecuente
Exploraciones complementarias		

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZYKADIA CÁPSULAS 150 mg (CERITINIB)

Clase principal de órgano, aparato o sistema Término preferido	Zycadia N = 255 n (%)	Categoría de frecuencia
Aumento de la alanina-aminotransferasa	91 (35,7)	Muy frecuente
Aumento de la aspartato-aminotransferasa	67 (26,3)	Muy frecuente
Aumento de la creatinina en sangre	34 (13,3)	Muy frecuente
Aumento de la lipasa	18 (7,1)	Frecuente
Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma	9 (3,5)	Frecuente
Aumento de la bilirrubina en sangre	6 (2,4)	Frecuente

* En esta tabla no se incluye un acontecimiento adverso grave (AAG) de neumonitis porque no estaba registrado en la base de datos clínicos en el momento del cierre de esta para el estudio.
** Se notificó un caso adicional en un estudio japonés de fase I, compuesto de una fase de aumento escalonado de la dosis y de una fase de continuación, y no se incluye en esta tabla.
La tabla incluye los casos notificados dentro de los términos agrupados siguientes:
^a Trastorno de la visión (deterioro de la visión, visión borrosa, fotopsia, moscas volantes, trastorno de la acomodación, presbicia, reducción de la agudeza visual)
^b Bradicardia (bradicardia, bradicardia sinusal)
^c Neumonitis (enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis)
^d Dolor abdominal (dolor abdominal, dolor en la parte superior del abdomen, molestia abdominal, molestia epigástrica)
^e Trastorno esofágico (dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, disfagia)
^f Erupción cutánea (erupción cutánea, dermatitis acneiforme)
^g Insuficiencia renal (insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal)
^h Disfunción renal (azoemia, disfunción renal)
ⁱ Fatiga (fatiga, astenia)

Poblaciones especiales

En el estudio de registro, 40 pacientes (15,7%) tratados con Zycadia tenían 65 años de edad y más. El perfil toxicológico en pacientes de 65 años de edad y más fue similar al de pacientes menores de 65 años (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

INTERACCIONES

Agentes que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de ceritinib

En sujetos sanos, la administración concomitante de una dosis única de 450 mg de ceritinib con ketoconazol (200 mg dos veces al día durante 14 días), un inhibidor potente del CYP3A y de la P-gp, produjo valores de AUC_∞ y de C_{máx} de ceritinib 2,9 y 1,2 veces mayores que los correspondientes valores del ceritinib administrado solo. La administración concomitante de ceritinib con inhibidores potentes del CYP3A y de la P-gp aumenta las concentraciones plasmáticas de ceritinib. Se debe evitar el uso simultáneo de inhibidores potentes del CYP3A, como, por ejemplo, el ritonavir, el saquinavir, la telitromicina, el ketoconazol, el itraconazol, el voriconazol, el posaconazol y la nefazodona. Es necesario tener precaución con el uso concomitante de inhibidores moderados del CYP3A y supervisar atentamente las reacciones adversas.

Según datos *in vitro*, el ceritinib es un sustrato de un transportador de salida de fármacos, la glucoproteína P (P-gp). Si el ceritinib se administra con fármacos que inhiben la P-gp, es probable que se produzca un aumento de la concentración de ceritinib. Es necesario tener precaución con el uso concomitante de inhibidores de la P-gp y supervisar atentamente las reacciones adversas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZYKADIA CÁPSULAS 150 mg (CERITINIB)

Agentes que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de ceritinib

En sujetos sanos, la administración concomitante de una dosis única de 750 mg de ceritinib con rifampicina (600 mg una vez al día durante 14 días), un inductor potente del CYP3A y de la P-gp, redujo en un 70% y un 44% el AUC_{∞} y la $C_{m\acute{a}x}$ de ceritinib, respectivamente, en comparación con ceritinib administrado solo. La administración simultánea de ceritinib con inductores potentes del CYP3A y de la P-gp aumenta las concentraciones plasmáticas de ceritinib. Se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A, como, por ejemplo, la carbamazepina, el fenobarbital, la fenitoína, la rifabutina, la rifampicina y la hierba de san Juan (*Hypericum perforatum*). Se debe tener precaución con el uso concurrente de inductores de la P-gp.

