República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número: DI-2023-963-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 3 de Febrero de 2023

Referencia: EX-2022-119519740-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-119519740-APN-DGA#ANMAT 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 prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ZYVALIX / ABIRATERONA ACETATO, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS / ABIRATERONA ACETATO 250 mg; aprobada por Certificado Nº 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 Nº 4/13.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

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: COMPRIMIDOS / ABIRATERONA ACETATO 250 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2023-03840290-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2023-03840228-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 57.148, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EX-2022-119519740-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.02.03 12:49:54 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Valeria Teresa Garay
Subadministradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.02.03 12:49:59 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

Zyvalix
Abiraterona acetato 250 mg
Comprimidos
Vía oral

Venta bajo receta archivada **Industria Argentina**

Fórmula cualicuantitativa:

Cada comprimido contiene:

Abiraterona Acetato	**250 mg**
Lactosa monohidrato	**191 mg**
Celulosa microcristalina pH 101	**70 mg**
Celulosa microcristalina pH 102	**70 mg**
Croscarmelosa sódica	**42 mg**
Povidona K-30	**35 mg**
Laurilsulfato de sodio	**28 mg**
Estearato de magnesio	**7 mg**
Dióxido de silicio coloidal	**7 mg**

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

Indicaciones y uso

Zyvalix está indicado con prednisona o prednisolona para:

- el tratamiento en hombres adultos del cáncer de próstata hormonosensible metastásico de nuevo diagnóstico de alto riesgo (CPHSm) en combinación con tratamiento de deprivación de andrógenos (TDA
- el tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRCm) en hombres adultos que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de deprivación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aun clínicamente indicada

- el tratamiento del CPRCm en hombres adultos cuya enfermedad ha progresado durante o tras un régimen de quimioterapia basado en docetaxel

Propiedades farmacológicas

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 17α-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 17α-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 deprivación 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 producción de andrógenos en las glándulas suprarrenales o en el tumor. El tratamiento con Acetato de 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 bibliografía disponible 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 Acetato de 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 publicados de fase III multicéntricos, aleatorizados y controlados con placebo, realizados en pacientes con CPHSm y CPRCm. En uno de los estudios se incluyeron pacientes que habían sido diagnosticados recientemente (en los 3 meses anteriores a la aleatorización) de CPHSm y tenían factores pronósticos de alto riesgo. En el grupo activo, Acetato de 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 Acetato 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

Cynthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica - MN 15.976
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

recibiendo un análogo de la LHRH o se habían sometido previamente a una orquiectomía. En el grupo de tratamiento activo se administró Acetato de Abiraterona a dosis de 1.000 mg al día en combinación con prednisona o prednisolona a dosis bajas, 5 mg dos veces al día. Los pacientes del grupo control recibieron placebo y prednisona o prednisolona 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 con la administración en ayunas, aumenta hasta en 10 veces (AUC) y hasta en 17 veces ($C_{máx}$) 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 Acetato de Abiraterona con las comidas puede dar lugar a exposiciones muy variables. Por lo tanto, Acetato de Abiraterona no se debe tomar con alimentos. Se debe tomar por lo menos una hora o al menos dos horas después de las comidas. Los comprimidos se deben tragar enteros con agua.

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas de ^{14}C-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 ^{14}C-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 ^{14}C- abiraterona, aproximadamente el 88% de la dosis radiactiva se recupera en las heces y el 5% aproximadamente en la orina. Los principales compuestos

Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica - MN 15.976
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

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.
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

Página 4 de 14
Cintia N. Papiccio
Co-Directora Técnica - MN 15.976
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

carcinogénico.

El principio activo, Abiraterona, muestra un riesgo medioambiental para el medio acuático, especialmente para los peces.

Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada de Zyvalix 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.

Posología de prednisona o prednisolona
La dosis recomendada es: en el CPHSm, Zyvalix se utiliza con 5 mg de prednisona o prednisolona al día y en el CPRCm, se utiliza con 10 mg de prednisona o prednisolona al día.
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.

Monitorización recomendada
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 ≥ 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 o prednisolona, 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], 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 500 mg (dos comprimidos) una vez al día. 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 500 mg al día, se debe interrumpir el tratamiento.

