



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-7725-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 1 de Agosto de 2018

Referencia: 1-0047-0000-002887-18-5

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-002887-18-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO LKM S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ZYVALIX / ABIRATERONA ACETATO Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO, ABIRATERON ACETATO 250,00 mg; aprobada por Certificado N° 57.148.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

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° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIO LKM S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ZYVALIX / ABIRATERONA ACETATO Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO, ABIRATERON ACETATO 250,00 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrantes en los documentos: IF-2018-30283011-APN-DERM#ANMAT (Rótulo envase primario) – IF-2018-30282910-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-30283402-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-30283452-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 57.148 consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-002887-18-5

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2018.08.01 17:04:48 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.08.01 17:05:00 -0300'



PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

Salofalk Mesalazina 3 g Gránulos de liberación prolongada gastroresistente

Venta bajo receta

Industria Alemana

COMPOSICIÓN

Ver prospecto. *Contiene fenilalanina. Atención individuos fenilcetonúricos.*

Cada sobre de Salofalk Gránulos 3,0 g contiene 3,0 g de Mesalazina. Excipientes: Celulosa microcristalina, Hipromelosa, Dióxido de silicio en alta dispersión, Poliacrilato, dispersión al 40% [Eudragit NE 40 D incl. 2% Nonoxinol 100], Estearato de magnesio, Simeticona emulsión USP 33% sustancia seca (92% simeticona, 7,7% metil-celulosa, 0,3% ácido sórbico), Laca: Hipromelosa, Copolímero de ácido metacrílico y metacrilato de metilo (1:1) Eudragit L100, Citrato de trietilo, Talco, Estearato de magnesio, Dióxido de titanio [E 171], Recubrimiento en polvo: Carmelosa sódica, Dióxido de titanio [E 171], Aspartamo, Ácido cítrico anhidro, Esencia de crema de vainilla (contiene propilenglicol), Talco, Povidona K25.

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN

No se requieren precauciones especiales para su conservación.

PRESENTACIÓN

Caja con 30 sobres de Salofalk Gránulos 3 g conteniendo cada uno 3,0 g de Mesalazina.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema actual; no se lo recomiende a otras personas.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD: CERTIFICADO N° 46.514

Titular del certificado:

Dr. Falk Pharma GmbH, Leinenweberstrasse 5, 79108 Friburgo, Alemania.

Elaborado en:

Losan Pharma GmbH, Otto Hahn Strasse 13, 79395 Neuenburg, Alemania; Pharbil Pharma GmbH, Reichenbergerstr 43, 33605 Bielefeld, Alemania.

Importado y comercializado por su representante en Argentina:

Biotoscana Farma S.A. Av. Pres. Arturo Illia N° 668, Villa Sarmiento, Morón, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Farm. Diego Congiusta

Fecha de revisión del texto: Enero/2018

Página 1 de 1

IF-2018-30296471-APUDERM#ANMAT
Dra. Patricia E. Rutowicz
ABOGADA T 95 F 702
APODERADA
Biotoscana Farma SA
Página 1 de 1
Biotoscana Farma SA



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-30296471-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 26 de Junio de 2018

Referencia: 4355-18-1 rotulo salofalk

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.06.26 09:44:31 -03'00'

Maria Regina De La Sota
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.06.26 09:44:32 -03'00'



RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO

Zyvalix
Abiraterona acetato 250 mg
Comprimidos
Vía oral

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene:

Abiraterona Acetato 250 mg. Excipientes en c.s.: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina PH 101, Celulosa microcristalina PH 102, Croscarmelosa sódica, Povidona (K30), Lauril Sulfato de Sodio, Estearato de magnesio, Dióxido de Silicio coloidal.

PRESENTACIÓN

En envases conteniendo 120 comprimidos

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN

Debe mantenerse a temperatura ambiente entre 15 y 30°C, en ausencia de luz, en su estuche original.

Contiene lactosa y sodio.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

Lote:

Vencimiento:

Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

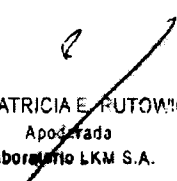
Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema actual; no se lo recomiende a otras personas.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO.

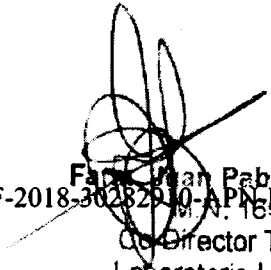
MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°57148


DRA. PATRICIA E. PUTOWICZ
Apostrada
Laboratorio LKM S.A.


Página 1 de 2


Facundo Juan Pablo Catalini
IF-2018-30282910-APN-DERM#ANMAT
N. 16558
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.
página 1 de 2

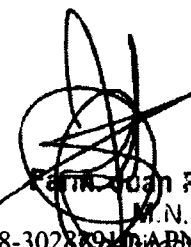


Elaborado por: LABORATORIO LKM S.A.
Lynch 3461/63, C.A.B.A., Argentina
Director Técnico: Eduardo P. Bruzzone, Farmacéutico

Fecha última revisión: mayo 2018.


DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Página 2 de 2


Farm. Juan Pablo Cattalini
M.N. 16556
IE-2018-302891-D-APN/DERM#ANMAT
Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

página 2 de 2



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-30282910-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 26 de Junio de 2018

Referencia: rótulo envase secundario 2887-18-5 Certif 57148.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.06.26 09:01:02 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.06.26 09:01:03 -03'00'



PROSPECTO

Zyvalix Abiraterona acetato 250 mg Comprimidos Vía oral

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene:

Abiraterona Acetato 250 mg. Excipientes en c.s.: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina PH 101, Celulosa microcristalina PH 102, Croscarmelosa sódica, Povidona (K30), Lauril Sulfato de Sodio, Estearato de magnesio, Dióxido de Silicio coloidal.

ACCION TERAPEUTICA

Tratamiento endocrino, antagonistas de hormonas y agentes relacionados.
Código ATC: L02BX03.