Agentes cuyas concentraciones plasmáticas pueden ser alteradas por el ceritinib

Según datos *in vitro*, el ceritinib inhibió competitivamente el metabolismo de un sustrato del CYP3A, el midazolam, y de un sustrato del CYP2C9, el diclofenaco. También se observó una inhibición del CYP3A dependiente del tiempo. El valor de $C_{m\acute{a}x}$ de ceritinib que se obtiene con la dosis clínica recomendada de 750 mg por día en el estado estacionario puede superar los valores de la K_i de los citocromos CYP3A y CYP2C9, lo cual sugiere que el ceritinib puede inhibir la depuración de otros productos medicinales metabolizados por estas enzimas en las concentraciones de interés clínico. Es posible que sea necesario reducir la dosis de los medicamentos simultáneos que son metabolizados predominantemente por el CYP3A y el CYP2C9. Se debe evitar la administración concurrente de ceritinib con sustratos del CYP3A cuyos índices terapéuticos son estrechos (p. ej., cisaprida, pimozida y quinidina) o con sustratos del CYP2C9 cuyos índices terapéuticos son estrechos (p. ej., fenitoína y warfarina).

Según datos *in vitro*, el ceritinib también inhibe los citocromos CYP2A6 y CYP2E1 en concentraciones de interés clínico. Por lo tanto, puede aumentar las concentraciones plasmáticas de la comedición cuyo metabolismo depende predominantemente de estas enzimas. Se debe tener precaución con el uso concomitante de sustratos del CYP2A6 y del CYP2E1 y se recomienda la supervisión atenta de las reacciones adversas.

Agentes que son sustratos de transportadores

Los datos *in vitro* indican que el ceritinib, en concentraciones de interés clínico, no inhibe los transportadores de salida apicales BCRP, P-gp o MRP2, ni los transportadores de captación hepática OATP1B1 u OATP1B3, los transportadores de captación de aniones orgánicos renales OAT1 y OAT3 o los transportadores de captación de cationes orgánicos OCT1 u OCT2. Por consiguiente, es improbable que se produzcan interacciones farmacológicas clínicas como resultado de una inhibición de los sustratos de estos transportadores mediada por el ceritinib.

Interacciones del fármaco con alimentos sólidos y líquidos

La biodisponibilidad de ceritinib aumenta en presencia de alimentos, según el contenido graso de la comida (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA). El ceritinib debe tomarse con el estómago vacío. No se deben ingerir alimentos durante al menos dos horas antes y dos horas después de la administración de la dosis de Zycadia.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ZYKADIA CÁPSULAS 150 mg (CERITINIB)**

Se debe indicar a los pacientes que eviten el consumo de pomelo o de jugo de pomelo, ya que estos pueden inhibir el CYP3A en la pared intestinal y aumentar la biodisponibilidad de ceritinib.

MUJERES EN EDAD DE PROCREAR, EMBARAZO, LACTANCIA Y FECUNDIDAD**Mujeres en edad de procrear (y medidas anticonceptivas, si corresponde)**

Se debe aconsejar a las mujeres en edad de procrear que usen un método anticonceptivo extremadamente eficaz durante el tratamiento con Zycadia y hasta 3 meses después de interrumpirlo.

Embarazo

~~No existen datos con respecto al uso de Zycadia en embarazadas. Los estudios de toxicología reproductiva (es decir, de desarrollo embriofetal) efectuados en ratas y conejas preñadas no indicaron fetotoxicidad ni teratogenia cuando se administró ceritinib a estos animales durante la organogénesis; sin embargo, la exposición plasmática materna fue inferior a la observada con la dosis recomendada de 750 mg en los estudios clínicos. Se desconoce el riesgo potencial para seres humanos. Zycadia no se debe administrar a embarazadas, salvo que el posible beneficio supere el posible riesgo para el feto.~~

Basándose en su mecanismo de acción, ZYKADIA puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En estudios con animales, la administración de ceritinib a ratas y conejos durante la organogénesis, con exposiciones plasmáticas maternas por debajo de la dosis recomendada en humanos provocó un aumento en las anomalías esqueléticas en ratas y conejos. Si se utiliza este medicamento durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada mientras está tomando este medicamento, informar al paciente del riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si el ceritinib se excreta en la leche humana. Como muchos fármacos pasan a la leche humana, y debido a la posibilidad de que ocurran reacciones adversas graves en los recién nacidos o los lactantes, se debe optar por abstenerse de dar de mamar o por abstenerse de utilizar Zycadia, teniendo en cuenta la importancia de Zycadia para la madre.