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica - MN 15.976
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

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

Insuficiencia hepática
No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve preexistente, Clase A de Child-Pugh.
La insuficiencia hepática moderada (Clase B de Child-Pugh), ha demostrado que aumenta la exposición sistémicaa Abiraterona aproximadamente cuatro veces después de una dosis única oral de 1.000 mg de Acetato de Abiraterona. No hay datos clínicos de seguridad ni eficacia de dosis múltiples de Acetato de Abiraterona administrados a pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh Clase B o C). No se pueden predecir ajustes de dosis. Se debe evaluar con precaución el uso de Zyvalix (Acetato de abiraterona) en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en los cuales el beneficio debe superar claramente el posible.
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
El uso de Zyvalix en la pobración pediátrica no es relevante.

Forma de administración:
Zyvalix se administra por vía oral y se debe tomar por lo menos una hora antes o al menos dos horas después de cualquier comida.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)
- Abiraterona con prednisona o prednisolona está contraindicada en combinación con Ra-223

Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica - MN 15.976
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

glucósidos cardiacos), o retención de líquidos (p.ej., pacientes con insuficiencia cardíaca, angina de pecho grave o inestable, infarto de miocardio reciente o arritmia ventricular y pacientes con insuficiencia renal grave).
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 o insuficiencia cardiaca de Clase II a IV de la NYHA
Antes de iniciar el tratamiento de pacientes con riesgo significativo de insuficiencia cardíaca congestiva (p.ej., historial de insuficiencia cardiaca, hipertensión no controlada, o episodios cardiacos como cardiopatía isquémica), se recomienda la obtención de una evaluación de la función cardiaca (p.ej., electrocardiograma). Antes del tratamiento con Zyvalix, se debe tratar la insuficiencia cardiaca y optimizar la función cardiaca. 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 cardiaca congestiva cada dos semanas durante 3 meses, posteriormente una vez al mes, y se deben corregir las anomalías. Se ha observado prolongación del intervalo QT en pacientes que experimentan hipopotasemia asociada al tratamiento con Acetato de Abiraterona. Se debe evaluar la función cardiaca como está clínicamente indicado, establecer su manejo adecuado y considerar suspender este tratamiento si hay un descenso clínicamente significativo en la función cardiaca.

Hepatotoxicidad e insuficiencia hepática:
De acuerdo a bibliografía disponible, 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 Acetato 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. Durante la comercialización se han notificado casos raros de insuficiencia hepática aguda y hepatitis fulminante, algunos con desenlace mortal.

Retirada de corticosteroides y respuesta a situaciones de estrés

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

Hipoglucemia
Se han notificado casos de hipoglucemia cuando se administró Acetato de Abiraterona más prednisona/prednisolona en pacientes con diabetes preexistente tratados con pioglitazona o repaglinida; por lo tanto, se debe monitorizar la glucemia en pacientes diabéticos.

Uso con quimioterapia
No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del uso concomitante de Zyvalix 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 Zyvalix.

Efectos sobre el músculo esquelético
Se han notificado casos de miopatía y rabdmiólisis en pacientes tratados con Acetato de Abiraterona. La mayoría de los casos se desarrollaron en los primeros 6 meses de tratamiento y se recuperaron tras la retirada del tratamiento con Acetato de Abiraterona. Se recomienda precaución en los pacientes tratados simultáneamente con medicamentos asociados con casos de miopatía/rabdomiólisis.

Interacciones con otros medicamentos
Debido al riesgo de disminución de la exposición a Abiraterona, durante el tratamiento se deben evitar los inductores potentes del CYP3A4 a menos que no exista alternativa terapéutica.

Combinación de Acetato de Abiraterona y prednisona/prednisolona con Ra-223
El tratamiento con Acetato de Abiraterona y prednisona/prednisolona en combinación con Ra-223 está contraindicado debido a un aumento del riesgo de fracturas y una tendencia a una mayor mortalidad entre los pacientes con cáncer de próstata asintomáticos o levemente sintomáticos tal y como se observó en bibliografía disponible.
Se recomienda que el tratamiento posterior con Ra-223 no se inicie durante al menos 5 días después de la última administración de Zyvalix en combinación con prednisona/prednisolona.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil
No hay datos relativos al uso de Acetato 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. Sin embargo, basándose en los resultados de los estudios de reproducción en animales publicados y su mecanismo de acción, debe aconsejarse a los pacientes hombres que, si mantienen relaciones sexuales con una mujer en edad fértil, deben utilizar preservativo en conjunto con otro método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante las 3 semanas posteriores a la dosis final de Abiraterona. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, debe utilizar un preservativo.

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

Lactancia
Acetato de 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.

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

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

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. Acetato de Abiraterona no se debe tomar con alimentos.

Interacciones con otros medicamentos

Posibilidad de que otros medicamentos afecten a la exposición de Abiraterona:
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.