INDICACIONES Y USO

Zyvalix está indicado con Prednisona para:

- el tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRC).
- el tratamiento del cáncer de próstata metastásico de alto riesgo sensible a la castración (CPSC)

FARMACOLOGIA CLINICA

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

El acetato de Abiraterona se convierte in vivo a Abiraterona, un inhibidor de la biosíntesis de los andrógenos. En concreto, Abiraterona es un inhibidor selectivo de la enzima 17 α hidroxilasa/C17,20-liasa (CYP17). La expresión de esta enzima es necesaria para la biosíntesis de andrógenos en los tejidos testiculares, suprarrenales y tejidos prostáticos tumorales. El CYP17 cataliza la conversión de pregnenolona y progesterona a los precursores de la testosterona, DHEA y androstenediona, respectivamente, por 17 α -hidroxilación y rotura del enlace C17,20. La inhibición del CYP17 produce también un aumento de la producción de mineralocorticoides por las glándulas suprarrenales.

El carcinoma de próstata sensible a los andrógenos responde al tratamiento que reduce los niveles de andrógenos. Los tratamientos de privación de andrógenos, como el tratamiento con agonistas de la LHRH o la orquiectomía, disminuyen la producción de andrógenos en los testículos, pero no afectan a la

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Aprobada
Laboratorio LKM S.A.

Página 1 de 13

IF-2018-20283402-2-EN-DE-#ANMAT
Farm. Julio P. Catalini
M. S. S. S. 53
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.
página 1 de 13



producción de andrógenos en las glándulas suprarrenales o en el tumor. El tratamiento con Abiraterona reduce la testosterona sérica hasta niveles indetectables (utilizando análisis comerciales) cuando se administra conjuntamente con agonistas de la LHRH (u orquiectomía).

Efectos farmacodinámicos

Abiraterona reduce la concentración sérica de testosterona y otros andrógenos hasta niveles inferiores a los logrados con sólo agonistas de la LHRH o con orquiectomía. Esto es consecuencia de la inhibición selectiva de la enzima CYP17 necesaria para la biosíntesis de andrógenos. El antígeno prostático específico (PSA) actúa como un biomarcador en pacientes con cáncer de próstata. En un estudio clínico reportado de fase III con pacientes en los que había fracasado la quimioterapia previa con taxanos, el 38 % de los pacientes tratados con Abiraterona, frente al 10 % de los que recibieron placebo, registraron una reducción de al menos el 50 % respecto a los valores basales del PSA.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia quedó demostrada en tres ensayos clínicos reportados de fase III multicéntricos, aleatorizados y controlados con placebo, realizados en pacientes con CPSC y CPRC. En uno de los estudios se incluyeron pacientes que habían sido diagnosticados recientemente (en los 3 meses anteriores a la aleatorización) de CPSC y tenían factores pronósticos de alto riesgo. En el grupo activo, Abiraterona se administró en una dosis de 1000 mg al día en combinación con una dosis baja de prednisona de 5 mg una vez al día además de TDA (agonista de LHRH u orquiectomía), que era el estándar de tratamiento. Los pacientes del grupo control recibieron TDA y placebos de Abiraterona y de prednisona. Otro estudio incluyó a pacientes que no habían recibido Docetaxel; mientras que el otro estudio incluyó pacientes que habían recibido previamente Docetaxel. Los pacientes estaban recibiendo un análogo de la LHRH o se habían sometido previamente a una orquiectomía. En el grupo de tratamiento activo se administró Abiraterona a dosis de 1.000 mg al día en combinación con prednisona a dosis bajas, 5 mg dos veces al día. Los pacientes del grupo control recibieron placebo y prednisona en dosis bajas, 5 mg dos veces al día.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Tras la administración de acetato de Abiraterona, se ha estudiado la farmacocinética de Abiraterona y del acetato de Abiraterona en sujetos sanos, pacientes con cáncer de próstata avanzado metastásico y sujetos sin cáncer con insuficiencia hepática o renal. El acetato de Abiraterona se convierte rápidamente *in vivo* a Abiraterona, un inhibidor de la biosíntesis de andrógenos.

Absorción

Tras la administración oral de acetato de Abiraterona en ayunas, se tarda aproximadamente 2 horas en alcanzar la concentración plasmática máxima de Abiraterona.

La administración de acetato de Abiraterona con alimentos, en comparación

DRA. PATRICIA E. PUTOWICZ
Apothecaria
Laboratorio LKM S.A.

Página 2 de 13

IF-2018-30283402-APN-DEMI#ANMAT
Farm. Juan Pablo
M.N. 16551
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

página 2 de 13



con la administración en ayunas, aumenta hasta en 10 veces (AUC) y hasta en 17 veces (Cmax) la exposición sistémica media de Abiraterona, dependiendo del contenido graso de la comida. Si se considera la variación normal en el contenido y la composición de las comidas, la administración de Abiraterona con las comidas puede dar lugar a exposiciones muy variables. Por lo tanto, Abiraterona no se debe tomar con alimentos. Se debe tomar al menos dos horas después de las comidas y no se debe ingerir ningún alimento por lo menos hasta una hora después de su administración. Los comprimidos se deben tragar enteros con agua.

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas de ¹⁴C-Abiraterona en el plasma humano es del 99,8 %. El volumen aparente de distribución es de aproximadamente 5,630 l, lo que indica que la Abiraterona se distribuye ampliamente a los tejidos periféricos.

Biotransformación

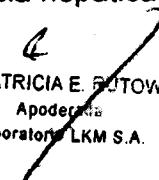
Tras la administración oral de acetato de ¹⁴C-Abiraterona en cápsulas, el acetato de Abiraterona se hidroliza a Abiraterona, que experimenta un metabolismo que incluye sulfatación, hidroxilación y oxidación principalmente en el hígado. La mayor parte de la radiactividad circulante (aproximadamente el 92%) se encuentra en forma de metabolitos de Abiraterona. De los 15 metabolitos detectables, dos metabolitos principales, el sulfato de Abiraterona y el N-óxido de sulfato de Abiraterona, representan cada uno de ellos aproximadamente el 43 % de la radiactividad total.