Fecundidad

Se desconoce si Zycadia puede causar esterilidad en los varones o las mujeres.

SOBREDOSIS

No se han registrado casos de sobredosis en seres humanos. En todos los casos de sobredosis, se deberán adoptar medidas complementarias generales.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZYKADIA CÁPSULAS 150 mg (CERITINIB)

FARMACOLOGÍA CLÍNICA**Modo de acción**

El ceritinib es un inhibidor sumamente selectivo y potente de la cinasa ALK por vía oral. Inhibe la autofosforilación de la ALK, la fosforilación mediada por la ALK de proteínas ulteriores del sistema de transducción de señales, así como la proliferación de células cancerosas dependientes de la ALK, tanto *in vitro* como *in vivo*.

La traslocación 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 CPNM. En la mayoría de los casos de CPNM, 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 el ceritinib es efectivo contra la actividad cinásica de la EML4-ALK en una estirpe celular de CPNM (H2228), lo cual produce una inhibición de la proliferación celular *in vitro* y una regresión de tumores en xenoinjertos derivados de células H2228 en ratones y ratas.

Farmacodinámica

Se demostró que la inhibición ejercida por el ceritinib de la actividad de la cinasa ALK y de las vías de transducción de señales mediadas por la ALK en células Karpas 299 (una estirpe celular de linfoma) y en células H2228 (una estirpe celular de cáncer de pulmón) depende de la dosis. El efecto inhibitorio del ceritinib condujo a la inhibición de la proliferación de células cancerosas *in vitro* y a la regresión del tumor *in vivo* en modelos de xenoinjerto de ratón y rata. El ceritinib resultó ser unas 20 veces más potente que el crizotinib en los análisis de inhibición enzimática de la actividad de la cinasa ALK (la CI_{50} necesaria para inhibir la ALK es de 0,15 nM con el ceritinib y de 3 nM con el crizotinib). De un panel de 36 enzimas, el ceritinib inhibió solamente otras 2 cinasas con potencia unas 50 veces menor que la de inhibición de la ALK. Todas las demás cinasas del panel fueron inhibidas con una potencia más de 500 veces menor que la de la ALK, lo cual demuestra un gran nivel de selectividad. Un estudio farmacodinámico con dosis únicas y un estudio de eficacia con dosis diarias múltiples realizados en células Karpas299 y H2228 –como modelos de linfoma y de cáncer de pulmón, respectivamente–, indicaron que puede ser necesaria una disminución de entre el 60% y el 80% de la vía de transducción de señales de la ALK para lograr la regresión del tumor.

Farmacocinética**Absorción**

Las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{m\acute{a}x}$) de ceritinib se alcanzan entre 4 y 6 horas después de la administración del medicamento por vía oral a los pacientes. En función de los porcentajes de metabolitos presentes en las heces se ha calculado que la absorción oral es $\geq 25\%$. La biodisponibilidad absoluta del ceritinib no se ha determinado.

La exposición sistémica al ceritinib aumenta cuando se administra junto con alimentos. Los valores de AUC_{∞} del ceritinib fueron un 58% y un 73% mayores (la $C_{m\acute{a}x}$ aproximadamente un 43% y un 41% mayor) cuando se administró, respectivamente, con una comida pobre en grasas y con una comida rica en grasas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZYKADIA CÁPSULAS 150 mg (CERITINIB)

Tras la administración de dosis únicas de ceritinib por vía oral a pacientes, la exposición plasmática al fármaco, medida a través de la C_{\max} y el $AUC_{\text{última}}$, aumentó de forma proporcional a la dosis en la gama posológica de 50 a 750 mg. En contraste con la administración de dosis únicas, la concentración previa a la dosis (C_{\min}) tras la administración de dosis diarias repetidas se observó que aumentó de forma supraproporcional a la dosis.

