

EXOME® APALUTAMIDA 60 mg



Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta archivada. Industria Argentina.

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de EXOME® contiene:

| | |
|--|----------|
| Apalutamida..... | 60 mg |
| Excipientes: | |
| Hidroxiopropilmetilcelulosa acetato succinato..... | 180 mg |
| Dióxido de silicio coloidal..... | 9,1 mg |
| Croscarmelosa sódica..... | 35 mg |
| Celulosa microcristalina..... | 295,5 mg |
| Celulosa microcristalina silificada..... | 116,9 mg |
| Estearato de Magnesio vegetal..... | 3,5 mg |
| Óxido de hierro amarillo (CI N°77492)..... | 0,247 mg |
| Óxido de hierro negro (CI N°77499)..... | 0,048 mg |
| Talco..... | 2,909 mg |
| Polietilenglicol..... | 3,970 mg |
| Dióxido de titanio..... | 4,914 mg |
| Alcohol polivinílico..... | 7,862 mg |
| Cera Blanca..... | 0,003 mg |
| Cera Carnauba..... | 0,003 mg |
| Goma laca..... | 0,006 mg |

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Terapia endócrina, antiandrógeno.
Código ATC: L02BB05.

INDICACIONES

EXOME® es un inhibidor de receptores androgénicos indicado para el tratamiento de pacientes que padecen:

- cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRC- nm),
- cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm).

ACCION FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

Apalutamida es un inhibidor selectivo del receptor androgénico (RA) administrado por vía oral que se une directamente al dominio de unión de ligando del RA. Apalutamida evita la translocación al núcleo del RA, inhibe la unión del ADN, impide la transcripción mediada por el RA y carece de actividad agonista del receptor androgénico. El tratamiento con apalutamida reduce la proliferación de las células tumorales y aumenta la apoptosis consiguiendo una potente actividad antitumoral. Uno de los principales metabolitos, N-desmetil apalutamida, demostró *in vitro* un tercio de la actividad de apalutamida.

Efectos farmacodinámicos

Electrofisiología cardíaca

Se evaluó el efecto de apalutamida 240 mg una vez al día sobre el intervalo QTc en un estudio abierto, no controlado, multicéntrico y un solo grupo dedicado al intervalo QT en 45 pacientes con CPRC. En el estado estacionario, el cambio medio máximo en el intervalo QTc desde el nivel basal fue de 12,4 ms (límite superior del IC del 90 % bilateral: 16,0 ms). En un análisis de exposición-intervalo QT, se sugiere un aumento dependiente de la concentración del intervalo QTc para apalutamida y su metabolito activo.

FARMACOCINÉTICA

Tras la administración repetida una vez al día, la exposición a apalutamida

(C_{max} y el área bajo la curva de la concentración [(ABC)] aumentó de forma proporcional a la dosis en todo el rango de dosis de 30 a 480 mg. Tras la administración de 240 mg una vez al día, se alcanzó el estado estacionario de apalutamida después de 4 semanas y la tasa de acumulación media fue 5 veces superior a la de la dosis única, aproximadamente. En estado estacionario, los valores medios (CV%) de la C_{max} y el ABC de apalutamida fueron de 6 µg/ml (28 %) y 100 µg.h/ml (32 %), respectivamente. Las fluctuaciones diarias de las concentraciones plasmáticas de apalutamida fueron bajas, con un cociente medio pico-valle de 1,63. Se observó un aumento en el aclaramiento aparente (CL/F) con dosis repetidas, probablemente debido a la inducción del propio metabolismo de la apalutamida.

En estado estacionario, los valores medios (CV%) de la C_{max} y el ABC del principal metabolito activo, N-desmetil apalutamida, fueron de 5,9 µg/ml (18%) y 124 µg.h/ml (19%), respectivamente. N-desmetil apalutamida se caracteriza por un perfil de concentración-tiempo plano en estado estacionario con un cociente medio pico-valle de 1,27. El cociente medio (CV %) del ABC de metabolito/medicamento original para N-desmetil apalutamida tras la administración de dosis repetidas fue de 1,3 (21%), aproximadamente. En base a la exposición sistémica, la potencia relativa y las propiedades farmacocinéticas, N-desmetil apalutamida probablemente contribuyó a la actividad clínica de apalutamida.

Absorción

Después de la administración oral, la mediana del tiempo hasta la concentración plasmática máxima (t_{max}) fue de 2 horas (intervalo: 1 a 5 horas). La biodisponibilidad oral absoluta media es del 100 %, aproximadamente, lo que indica que la apalutamida se absorbe de manera completa tras la administración oral.