Eliminación

La semivida media de la Abiraterona en el plasma es de aproximadamente 15 horas, según los datos obtenidos en sujetos sanos. Tras la administración oral de 1.000 mg de acetato de ¹⁴C- Abiraterona, aproximadamente el 88% de la dosis radiactiva se recupera en las heces y el 5% aproximadamente en la orina. Los principales compuestos presentes en las heces son acetato de Abiraterona inalterado y Abiraterona (aproximadamente el 55% y el 22% de la dosis administrada, respectivamente).

Pacientes con insuficiencia hepática

La farmacocinética del acetato de Abiraterona se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática preexistente leve o moderada (Clases A y B de Child-Pugh, respectivamente) y en sujetos control sanos. La exposición sistémica a la Abiraterona después de una dosis oral única de 1.000 mg aumentó en aproximadamente un 11 % y un 260 % en pacientes con insuficiencia hepática preexistente leve y moderada, respectivamente. La semivida media de la Abiraterona se prolonga a aproximadamente 18 horas en pacientes con insuficiencia hepática leve y a aproximadamente 19 horas en pacientes con insuficiencia hepática moderada.


DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Página 3 de 13

Farm. Juan P. H. Castañi
IF-2018-30283402-APN-EN-13M#ANMAT
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.
página 3 de 13



No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática preexistente leve. Se debe evaluar con precaución el uso de acetato de Abiraterona en pacientes con insuficiencia hepática moderada en los cuales el beneficio debe superar claramente el posible riesgo. Acetato de Abiraterona no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave. En los pacientes que desarrollan hepatotoxicidad durante el tratamiento, es posible que haya que interrumpir el mismo y ajustar la dosis.

Pacientes con insuficiencia renal

Se comparó la farmacocinética del acetato de Abiraterona en pacientes con enfermedad renal crónica terminal en tratamiento estable con hemodiálisis con sujetos control pareados que tenían una función renal normal. La exposición sistémica a la Abiraterona después de una dosis oral única de 1.000 mg no aumentó en sujetos con enfermedad renal crónica en diálisis. La administración en pacientes con insuficiencia renal, incluso grave, no precisa una reducción de la dosis. Sin embargo, no hay experiencia clínica en pacientes con cáncer de próstata e insuficiencia renal grave. Se recomienda precaución en estos pacientes.

Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios de toxicidad para el desarrollo o la reproducción con acetato de Abiraterona; sin embargo, en todos los estudios de toxicidad realizados en animales, las concentraciones circulantes de testosterona disminuyeron significativamente. Como resultado, se observó una reducción del peso de los órganos y cambios morfológicos y/o histopatológicos en los órganos reproductores, las glándulas suprarrenales, la hipófisis y las glándulas mamarias. Todos los cambios fueron completa o parcialmente reversibles. Los cambios en los órganos reproductores y los órganos sensibles a los andrógenos son compatibles con la farmacología de Abiraterona. Todos los cambios hormonales relacionados con el tratamiento fueron reversibles o remitieron tras un período de recuperación de 4 semanas. Abiraterona está contraindicado en el embarazo.

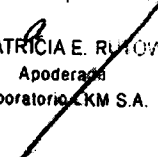
Además de los cambios en los órganos reproductores observados en todos los estudios toxicológicos realizados en animales, los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

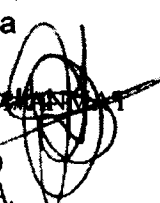
Posología

La dosis recomendada de Zylalix es de 1.000 mg (cuatro comprimidos de 250 mg) en una sola dosis diaria que no se debe tomar con alimentos. La toma de los comprimidos con alimentos aumenta la exposición sistémica a Abiraterona.

Zylalix se debe tomar en combinación con prednisona a dosis bajas. La dosis recomendada es: en el CPSC, Zylalix se utiliza con 5 mg de prednisona al día y en el CPRC, se utiliza con 10 mg de prednisona al día.


DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Página 4 de 13


Farm. Juan P. de...
M.N. 13953
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.
IF-2018-30289402-APN-DE...
página 4 de 13



Se debe mantener la castración médica con un análogo de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) durante el tratamiento en los pacientes no sometidos a castración quirúrgica.

Se debe medir las concentraciones séricas de transaminasas antes de iniciar el tratamiento, cada dos semanas durante los tres primeros meses de tratamiento y posteriormente una vez al mes. Se debe controlar la presión arterial, el potasio sérico y la retención de líquidos una vez al mes. Sin embargo, se debe monitorizar a los pacientes con un riesgo significativo de insuficiencia cardiaca congestiva cada 2 semanas durante los primeros tres meses de tratamiento y posteriormente una vez al mes.

En los pacientes con hipopotasemia preexistente o en aquellos que desarrollan hipopotasemia durante el tratamiento con Zyvalix, se debe considerar mantener el nivel de potasio del paciente $\geq 4,0$ mM. En cuanto a los pacientes que presenten toxicidades de Grado ≥ 3 , incluyendo hipertensión, hipopotasemia, edema y otras toxicidades no relacionadas con los mineralocorticoides, se debe suspender el tratamiento y establecer un control médico apropiado. El tratamiento con Zyvalix no se debe reanudar hasta que los síntomas de la toxicidad se hayan resuelto a Grado 1 o a la situación basal.

Si olvidase de tomar la dosis diaria de Zyvalix, prednisona, deberá reanudar el tratamiento al día siguiente con las dosis diarias habituales.