Distribución

La unión del ceritinib a proteínas plasmáticas humanas *in vitro* es de alrededor del 97% e independiente de la concentración en la gama de 50 ng/ml a 10 000 ng/ml. Además, el ceritinib se reparte entre los glóbulos rojos y el plasma con una ligera preferencia por los primeros, de modo que el cociente medio sangre/plasma es de 1,35 *in vitro*. Estudios *in vitro* sugieren que el ceritinib es un sustrato de la glucoproteína P (P-gp), pero no de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) ni de la proteína de multiresistencia 2 (MRP2). Se determinó que la permeabilidad pasiva aparente del ceritinib *in vitro* es baja.

En ratas, el ceritinib atraviesa la barrera hematoencefálica intacta con una proporción de exposición (AUC_{inf}) cerebro/sangre de aproximadamente el 15%. No existen datos sobre la proporción de exposición cerebro/sangre en los seres humanos.

Biotransformación y metabolismo

Estudios *in vitro* han demostrado que el CYP3A era la principal enzima implicada en la depuración metabólica del ceritinib.

Tras una sola administración oral de 750 mg de ceritinib marcado radioactivamente, el ceritinib fue el principal componente circulante en el plasma humano. En total se detectaron 11 metabolitos circulantes en el plasma en concentraciones bajas, con una contribución media al AUC del material radioactivo de $\leq 2,3\%$ por cada metabolito. Entre las principales vías de biotransformación identificadas en los sujetos sanos figuran la monoxigenación, la *O*-desalquilación y la *N*-formilación. Las vías secundarias de biotransformación que involucran a los productos principales de biotransformación eran la glucuronidación y la deshidrogenación. También se observó la adición de un grupo tiol al ceritinib *O*-desalquilado.

Eliminación

Tras dosis orales únicas de ceritinib a pacientes, la media geométrica de la semivida terminal aparente en plasma ($T_{1/2}$) del ceritinib era de entre 31 y 41 horas en la gama posológica de 400 a 750 mg. La administración de dosis orales diarias de ceritinib permite alcanzar el estado estacionario al cabo de aproximadamente 15 días y esta situación permanece estable, con un cociente de acumulación de 6,2 (media geométrica) al cabo de 3 semanas de administración diaria. La media geométrica de la depuración aparente (CL/F) del ceritinib fue menor en el estado estacionario (33,2 l/h) tras la administración de dosis diarias de 750 mg que tras una dosis oral única de 750 mg (88,5 l/h), lo cual sugiere que el ceritinib presenta una farmacocinética no lineal a lo largo del tiempo.

La principal vía de eliminación del ceritinib y de sus metabolitos es la fecal. La recuperación del ceritinib inalterado en las heces representa en promedio el 68% de una dosis oral. Únicamente el 1,3% de la dosis oral administrada se recupera en la orina.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZYKADIA CÁPSULAS 150 mg (CERITINIB)

Poblaciones especiales**Pacientes con disfunción hepática**

El ceritinib no se ha estudiado en pacientes con disfunción hepática. Sin embargo, según los datos disponibles, este fármaco se elimina principalmente por vía hepática, de modo que es probable que la disfunción hepática aumente las concentraciones plasmáticas de ceritinib.

Un análisis farmacocinético poblacional indica que las cifras iniciales de ALAT o de bilirrubina total no afectan significativamente la depuración aparente del ceritinib (CL/F). Sin embargo, dicho análisis presenta limitaciones por el hecho de que no se dispone de datos en pacientes con disfunción hepática moderada o grave.

Pacientes con disfunción renal

El ceritinib no se ha estudiado en pacientes con disfunción renal. Sin embargo, según los datos disponibles, la eliminación del ceritinib por vía renal es insignificante (el 1.3% de una dosis única administrada por vía oral).

Un análisis farmacocinético poblacional indica que las cifras iniciales de filtración glomerular estimada (>30 ml/min/1,73 m²) no afectan significativamente la depuración aparente del ceritinib (CL/F), lo cual sugiere que en los pacientes con disfunción renal leve o moderada no es necesario ajustar la dosis. No se dispone de datos en pacientes con disfunción renal grave.

Efectos de la edad, el sexo biológico y la raza

Los análisis farmacocinéticos poblacionales indicaron que la edad, el sexo biológico y la raza no ejercen una influencia clínicamente significativa en la exposición al ceritinib.