La administración de apalutamida a sujetos sanos en condiciones de ayuno o con una comida rica en grasa no produjo cambios clínicamente relevantes en la C_{max} ni el ABC. La mediana del tiempo hasta la t_{max} se retrasó unas 2 horas con alimento.

Apalutamida no es ionizable en condiciones de pH fisiológico relevantes, por lo tanto no se espera que los fármacos reductores de ácido (por ejemplo, inhibidor de la bomba de protones, antagonista del receptor H₂, antiácido) afecten a la solubilidad o la biodisponibilidad de apalutamida.

In vitro, apalutamida y su metabolito N-desmetil apalutamida son sustratos de la gp-P. Dado que apalutamida se absorbe completamente tras la administración oral, la gp-P no limita la absorción de apalutamida y, por lo tanto, no se espera que la inhibición o inducción de la gp-P afecte a la biodisponibilidad de apalutamida.

Distribución

El volumen de distribución aparente medio en estado estacionario de apalutamida es de 276 l, aproximadamente. El volumen de distribución de apalutamida es superior al volumen de agua total del organismo, lo que indica su amplia distribución extravascular. Apalutamida y N-desmetil apalutamida se unen en un 96 % y un 95 % a las proteínas plasmáticas, respectivamente, principalmente se unen a la albúmina sérica de forma independiente de la concentración.

Metabolismo

Tras la administración de una dosis oral única de 240 mg de apalutamida marcada con ¹⁴C, apalutamida, el metabolito activo, N-desmetil apalutamida, y un metabolito de ácido carboxílico inactivo representaron la mayor parte de la radioactividad de ¹⁴C en plasma, con el 45%, 44%, y 3%, respectivamente del total de ¹⁴C-ABC.

El metabolismo es la principal vía de eliminación de apalutamida. Se metaboliza principalmente por el CYP2C8 y el CYP3A4 para formar N-desmetil apalutamida. Apalutamida y N-desmetil apalutamida son metabolizadas a posteriori por una carboxilesterasa para formar el metabolito de ácido carboxílico inactivo. La contribución del CYP2C8 y

el CYP3A4 al metabolismo de apalutamida se estima que es del 58% y el 13% después de una dosis única, pero es de esperar que el nivel de contribución cambie en estado estacionario debido a la inducción del CYP3A4 por la apalutamida después de la administración repetida.

Eliminación

Apalutamida, principalmente en forma de sus metabolitos, se elimina de manera principal a través de orina. Después de una única administración oral de apalutamida radiomarcada, se recuperó el 89% de la radioactividad hasta 70 días después de la administración: el 65% se recuperó en la orina (1,2% de la dosis en forma de apalutamida inalterada y el 2,7% en forma de N-desmetil apalutamida) y el 24% se recuperó en las heces (1,5% de la dosis en forma de apalutamida inalterada y el 2% en forma de N-desmetil apalutamida).

El aclaramiento oral aparente (CL/F) de apalutamida es de 1,3 l/h después de una dosis única y aumenta a 2,0 l/h en estado estacionario tras la administración una vez al día. La semivida eficaz media para apalutamida en los pacientes es de 3 días en estado estacionario, aproximadamente.

Los datos *in vitro* indican que apalutamida y su metabolito N-desmetil apalutamida no son sustratos de la BCRP, el OATP1B1 o el OATP1B3.

Poblaciones especiales

A continuación, se resumen los efectos de la insuficiencia renal, la insuficiencia hepática, la edad, la raza y otros factores extrínsecos sobre la farmacocinética de apalutamida.

Insuficiencia renal

No se ha realizado ningún estudio específico de apalutamida en insuficiencia renal. En los análisis de farmacocinética por poblaciones en base a los datos de estudios clínicos en sujetos con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) y en sujetos sanos, no se observaron diferencias significativas en la exposición sistémica a apalutamida entre sujetos con insuficiencia renal previa de leve a moderada (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] entre 30 a 89 ml/min/1,73 m²; N=585) y los sujetos con función renal normal al inicio (TFGe \geq 90 ml/min/1,73 m²; N=372). Debido a la falta de datos no se ha establecido el posible efecto de la insuficiencia renal grave ni de la enfermedad renal terminal (TFGe \leq 29 ml/min/1,73 m²).