Hepatotoxicidad

En pacientes que desarrollan hepatotoxicidad durante el tratamiento (elevación de la alanina aminotransferasa [ALT] o elevación de la aspartato aminotransferasa [AST] más de 5 veces por encima del límite superior de la normalidad [LSN] o un valor de bilirrubina total mayor a 3 veces el LSN), se debe suspender el tratamiento inmediatamente. Una vez que las pruebas de la función hepática vuelvan a los valores basales del paciente, el tratamiento podrá reanudarse con una dosis reducida de 750 mg (tres comprimidos) una vez al día, luego de que las pruebas de función hepática hayan vuelto a la línea base del paciente o hasta llegar a valores de AST y ALT menores o iguales a $2.5 \times$ LSN y de bilirrubina total menor o igual a $1.5 \times$ LSN. En los pacientes que reanuden el tratamiento, se debe monitorizar las transaminasas séricas como mínimo una vez cada dos semanas durante tres meses y, posteriormente, una vez al mes. Si la hepatotoxicidad reaparece con la dosis reducida de 750 mg al día, puede reiniciarse el tratamiento a una dosis reducida de 500 mg una vez al día luego de que las pruebas de función hepática hayan vuelto a la línea base del paciente o hasta llegar a valores de AST y ALT menores o iguales a $2.5 \times$ LSN y de bilirrubina total menor o igual a $1.5 \times$ LSN.

Si la hepatotoxicidad reaparece con la dosis reducida de 500 mg al día, se debe interrumpir el tratamiento.

Interrumpir permanentemente el tratamiento con Zyvalix en pacientes que desarrollan una elevación concurrente de ALT mayor de $3 \times$ LSN y bilirrubina total mayor de $2 \times$ LSN en ausencia de obstrucción biliar u otras causas responsables de la elevación concurrente.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática moderada inicial (Clase B de Child-Pugh) reducir la dosis recomendada de Zyvalix a 250 mg diarios. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, se deberá controlar la ALT, la AST y la



bilirrubina antes del inicio del tratamiento, todas las semanas durante el primer mes, cada dos semanas durante los siguientes dos meses de tratamiento y luego una vez por mes.

Si los aumentos de ALT y/o AST son superiores a 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) o la bilirrubina total superior a 3 veces el LSN, en pacientes con insuficiencia hepática moderada inicial, interrumpir el tratamiento con Zyvalix y no volver a tratar dichos pacientes con Zyvalix.

Zyvalix no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave (Clase C de Child-Pugh).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, no existe experiencia clínica en pacientes con cáncer de próstata e insuficiencia renal grave, por lo que se recomienda precaución en estos pacientes.

Pacientes pediátricos

No existe una indicación específica para este medicamento en la población pediátrica, puesto que el cáncer de próstata no está presente en niños ni adolescentes.

Forma de administración

Zyvalix se administra por vía oral y se debe tomar por lo menos dos horas después de las comidas y no ingerir ningún alimento hasta por lo menos una hora después. Los comprimidos se deben tragar enteros con agua.

CONTRAINDICACIONES


- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Mujeres embarazadas o que puedan estarlo.
- Insuficiencia hepática grave (Clase C de Child-Pugh).

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES

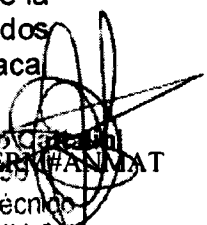
Hipertensión, hipopotasemia, retención de líquidos e insuficiencia cardíaca por exceso de mineralocorticoides

Abiraterona se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular. No se ha establecido la seguridad en pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda < 50 % o insuficiencia cardíaca de clase III o IV de la NYHA. Antes del tratamiento se debe controlar la hipertensión y corregir la hipopotasemia.

Abiraterona puede causar hipertensión, hipopotasemia y retención de líquidos, como consecuencia del aumento de las concentraciones de mineralocorticoides resultantes de la inhibición del CYP17. La administración simultánea de un corticosteroide suprime el efecto de la hormona adrenocorticotropina (ACTH), reduciendo con ello la incidencia y la intensidad de estas reacciones adversas. Este medicamento se debe administrar con precaución a pacientes con enfermedades subyacentes que puedan verse agravadas por elevaciones de la presión arterial, hipopotasemia (p. ej., pacientes que estén tomando glucósidos cardíacos), o retención de líquidos (p.ej., pacientes con insuficiencia cardíaca).


DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Página 6 de 13

Farm. Juan Pablo Caporali
IF-2018-30283402, ARN-DEB-#ANMAT
M.N. 1559
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

página 6 de 13



angina de pecho grave o inestable, infarto de miocardio reciente o arritmia ventricular y pacientes con insuficiencia renal grave).

Antes de iniciar el tratamiento de pacientes con riesgo significativo de insuficiencia cardíaca congestiva (p.ej., historial de insuficiencia cardíaca, hipertensión no controlada, o episodios cardíacos como cardiopatía isquémica), se recomienda la obtención de una evaluación de la función cardíaca (p.ej., electrocardiograma). Antes del tratamiento con Zyvalix, se debe tratar la insuficiencia cardíaca y optimizar la función cardíaca. Se debe corregir y controlar la hipertensión, la hipopotasemia y la retención de líquidos. Durante el tratamiento, se debe monitorizar la presión arterial, la potasemia, la retención de líquidos (aumento de peso, edema periférico) y otros signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva cada dos semanas durante 3 meses, posteriormente una vez al mes y se deben corregir las anomalías. Se debe evaluar la función cardíaca como está clínicamente indicado, establecer su manejo adecuado y considerar suspender este tratamiento si hay un descenso clínicamente significativo en la función cardíaca.

Hepatotoxicidad e insuficiencia hepática

En la experiencia postmarketing, se ha asociado toxicidad hepática severa al tratamiento con Abiraterona, incluyendo hepatitis fulminante, falla hepática aguda y muertes (ver REACCIONES ADVERSAS).

En ensayos clínicos controlados, se observaron importantes elevaciones de las enzimas hepáticas que obligaron a suspender el tratamiento o a modificar la dosis. Se debe medir las concentraciones de transaminasas séricas antes de iniciar el tratamiento, cada dos semanas durante los tres primeros meses de tratamiento y posteriormente una vez al mes. Si aparecen síntomas o signos clínicos indicativos de hepatotoxicidad, se debe medir inmediatamente las transaminasas séricas. Si en cualquier momento la ALT o AST aumentan más de 5 veces por encima del límite superior de la normalidad, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento y monitorizar muy estrechamente la función hepática. Una vez que las pruebas de la función hepática vuelvan al valor basal del paciente, se podrá reanudar el tratamiento a dosis reducidas.