Electrofisiología cardíaca

La capacidad del ceritinib para prolongar el intervalo QT se evaluó en un estudio sin enmascaramiento, compuesto de una fase de aumento escalonado de la dosis y de una fase de continuación en el que se investigaron la seguridad, la farmacocinética y la actividad antitumoral del ceritinib en pacientes con tumores que presentaban anomalías confirmadas en el gen *ALK*. Se realizaron trazados electrocardiográficos seriados tras la administración de dosis únicas y en el estado estacionario para evaluar el efecto del ceritinib sobre el intervalo QT. En el estudio para el registro, un análisis centralizado de los datos electrocardiográficos puso de manifiesto la aparición *de novo* de una prolongación del QTc >500 ms en 1 paciente (el 0,3%). Hubo 7 pacientes (el 2,3%) que presentaron una prolongación del QTc >60 ms con respecto al inicio. Un análisis farmacocinético dio a entender que el ceritinib causa prolongaciones del QTc que dependen de la concentración del fármaco (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZYKADIA CÁPSULAS 150 mg (CERITINIB)

ENSAYOS CLÍNICOS

El uso de Zycadia en el tratamiento del CPNM con ALK positiva se investigó en un estudio multicéntrico y sin enmascaramiento compuesto de una fase de aumento escalonado de la dosis y de una fase de continuación con la dosis recomendada de 750 mg. Todos los pacientes inscritos en el estudio realizado con fines de registro 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 CPNM con ALK positiva. A la fecha límite para la inclusión de datos en el análisis se había inscrito a un total de 246 pacientes aquejados de CPNM con ALK positiva que recibieron tratamiento con dosis de 750 mg de ceritinib (Zycadia): de ellos, 163 habían sido tratados anteriormente con un inhibidor de la ALK y 83 no habían recibido nunca inhibidores de la ALK. La evaluación principal se basó en la tasa de respuesta global (TRG) y la duración de la respuesta (DR) según la apreciación del investigador de acuerdo con los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST), versión 1.0, en los pacientes que habían recibido la primera dosis de Zycadia al menos 18 semanas antes de la fecha límite para la inclusión de datos en el análisis y que habían sido tratados con dosis de Zycadia de 750 mg. Entre las evaluaciones adicionales se incluyó la evaluación por parte del investigador de la supervivencia sin progresión (SSP).

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

De los 246 pacientes aquejados de CPNM con ALK positiva y tratados con dosis de 750 mg, hubo 180 pacientes con respuesta evaluable que recibieron la primera dosis de Zycadia al menos 18 semanas antes de la fecha límite para la inclusión de datos en el análisis y fueron tratados con dosis de Zycadia de 750 mg. De estos 180 pacientes, 108 (60,0%; IC del 95%: 52,4; 67,2) presentaron una respuesta tumoral que se confirmó al menos 4 semanas después de la evaluación inicial (Tabla 3). La mediana del tiempo transcurrido hasta la primera respuesta tumoral objetiva (respuesta completa [RC] o respuesta parcial [RP]) que posteriormente se confirmó fue de 6,1 semanas. La mediana de la DR fue de 9,69 meses (IC del 95%: 6,93; 11,40). La mediana de la SSP fue de 6,97 meses (IC del 95%: 6,21, 10,12). Los pacientes respondieron a Zycadia con independencia de que hubieran sido tratados anteriormente con un inhibidor de la ALK. En los pacientes que ya habían recibido antes un inhibidor de la ALK, la tasa de respuesta fue del 55,4% (IC del 95%: 46,1; 64,4), y en los que no habían recibido nunca inhibidores de la ALK fue del 69,5% (IC del 95%: 56,1; 80,8).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZYKADIA CÁPSULAS 150 mg (CERITINIB)

Tabla 3 - Resultados de eficacia en el CPNM con ALK positiva localmente avanzado o metastásico: grupo de la dosis de 750 mg^a