Insuficiencia hepática

En un estudio específico sobre la insuficiencia hepática se comparó la exposición sistémica a apalutamida y N-desmetil apalutamida en sujetos con insuficiencia hepática leve al inicio (N=8, Child-Pugh Clase A, puntuación media = 5,3) o insuficiencia hepática moderada (N=8, Child-Pugh Clase B, puntuación media = 7,6) frente a los controles sanos con función hepática normal (N=8). Después de una única dosis oral de 240 mg de apalutamida, la razón media geométrica (GMR) del ABC y la C_{max} de apalutamida en sujetos con insuficiencia leve fue del 95% y el 102%, respectivamente, y la GMR del ABC y la C_{max} de apalutamida en sujetos con insuficiencia moderada fue del 113% y el 104%, respectivamente, comparado con los sujetos control sanos. No se dispone de datos farmacocinéticos ni clínicos respecto a apalutamida de pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C).

Etnia y raza

Según el análisis de la farmacocinética por poblaciones, no se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de apalutamida entre blancos (caucásicos o hispanos o latinos; N=761), negros (de ascendencia africana o afroamericanos; N=71), asiáticos (no japoneses; N=58) y japoneses (N=58).

Edad

Los análisis de farmacocinética poblacional mostraron que la edad (intervalo: 18 a 94 años) no tiene una influencia clínicamente significativa sobre la farmacocinética de apalutamida.

POSOLOGÍA - MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con EXOME® debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento del cáncer de próstata.

Posología

La dosis recomendada es de 240 mg (cuatro comprimidos de 60 mg) en una sola dosis diaria por vía oral.

Se debe mantener la castración médica con un análogo de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH_a, por sus siglas en inglés) durante el tratamiento en pacientes no sometidos a castración quirúrgica.

Si se olvida una dosis, ésta se debe tomar lo antes posible ese mismo día y volver al horario normal al día siguiente. No se deben tomar comprimidos

adicionales para compensar la dosis olvidada.

Modificaciones de la dosis recomendada

Si el paciente sufre una toxicidad de grado \geq 3 o una reacción adversa intolerable, se debe interrumpir de forma temporal la administración de EXOME® hasta que los síntomas mejoren a grado \leq 1 o al grado inicial; luego se debe reanudar la administración a la misma dosis o a una dosis reducida (180 mg o 120 mg), si está justificado.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

Se deben tomar precauciones en pacientes con insuficiencia renal grave ya que la apalutamida no se ha estudiado en esta población de pacientes. Si se inicia el tratamiento, se debe vigilar en los pacientes la ocurrencia de reacciones adversas y reducir la dosis de acuerdo a lo establecido en la sección precedente.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada previa (Clase A y B de Child-Pugh, respectivamente).

En pacientes con insuficiencia hepática grave no se recomienda el empleo de apalutamida ya que no se dispone de datos en esta población de pacientes y la eliminación de la medicación se realiza principalmente por vía hepática.

Población de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

El uso de apalutamida en población pediátrica no es relevante.

Modo de administración

EXOME® se administra por vía oral.

Los comprimidos se deben tragar enteros y se pueden tomar con o sin alimentos.

Modo de administración alternativo

Para los pacientes con dificultad para tragar los comprimidos enteros, la dosis recomendada de comprimidos de EXOME® se puede mezclar con compota de manzana.

1. Mezclar los comprimidos enteros de EXOME® en 4 onzas (120 mililitros) de compota de manzana revolviendo. No aplastar los comprimidos.
2. Esperar 15 minutos, revolver la mezcla.
3. Esperar otros 15 minutos, revolver la mezcla hasta que los comprimidos se dispersen (mezclados correctamente, sin dejar ningún trozo).
4. Utilizando una cuchara, tragar la mezcla enseguida.
5. Enjuagar el recipiente con 2 onzas (60 mililitros) de agua y beber el contenido de inmediato. Repetir el enjuague con 2 onzas (60 mililitros) de agua una segunda vez para asegurarse de que se ha ingerido la dosis completa.

Consumir la mezcla en el lapso de una hora desde la preparación. No guardar EXOME® mezclado con compota de manzana.

CONTRAINDICACIONES

EXOME® está contraindicado en:

- Pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de este producto.
- Mujeres embarazadas o que puedan quedarse embarazadas.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Convulsiones

EXOME® no está recomendado en pacientes con antecedentes de convulsiones u otros factores predisponentes, incluidos, pero no limitado a, lesión cerebral subyacente, ictus reciente (durante el último año), tumores cerebrales primarios o metástasis cerebrales. Si se presenta una convulsión durante el tratamiento con EXOME®, se debe interrumpir el tratamiento de forma permanente. El riesgo de convulsiones puede aumentar en pacientes tratados de forma concomitante con medicamentos que reducen el umbral convulsivo.