Si los pacientes desarrollan hepatotoxicidad grave (ALT o AST 20 veces por encima del límite superior de la normalidad) en cualquier momento durante el tratamiento, se debe suspender el mismo y no se debe reanudar en estos pacientes.

No existen datos que respalden el uso de Abiraterona en pacientes con hepatitis vírica activa o sintomática.

No hay datos sobre la seguridad ni eficacia clínica de dosis múltiples de acetato de Abiraterona cuando se administra a pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Clase B o C de Child-Pugh). Se debe evaluar con precaución el uso de Zyvalix en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en los cuales el beneficio debe superar claramente el posible riesgo. Zyvalix no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Retirada de corticosteroides y respuesta a situaciones de estrés

Se recomienda precaución y monitorizar la insuficiencia adrenocortical si los pacientes dejan de tomar prednisona. Si se mantiene el tratamiento con Abiraterona después de retirar los corticosteroides, se debe controlar en los pacientes la aparición de síntomas por exceso de mineralocorticoides.

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Página 7 de 13

IF-2018-30283402-APN-DERIVACION
M.N. 15555
Farm. Juan Pablo Cárdenas
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.
página 7 de 13



En pacientes tratados con prednisona que se vean sometidos a más estrés de lo habitual, puede estar indicado un aumento de la dosis de corticosteroides antes, durante y después de la situación estresante.

Densidad ósea

En los hombres con cáncer de próstata metastásico avanzado la densidad ósea puede estar reducida. El uso de Abiraterona en combinación con un glucocorticoide puede aumentar este efecto.

Uso previo con ketoconazol

En pacientes previamente tratados con ketoconazol para cáncer de próstata se pueden esperar menores tasas de respuesta.

Hiperglucemia

El uso de glucocorticoides puede aumentar la hiperglucemia, por lo que se debe medir con frecuencia la glucemia en pacientes diabéticos.

Uso con quimioterapia

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del uso concomitante de Zylalix con quimioterapia citotóxica.

Intolerancia a los excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento también contiene más de 1 mmol (o 27,2 mg) de sodio por dosis de cuatro comprimidos, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Posibles riesgos

Puede aparecer anemia y disfunción sexual en hombres con cáncer de próstata metastásico, incluyendo a aquellos en tratamiento con Zylalix.

Efectos sobre el músculo esquelético

Algunos pacientes tuvieron rabdomiólisis con insuficiencia renal. La mayoría de los casos se desarrollaron en el primer mes de tratamiento y se recuperaron tras la retirada del tratamiento con Zylalix. Se recomienda precaución en los pacientes tratados simultáneamente con medicamentos asociados con casos de miopatía/rabdomiólisis.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

No hay datos relativos al uso de Abiraterona en mujeres embarazadas, por lo que no se debe utilizar este medicamento en mujeres en edad fértil.

Anticoncepción en hombres y mujeres

Se desconoce si la Abiraterona o sus metabolitos están presentes en el semen. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, debe utilizar un preservativo. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una



mujer en edad fértil, debe utilizar preservativo conjuntamente con otro método anticonceptivo eficaz.

Embarazo

Abiraterona no se debe utilizar en mujeres. El acetato de Abiraterona está contraindicado en mujeres embarazadas o que puedan estarlo.

Lactancia

Abiraterona no está indicado en mujeres.

Fertilidad

No se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción con acetato de Abiraterona. No se dispone de datos de fertilidad.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

Zyvalix tiene nula o insignificante influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Efecto de los alimentos

La administración con alimentos aumenta significativamente la absorción del acetato de Abiraterona. No se ha establecido la eficacia y la seguridad de Abiraterona cuando se administra con alimentos. Abiraterona no se debe tomar con alimentos.

Interacciones con otros medicamentos

Durante el tratamiento con Abiraterona se recomienda evitar los inductores potentes del CYP3A4 (p.ej., fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital, Hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]) a menos que no exista alternativa terapéutica.

Si se debe coadministrar un inductor potente del CYP3A4, se recomienda aumentar la frecuencia de dosificación de Zyvalix a dos veces al día solo durante el período de administración conjunta (por ejemplo, de 1.000 mg una vez al día a 1.000 mg dos veces al día). Reducir la dosis a la dosis y frecuencia previas, cuando se interrumpa el tratamiento con dicho inductor potente del CYP3A4.

Se recomienda precaución cuando se administre Abiraterona conjuntamente con medicamentos activados o metabolizados por el CYP2D6, en especial medicamentos con un índice terapéutico estrecho. Se debe considerar la reducción de la dosis de medicamentos con un índice terapéutico estrecho que sean metabolizados por el CYP2D6. Algunos ejemplos de medicamentos metabolizados por el CYP2D6 son metoprolol, propranolol, desipramina, venlafaxina, haloperidol, risperidona, propafenona, flecanida, codeína, oxicodona y tramadol (estos tres últimos medicamentos requieren el CYP2D6 para formar sus metabolitos analgésicos activos).

Uso con medicamentos que prolongan el intervalo QT: se recomienda precaución cuando se administre Abiraterona con medicamentos que prolongan el intervalo QT o medicamentos capaces de inducir "torsades de pointes" tales como antiarrítmicos de clase IA (p.ej. quinidina, disopiramida) o



de clase III (p.ej. amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacino, antipsicóticos, etc.

Uso con Espironolactona: Espironolactona se une al receptor androgénico y puede elevar los niveles del antígeno prostático específico (PSA). No está recomendado el uso con Abiraterona.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes observadas son edema periférico, hipopotasemia, hipertensión, infección urinaria, y elevación de la alanina aminotransferasa y/o elevación de la aspartato aminotransferasa. Otras reacciones adversas importantes incluyen, trastornos cardiacos, hepatotoxicidad, fracturas y alveolitis alérgica.