Posibilidad de que afecte a la exposición de otros medicamentos:
Abiraterona es un inhibidor de las enzimas hepáticas metabolizadoras CYP2D6 y CYP2C8.
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, flecainida, codeína, oxicodona y tramadol (estos tres últimos medicamentos requieren el CYP2D6 para formar sus metabolitos analgésicos activos).
Se debe monitorizar a los pacientes, para detectar signos de toxicidad relacionados con un sustrato del CYP2C8 con un índice terapéutico estrecho, cuando se utilicen concomitantemente. Ejemplos de medicamentos metabolizados por el CYP2C8 incluyen pioglitazona y repaglinida.

Uso con medicamentos que prolongan el intervalo QT:
Debido a que el tratamiento de deprivación de andrógenos puede prolongar 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:
En un análisis de las reacciones adversas en el conjunto de estudios reportados de Fase III, las reacciones adversas que se observaron en ≥ 10% de los pacientes fueron 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.
Acetato de Abiraterona puede causar hipertensión, hipopotasemia y retención de líquidos como consecuencia farmacodinámica de su mecanismo de acción. En ensayos

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica - MN 15.976
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

clínicos reportados, fase III, las reacciones adversas esperadas a los mineralocorticoides se observaron con más frecuencia en los pacientes tratados con Acetato de 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 frente a los pacientes tratados con placebo, se observaron hipopotasemia Grado 3 y 4 de CTCAE en el 6% frente al 1%, hipertensión arterial Grado 3 y 4 de CTCAE en el 7% frente al 5%, y retención de líquidos (edema periférico) Grados 3 y 4 en el 1% frente al 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
De acuerdo a información publicada, de pacientes con 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 Acetato de Abiraterona a una dosis de 1.000 mg diarios en combinación con prednisona o prednisolona 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 (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 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.

Sistema de clasificación de órganos	**Reacciones adversas y frecuencia**
Infecciones e infestaciones	muy frecuentes: infección urinaria frecuentes: sepsis
Trastornos endocrinos	poco frecuentes: insuficiencia adrenal
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	muy frecuentes: hipopotasemia 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[a]
Trastornos gastrointestinales	muy frecuentes: diarrea frecuentes: dispepsia
Trastornos hepatobiliares	muy frecuentes: elevación de la alanina aminotransferasa y/o elevación de la aspartato aminotransferasa[b] raras: hepatitis fulminante, insuficiencia hepática aguda

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica - MN 15.976
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Trastornos del sistema inmune	no conocida: reacciones anafilácticas
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.

[a] Notificaciones espontáneas procedentes de la experiencia postcomercialización.

[b] Elevación de la alanina aminotransferasa y/o elevación de la aspartato aminotransferasa incluye elevación de la ALT, elevación de la AST y disfunción hepática.

En pacientes tratados con Acetato de 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 en estudios publicados.

La incidencia y la gravedad de los efectos adversos fue mayor en el subgrupo de pacientes con un estado funcional basal ECOG de 2 y también en los pacientes de edad avanzada (≥ 75 años).

<u>Descripción de algunas reacciones adversas</u>
Reacciones cardiovasculares
En los tres ensayos fase III publicados se excluyó a los pacientes con hipertensión no controlada, cardiopatía clínicamente significativa manifestada por infarto de miocardio o episodios trombóticos arteriales en los últimos 6 meses, angina grave o inestable, o insuficiencia cardiaca de Clase III o IV de la NYHA o insuficiencia cardiaca de Clase II a IV o fracción de eyección cardíaca < 50 %. Todos los pacientes incluidos en dichos estudios (tanto los que recibieron principio activo como placebo) recibieron simultáneamente tratamiento de deprivación de andrógenos, predominantemente con el uso de análogos de la LHRH, que se ha asociado a diabetes, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte cardiaca súbita. 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%, 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%.

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica - MN 15.976
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

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.

Sobredosificación

La experiencia de sobredosis con Acetato de Abiraterona en humanos es limitada. 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
Optativamente otros centros de intoxicaciones

Conservación
Conservar en su estuche original a temperatura entre 15°C y 30°C

Presentación

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 no debe utilizarse después de la fecha indicada en el envase.

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.

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica - MN 15.976
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación. Certificado Nº 57148

Elaborado por: **LABORATORIO LKM S.A**.

Lynch 3461/63, C.A.B.A.

Dirección Técnica: Juan Manuel Fernandez – Farmacéutico.

Fecha última revisión: octubre 2022.