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

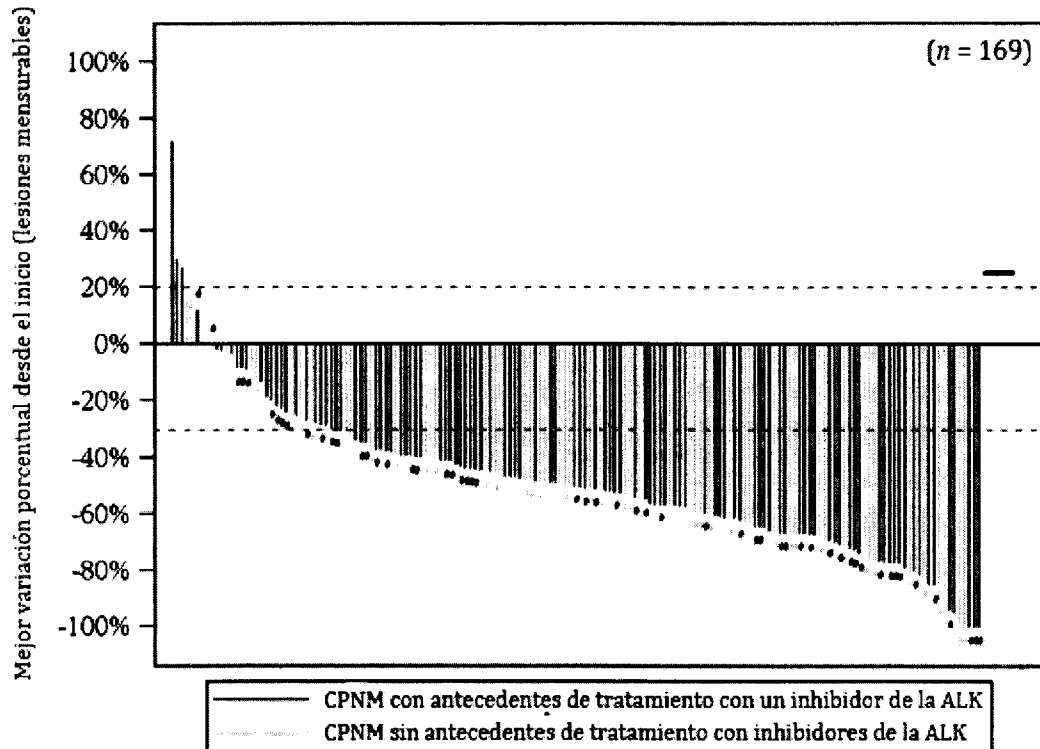
^a Respuesta según lo evaluado por el investigador
^b RC, RP confirmada
^c Estimación de la tasa de DR a los 12 meses: 71,1% (IC del 95%: 49,8; 84,6)
^d Estimación de la tasa de SSP a los 12 meses: 58,1% (IC del 95%: 41,6; 71,5)
 NE = No estimable

De los 180 pacientes cuya respuesta era evaluable, hubo 169 que tenían lesiones mensurables al inicio y datos de mediciones posteriores a este. En un gráfico de cascada que muestra la máxima disminución de la suma de los diámetros más largos del tumor respecto al inicio se observa que en la mayoría de los pacientes tratados con Zycadia la carga lesional se redujo (Figura 1).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZYKADIA CÁPSULAS 150 mg (CERITINIB)

Figura 1 - Mejor variación porcentual de la suma de los diámetros más largos del tumor respecto al inicio (basada en la evaluación del investigador) en los pacientes aquejados de CPNM, con ALK positiva, del grupo de la dosis de 750 mg de Zycadia, según los antecedentes de tratamiento con un inhibidor de la ALK



Mejor variación porcentual desde el inicio <0 91,12% (154)
 Mejor variación porcentual desde el inicio >0 3,55% (6)
 Mejor variación porcentual desde el inicio = 0 1,78% (3)

*Se dispone del dato de la variación porcentual en la lesión diana, pero la respuesta global de las lesiones lo contradice = progresión de la enfermedad (la evaluación contradictoria representa la única evaluación posterior al inicio válida) 3,55% (6)

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

N.º de acontecimientos relacionados con la SSP

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ZYKADIA CÁPSULAS 150 mg (CERITINIB)**

Los análisis de la TRG por subgrupos según la región, la edad, el sexo, el origen étnico, la presencia de metástasis cerebrales al inicio y la carga lesional al inicio no revelaron ninguna diferencia significativa en la TRG (es decir, todas las diferencias en las estimaciones puntuales fueron $\leq 15\%$ y con solapamiento de los IC del 95%). La TRG en pacientes sin metástasis cerebrales al inicio fue del 65,9% y en pacientes con metástasis cerebrales al inicio fue del 54,7%. Un análisis de la TRG según la puntuación de la escala de estado funcional del ECOG mostró una diferencia numérica mayor, ya que la TRG fue del 73,5% en los pacientes con una puntuación de 0 en la escala del ECOG y del 55,0% en los que tenían una puntuación ≥ 1 en la citada escala, pero los IC del 95% también se solapaban en el caso de estos dos subgrupos.