Abiraterona puede causar hipertensión, hipopotasemia y retención de líquidos como consecuencia farmacodinámica de su mecanismo de acción. En ensayos clínicos reportados, fase III, las reacciones adversas esperadas a los mineralocorticoides se observaron con más frecuencia en los pacientes tratados con Abiraterona que en los que recibieron placebo: hipopotasemia 18 % frente al 8 %; hipertensión 22 % frente al 16 % y retención de líquidos (edema periférico) 23 % frente al 17 %, respectivamente.

En los pacientes tratados con acetato de Abiraterona, se observaron hipopotasemia Grado 3 y 4 de CTCAE en el 6% y el 2% de los pacientes, hipertensión arterial Grado 3 y 4 de CTCAE en el 8% y el 5% de los pacientes, y retención de líquidos (edema periférico) Grados 3 y 4 en el 1% y el 1% de los pacientes, respectivamente.

Las reacciones a los mineralocorticoides generalmente se controlaron bien con tratamiento médico. El uso simultáneo de un corticosteroide reduce la incidencia y la intensidad de estas reacciones adversas.

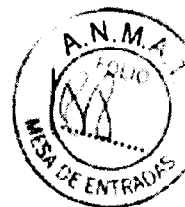
Resumen tabulado de reacciones adversas

En los estudios de pacientes cáncer de próstata avanzado metastásico que estaban tomando un agonista de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), o que se habían sometido a una orquiectomía, se administró Abiraterona a una dosis de 1.000 mg diarios en combinación con prednisona a dosis bajas (5 o 10 mg al día).

Las reacciones adversas observadas se enumeran a continuación en orden de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos	
Infecciones e infestaciones	muy frecuentes: infección urinaria frecuentes: sepsis
Trastornos endocrinos	poco frecuentes: insuficiencia adrenal
Trastornos del metabolismo y de	muy frecuentes: hipopotasemia



la nutrición	frecuentes: hipertrigliceridemia
Trastornos cardiacos	frecuentes: insuficiencia cardíaca*, angina de pecho, fibrilación auricular, taquicardia poco frecuentes: otras arritmias no conocida: infarto de miocardio, prolongación del intervalo QT
Trastornos vasculares	muy frecuentes: hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	raras: alveolitis alérgica
Trastornos gastrointestinales	muy frecuentes: diarrea frecuentes: dispepsia
Trastornos hepatobiliares	frecuentes: elevación de la alanina aminotransferasa y/o elevación de la aspartato aminotransferasa raras: hepatitis fulminante, insuficiencia hepática aguda
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	frecuentes: exantema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	poco frecuentes: miopatía, rabdomiólisis
Trastornos renales y urinarios	frecuentes: hematuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	muy frecuentes: edema periférico
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	frecuentes: fracturas**

* La insuficiencia cardíaca incluye insuficiencia cardíaca congestiva, disfunción ventricular izquierda y disminución de la fracción de eyección.

** Fracturas incluyen osteoporosis y todas las fracturas excepto las fracturas patológicas.

En pacientes tratados con Abiraterona se observaron las siguientes reacciones adversas Grado 3 de CTCAE: hipopotasemia 5%; infecciones urinarias 2%; elevación de la alanina aminotransferasa y/o elevación de la aspartato aminotransferasa 4%; hipertensión 6%; fracturas 2%; edema periférico, insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular, un 1 % en cada caso. En < 1 % de los pacientes se observó hipertrigliceridemia Grado 3 de CTCAE y angina de pecho. En < 1 % de los pacientes se observó infección urinaria, elevación de la alanina aminotransferasa y/o elevación de la aspartato aminotransferasa, hipopotasemia, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular y fracturas Grado 4 de CTCAE.

Se observó una mayor incidencia de hipertensión e hipopotasemia en la población hormonosensible.

Descripción de algunas reacciones adversas

Reacciones cardiovasculares

La incidencia de reacciones adversas cardiovasculares según los estudios de fase III reportados, en los pacientes tratados con acetato de Abiraterona frente a los tratados con placebo fue: fibrilación auricular 2,6% frente al 2,0%.

DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ Apoderada
Laboratorio LKM S.A. Página 11 de 13

IF-2018-30283402-APN-DERMAT-ANMAT
Firm. Juan Pablo Castellani
M.N. 16557
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.



taquicardia 1,9% frente al 1,0%, angina de pecho 1,7 % frente al 0,8 %, insuficiencia cardíaca 0,7% frente al 0,2% y arritmia 0,7% frente al 0,5%.

Hepatotoxicidad

Se ha notificado hepatotoxicidad con elevación de ALT, AST y bilirrubina total en pacientes tratados con acetato de Abiraterona. En los ensayos clínicos, el riesgo de hepatotoxicidad disminuyó al excluir a los pacientes con hepatitis basal o anomalías significativas basales de las pruebas de función hepática.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Debido a su mecanismo de acción, Abiraterona puede perjudicar el desarrollo fetal; por consiguiente, las mujeres embarazadas o que pudieran estarlo no deben manipular Abiraterona sin protección, p.ej., guantes.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. Este medicamento puede presentar un peligro para el medioambiente acuático.

SOBREDOSIFICACION

No se ha notificado ningún caso de sobredosis en los ensayos clínicos.

No existe ningún antídoto específico. En caso de sobredosis, se debe interrumpir la administración y adoptar medidas de apoyo general, incluyendo la monitorización de arritmias, hipopotasemia y signos y síntomas debidos a la retención de líquidos. Se debe evaluar también la función hepática.

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.

CONSERVACIÓN

Debe mantenerse a temperatura ambiente entre 15 y 30°C, en ausencia de luz, en su estuche original.

PRESENTACIÓN

En envases conteniendo 120 comprimidos.

Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema actual; no se lo recomiende a otras personas.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

DRA. PATRICIA E. FUJIOVICI
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

CERTIFICADO N°57148

Página 12 de 13

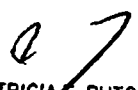
Farm. Juan Pablo Cattalini
IF-2018-20283202-APN-SUBERM#ANMAT
M.N. 16559
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.
página 12 de 13



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

Elaborado por: LABORATORIO LKM S.A.
Lynch 3461/63, C.A.B.A., Argentina
Director Técnico: Eduardo P. Bruzzone, Farmacéutico

Fecha última revisión: mayo 2018.


DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Acreditada
Laboratorio LKM S.A.


Farm. Juan Pablo Cattalini
M.N. 16556

Co-Director Técnico
IF-2018-2023402-APN-DEBM#ANMAT
Laboratorio LKM S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-30283402-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 26 de Junio de 2018

Referencia: prospectos 2887-18-5 Certif 57148

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.06.26 09:03:06 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.06.26 09:03:06 -03'00'



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Zyvalix Abiraterona acetato 250 mg Comprimidos Vía oral

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

1) ¿Qué es Zyvalix y para qué se utiliza?

Zyvalix contiene un medicamento llamado acetato de Abiraterona. Zyvalix hace que su organismo deje de producir testosterona; de esta forma puede retrasar el crecimiento del cáncer de próstata. Se utiliza para el tratamiento del cáncer de próstata que se ha extendido a otras partes del cuerpo.

Cuando tome este medicamento, su médico le recetará además otro medicamento llamado prednisona, para disminuir la posibilidad de sufrir un aumento de la tensión arterial, que acumule demasiada cantidad de agua en su cuerpo (retención de líquidos) o que disminuya los niveles de una sustancia química llamada potasio en su sangre.

2) Antes de tomar Zyvalix

No tome Zyvalix si

- es alérgico (hipersensible) al acetato de Abiraterona o a cualquiera de los demás componentes de la fórmula de Zyvalix
- si está embarazada o cree que pudiera estarlo
- si tiene una enfermedad grave en el hígado

No tome este medicamento si algo de lo anterior le aplica a usted. Si tiene dudas, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

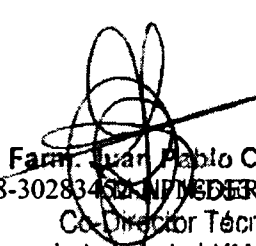
Advertencias y Precauciones

Antes de iniciar el tratamiento con este medicamento, consulte a su médico:

- si tiene problemas de hígado
- si ha tenido la tensión arterial alta o insuficiencia cardíaca o niveles bajos de potasio en sangre
- si ha tenido otros problemas de corazón o de los vasos sanguíneos
- si tiene un ritmo cardíaco rápido o irregular
- si tiene dificultad para respirar


DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Página 1 de 6


Farm. Juan Pablo Cattalini
IE-2018-3028345-ANMAT#ANMAT
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

página 1 de 6



- si ha engordado rápidamente
- si tiene hinchazón en los pies, tobillos o piernas
- si ha tomado en el pasado un medicamento conocido como ketoconazol para el cáncer de próstata
- sobre la necesidad de tomar este medicamento con prednisona
- sobre posibles efectos adversos en sus huesos
- si tiene un nivel alto de azúcar en sangre.

Informe a su médico si:

-tiene cualquier trastorno del corazón o de los vasos sanguíneos, incluyendo problemas del ritmo cardíaco (arritmia), o está siendo tratado con medicamentos para estos trastornos.

-tiene la piel u ojos amarillentos, orina oscurecida, o náuseas o vómitos graves, ya que éstos pueden ser signos o síntomas de problemas del hígado. Raramente, puede aparecer fallo en el funcionamiento del hígado (llamada insuficiencia hepática aguda), que puede conducir a la muerte.

Puede aparecer un descenso en el número de glóbulos rojos de la sangre, reducción del deseo sexual y casos de debilidad muscular y/o dolor muscular.

Si no está seguro si algo de lo anterior le aplica a usted, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.

Análisis de sangre

Zyvalix puede afectar a su hígado aunque no tenga ningún síntoma.

Mientras esté tomando este medicamento, su médico le hará análisis de sangre para controlar los efectos en su hígado.

Niños y adolescentes

Este medicamento no se debe utilizar en niños ni adolescentes.

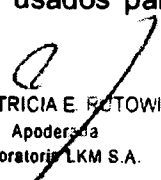
Uso de otros medicamentos

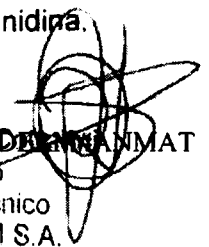
Consulte a su médico antes de tomar un medicamento.

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta y los medicamentos a base de plantas. Esto es importante porque Abiraterona puede aumentar los efectos de una serie de medicamentos incluyendo medicamentos para el corazón, tranquilizantes, medicamentos a base de plantas medicinales (p. ej., Hierba de San Juan) y otros. Su médico puede considerar cambiar la dosis de estos medicamentos. Además, algunos medicamentos pueden aumentar o disminuir los efectos de Abiraterona. Esto puede dar lugar a efectos adversos o a que Abiraterona no actúe tan bien como debería.

El tratamiento de privación de andrógenos puede aumentar el riesgo de problemas del ritmo cardíaco. Informe a su médico si está en tratamiento con medicamentos usados para tratar problemas del ritmo cardíaco (p.ej. quinidina).

Página 2 de 6


DRA. PATRICIA E. FICTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.


IF-2018-30283452-PAIS-DE-ENTRADA-ANMAT
M.N. 16.755
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.
página 2 de 6



procainamida, amiodarona y sotalol); que aumentan el riesgo de problemas del ritmo cardiaco, p.ej. metadona (usado para el alivio del dolor y como parte de la desintoxicación de la adicción a drogas), moxifloxacino (un antibiótico), antipsicóticos (usados para las enfermedades mentales graves).

Toma de Zyvalix con los alimentos y bebidas

- Este medicamento no se debe tomar con alimentos.
- La toma de Abiraterona con alimentos puede provocar efectos adversos

Embarazo y lactancia

Zyvalix no está indicado en las mujeres.