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica - MN 15.976
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2023-03840290-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 10 de Enero de 2023

Referencia: EX-2022-119519740 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.10 18:58:41 -03:00

MARÍA SERRATE
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.10 18:58:42 -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

- Sírvase leer esta información antes de comenzar a tomar el medicamento, aun cuando simplemente haya repetido la receta (o antes de empezar a usarlo y cada vez que renueve su receta). Puede haber información nueva (o alguna información puede haber cambiado)
- Este medicamento se le ha recetado solo a usted. No administre (o recomiende) a ninguna otra persona.
- Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o el tratamiento
- Este medicamento debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta médica
- 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.

FORMULA CUALITATIVA:

Cada comprimido contiene:

Abiraterona Acetato 250 mg., Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina pH 101, Celulosa microcristalina pH 102, Croscarmelosa sódica, Povidona K-30, Laurilsulfato de sodio, Estearato de magnesio,

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

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica - MN 15.976
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

utiliza para el tratamiento del cáncer de próstata en hombres adultos que se ha extendido a otras partes del cuerpo.

Cuando Zyvalix se receta en los estadios iniciales de enfermedad y todavía hay respuesta al tratamiento hormonal, se utiliza junto con un tratamiento para reducir la testosterona (tratamiento de deprivación de andrógenos).

Cuando tome este medicamento, su médico le recetará además otro medicamento llamado prednisona o prednisolona, 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) ¿Qué necesita saber 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. Zyvaliz se debe utilizar sólo en pacientes varones
- Si tiene una enfermedad grave en el hígado
- En combinación con Ra-223 (el cual es utilizado para el tratamiento del cáncer de próstata)

Adevertencias 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 (los niveles bajos de potasio en sangre pueden aumentar el riesgo de problemas del ritmo cardíaco)
- Si ha tenido otros problemas de corazón o de los vasos sanguíneos
- Si tiene un ritmo cardiaco rápido o irregular
- Si tiene dificultad para respirar
- 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

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica - MN 15.976
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

- Sobre la necesidad de tomar este medicamento con prednisona o prednisolona
- 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 cardiaco (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.

Zyvalix no debe administrarse en combinación con Ra-223 debido a un incremento en el riesgo de fractura ósea o muerte.

Si planea tomar Ra-223 luego del tratamiento con Zyvalix y prednisona/prednisolona, debe aguardar cinco días antes de iniciar tratamiento con Ra-223.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.

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 Zyvalix con otros medicamentos

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica - MN 15.976
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

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 Acetato de Abiraterona puede aumentar los efectos de una serie de medicamentos incluyendo medicamentos para el corazón, tranquilizantes, algunos medicamentos para la diabetes, 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 del Acetato de Abiraterona. Esto puede dar lugar a efectos adversos o a que Abiraterona no actúe tan bien como debería.

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

- 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 período 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 durante el tratamiento y durante las 3 semanas posteriores a la dosis final de Zyvalix.

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica - MN 15.976
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

- 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 Zyvalix por lo menos una hora antes o al menos dos horas después de tomar Zyvalix cualquier alimento
- Trague los comprimidos enteros con agua.
- No parta los comprimidos.

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica - MN 15.976
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

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

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

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

Si interrumpe el tratamiento con Zyvalix

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

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

4) Posibles efectos adversos

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

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica - MN 15.976
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

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, elevaciones en las pruebas de función hepática, tensión arterial alta, infección urinaria, diarrea.

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

Niveles altos de grasas en sangre, dolor en el pecho, latido cardiaco 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 cardiaco 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), reacción anafiláctica (reacciones alérgicas graves con dificultad para tragar o respirar, cara, labios, lengua o garganta hinchados, o erupción pruriginosa).

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica - MN 15.976
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Puede producirse pérdida de densidad del hueso en hombres que reciben tratamiento para el cáncer de próstata. Zyvalix en combinación con prednisona o prednisolona 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

Comunicación de efectos adversos

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/pacientes o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento

5) Conservación de Zyvalix

- Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.
- No utilice Zyvalix después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.
- Conservar en su estuche original a temperatura entre 15°C y 30°C
- 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.

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.

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica - MN 15.976
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

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 de la Nación. Certificado Nº57148

Elaborado por: **LABORATORIO LKM S.A.**
Lynch 3461/63, C.A.B.A.,

Dirección Técnica: Juan Manuel Fernandez – Farmacéutico.

Fecha última revisión: octubre 2022.

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica - MN 15.976
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2023-03840228-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 10 de Enero de 2023

Referencia: EX-2022-119519740 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.10 18:58:28 -03:00

MARÍA SERRATE
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.10 18:58:29 -03:00