En un ensayo clínico de Zycadia se inscribió a once pacientes aquejados de CPNM con ALK positiva y con metástasis cerebrales mensurables evaluadas por el investigador al inicio. La tasa de respuesta global de las lesiones intracraneales, basada en la evaluación del investigador, fue del 45,5% (IC del 95%: 16,7; 76,6), incluidos un paciente con respuesta completa de las lesiones cerebrales y cuatro pacientes con respuesta parcial confirmada de las lesiones cerebrales; además, en tres pacientes la enfermedad se mantuvo estable.

DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA**Seguridad farmacológica**

Los estudios de seguridad farmacológica indican que no es probable que el ceritinib afecte las funciones vitales del aparato respiratorio y del sistema nervioso central. Datos *in vitro* muestran que la concentración de ceritinib que inhibe en un 50% (CI₅₀) la proteína hERG es 0,4 μM a una temperatura de entre 33 °C y 35 °C (cercana a la temperatura del cuerpo humano). Un estudio de telemetría *in vivo* en monos mostró una leve prolongación del intervalo QT en 1 de 4 animales tras la administración de la dosis más alta de ceritinib. Estudios electrocardiográficos llevados a cabo en monos después de la administración de ceritinib durante 4 o 13 semanas no han mostrado prolongaciones del intervalo QT ni ECG anómalos.

Genotoxicidad

La prueba de Ames indicó que el 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. La prueba de los micronúcleos en linfocitos humanos de sangre periférica fue negativa. Una prueba *in vivo* de formación de micronúcleos llevada a cabo en ratas no reveló efectos adversos en la médula ósea después de la administración de dosis orales.

Carcinogenia y mutagenia

No se han realizado estudios de carcinogenia con el ceritinib.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ZYKADIA CÁPSULAS 150 mg (CERITINIB)****Gestación y fertilidad**

Los estudios de toxicología reproductiva (es decir, de desarrollo embriofetal) efectuados en ratas y conejas gestantes no indicaron fetotoxicidad ni teratogenia cuando se administró ceritinib a estos animales durante la organogénesis; sin embargo, la exposición plasmática materna fue inferior a la observada con la dosis recomendada de 750 mg en los estudios clínicos. No se han realizado estudios preclínicos formales de los posibles efectos del ceritinib en la fertilidad.

Estudios de toxicidad con dosis repetidas

En ratas y monos, la principal reacción adversa relacionada con la administración de ceritinib fue la inflamación de las vías biliares extrahepáticas, acompañada de aumentos de la cifra de neutrófilos en sangre periférica. Con dosis más altas, dicha inflamación, de carácter multicelular o neutrofílico, se extendía al páncreas, al duodeno o a ambos. Se observaron efectos tóxicos gastrointestinales en ambas especies, caracterizados por pérdida de peso, disminución del consumo de alimentos, emesis (monos), diarrea y, con dosis altas, lesiones histopatológicas como erosión, inflamación de mucosas y macrófagos espumosos en las criptas y la submucosa duodenales. El hígado también se vio afectado en ambas especies, pero únicamente con las dosis más altas de las estudiadas: se apreciaron aumentos mínimos de las transaminasas hepáticas en algunos animales y vacuolación del epitelio de las vías biliares intrahepáticas. Se observaron macrófagos alveolares vacuolados (fosfolipidosis confirmada) en los pulmones de las ratas, pero no en los de los monos, y los ganglios linfáticos de ratas y monos presentaban conglomerados de macrófagos. Los órganos afectados se recuperaron total o parcialmente de estos efectos.

CONSERVACIÓN**Precauciones especiales de conservación**

Véase la caja plegable.

No usar Zycadia con posterioridad a la fecha de caducidad indicada después de «EXP» en el envase.

Zycadia debe mantenerse fuera del alcance y de la vista de los niños, **almacenado a no más de 30°C.**

Fabricante:

Véase la caja plegable.

Prospecto internacional

Información publicada en: febrero de 2014

TM = Marca registrada

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**