- Este medicamento puede ser perjudicial para el feto si lo toma una mujer embarazada, y no se debe administrar a mujeres durante el periodo de lactancia del niño.
- Las mujeres embarazadas o que crean que puedan estarlo deben llevar guantes si necesitan tocar o manipular Zyvalix.
- Si mantiene relaciones sexuales con una mujer en edad fértil, debe utilizar un preservativo y otro método anticonceptivo eficaz.
- Si mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, debe utilizar un preservativo para proteger al feto.

Conducción y uso de máquinas

Es poco probable que este medicamento afecte a su capacidad para conducir o utilizar herramientas o máquinas.

Información importante sobre algunos de los componentes de Zyvalix.

- Zyvalix contiene lactosa (un tipo de azúcar). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.
- Este medicamento también contiene aproximadamente 27 mg de sodio en una dosis diaria de cuatro comprimidos, algo que deben tener en cuenta los pacientes que sigan una dieta pobre en sodio.

3) Cómo tomar Zyvalix.


Siga siempre exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. Consulte a su médico si tiene dudas.

Cuánto debe tomar

La dosis habitual es de 1000 mg (cuatro comprimidos) una vez al día.

Cómo tomar este medicamento

- Tome este medicamento por vía oral.
- No tome Zyvalix con alimentos.
- No tome ningún alimento como mínimo dos horas antes de tomar Zyvalix y al menos una hora después de tomar los comprimidos
- Trague los comprimidos enteros con agua.
- No parta los comprimidos.


DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Página 3 de 6

Farm. Juan Pablo Cattalini
IF-2018-30283452-APN-DEPM#ANMAT
Coordinador Técnico
Laboratorio LKM S.A.

página 3 de 6



- Zyvalix se administra junto con un medicamento llamado prednisona. Tome prednisona siguiendo exactamente las instrucciones de su médico.
- Tendrá que tomar prednisona todos los días mientras esté tomando Zyvalix.
- Si tiene una urgencia médica, es posible que haya que ajustar la cantidad de prednisona que toma. Su médico le indicará si es necesario modificar la cantidad de prednisona que toma. No deje de tomar prednisona a menos que se lo indique su médico.

Es posible también que su médico le recete otros medicamentos mientras esté tomando Zyvalix y prednisona.

Si toma más Zyvalix del que debiera

Si toma más del que debiera, consulte a su médico o acuda al hospital inmediatamente.

Si olvidó tomar Zyvalix

- Si olvidó tomar Zyvalix o prednisona, tome la dosis habitual al día siguiente.
- Si olvidó tomar Zyvalix o prednisona durante más de un día, consulte a su médico inmediatamente.

Si interrumpe el tratamiento con Zyvalix

No deje de tomar Zyvalix o prednisona a menos que su médico se lo indique.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Zyvalix puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Deje de tomar Zyvalix y acuda a su médico inmediatamente si presenta algunos de los efectos siguientes:

Debilidad muscular, contracciones musculares o aceleración del latido cardíaco (palpitaciones). Pueden ser signos de un nivel bajo de potasio en su sangre.

Otros efectos adversos son:

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

Retención de líquidos en las piernas o los pies, disminución del nivel de potasio en sangre, tensión arterial alta, infección urinaria, diarrea.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

Niveles altos de grasas en sangre, elevaciones en las pruebas de la función hepática, dolor en el pecho, latido cardíaco irregular (fibrilación auricular), insuficiencia cardíaca, taquicardia, infecciones graves llamadas sepsis, fracturas de hueso, indigestión, sangre en la orina, erupción cutánea.

Poco frecuente (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

Problemas de las glándulas suprarrenales (relacionados con problemas con la sal y el agua), ritmo cardíaco anormal (arritmia), debilidad muscular y/o dolor muscular.



Raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

Irritación en el pulmón (también llamado alveolitis alérgica). Fallo en el funcionamiento del hígado (también llamada insuficiencia hepática aguda).

No conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):
Ataque al corazón, cambios en el electrocardiograma-ECG (prolongación QT).

Puede producirse pérdida de densidad del hueso en hombres que reciben tratamiento para el cáncer de próstata. Zylalix en combinación con prednisona puede aumentar esta pérdida de densidad hueso.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico

Conservación de Zylalix

- Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.
- No utilice Zylalix después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.
- Debe mantenerse a temperatura ambiente entre 15 y 30°C, en ausencia de luz, en su estuche original.
- No tire los medicamentos por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico dónde tirar los medicamentos que ya no utiliza. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema actual; no se lo recomiende a otras personas.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO.

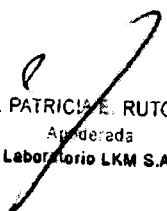
MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD


CERTIFICADO N°57148

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

Elaborado por: LABORATORIO LKM S.A.


DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Acreditada
Laboratorio LKM S.A.

Página 5 de 6


Farm. Juan Pablo
IF-2018-30283432-APN-DERM#ANMAT
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.

página 5 de 6

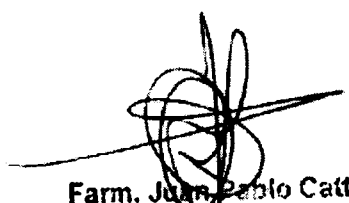


Lynch 3461/63, C.A.B.A., Argentina
Director Técnico: Eduardo P. Bruzzone, Farmacéutico

Fecha última revisión: marzo 2018.

Página 6 de 6

Q
DRA. PATRICIA E. RUTOWICZ
Apofofada
Laboratorio LKM S.A


Farm. Juan Pablo Cattalini
IF-2018-30289452-APN-~~DERM~~DERM#ANMAT
Co-Director Técnico
Laboratorio LKM S.A.
página 6 de 6



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-30283452-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 26 de Junio de 2018

Referencia: inf pacientes 2887-18-5 Certif 57148

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.06.26 09:03:20 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.06.26 09:03:21 -03'00'