En estudios clínicos aleatorizados, se observaron convulsiones en el 0,4 % de los pacientes tratados con apalutamida y en el 0,2 % de los pacientes tratados con placebo. En estos estudios se excluyeron a los pacientes con antecedentes de convulsiones o con factores predisponentes. No hay experiencia clínica con la reinstauración del tratamiento con

apalutamida en los pacientes que han sufrido una convulsión. Se desconoce si los medicamentos antiepilépticos evitarán las convulsiones en los pacientes tratados con apalutamida.

Caidas y fracturas

Se han descrito caídas y fracturas en los pacientes tratados con apalutamida. Se debe evaluar el riesgo de fracturas y caídas en los pacientes antes de iniciar el tratamiento con EXOME® y se debe seguir vigilando y tratando a los pacientes según los protocolos clínicos establecidos, valorando el uso de terapias dirigidas al hueso.

Cardiopatía isquémica

Se ha descrito cardiopatía isquémica, incluyendo episodios que causaron la muerte, en pacientes tratados con apalutamida. La mayoría de los pacientes presentaban factores de riesgo cardíacos. Los signos y síntomas de cardiopatía isquémica deben ser vigilados en los pacientes y el manejo de los factores de riesgo cardiovascular, como hipertensión, diabetes o dislipemia, se debe optimizar conforme a la práctica habitual.

Eventos cerebrovasculares isquémicos

Se observaron eventos cerebrovasculares isquémicos en pacientes que recibieron apalutamida. Se deben vigilar signos y síntomas de trastornos cerebrovasculares y optimizar el manejo de los factores de riesgo cardiovascular.

Enfermedad cardiovascular reciente

En los estudios clínicos se excluyó a pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa en los últimos 6 meses, incluidos angina grave/inestable, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva sintomática, acontecimientos tromboembólicos arteriales o venosos (por ejemplo, embolia pulmonar, accidente cerebrovascular, incluidos accidentes isquémicos transitorios), o arritmias ventriculares clínicamente significativas. Por lo tanto, en estos pacientes no se ha establecido la seguridad de apalutamida.

Si se prescribe EXOME®, se debe vigilar a los pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa para controlar los factores de riesgo, como hipercolesterolemia, hipertriglicéridemia, u otros trastornos cardiometabólicos. Si fuera necesario, tras iniciar el tratamiento con EXOME® se tratará a los pacientes con estos trastornos conforme a los protocolos terapéuticos establecidos.

El tratamiento de privación de andrógenos puede prolongar el intervalo QT

Antes de iniciar el tratamiento con EXOME®, en los pacientes con antecedentes o factores de riesgo de prolongación del intervalo QT y en los pacientes tratados de forma concomitante con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT, se debe evaluar la relación beneficio/riesgo, incluida la posibilidad de Torsade de pointes.

Uso concomitante con otros medicamentos

Apalutamida es un potente inductor enzimático y puede reducir la eficacia de muchos medicamentos de uso común. Por lo tanto, cuando se inicie el tratamiento con EXOME® se realizará una revisión de los medicamentos concomitantes. En general, se evitará el uso concomitante de apalutamida con medicamentos que son sustratos sensibles de muchas enzimas o transportadores metabólicos si su efecto terapéutico es muy importante para el paciente, y si no se pueden realizar fácilmente ajustes de dosis basados en un seguimiento de la eficacia o de las concentraciones plasmáticas.

Se debe evitar la administración conjunta de apalutamida con warfarina y anticoagulantes de tipo cumarínico. Si EXOME® se administra de forma conjunta con un anticoagulante metabolizado por el CYP2C9 (tales como warfarina o acenocumarol), se deben realizar controles adicionales de la Razón Internacional Normalizada (RIN).

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

La eliminación de apalutamida y la formación de su metabolito activo, N-desmetil apalutamida, están mediadas por el CYP2C8 y el CYP3A4 que participan de forma similar en el estado estacionario. No se esperan cambios clínicamente importantes en la exposición global por interacción medicamentosa con inhibidores o inductores del CYP2C8 o el CYP3A4.

Apalutamida es un inductor de enzimas y transportadores y puede conducir a un aumento en la eliminación de muchos medicamentos de uso común.

Posible efecto de otros medicamentos sobre la exposición a apalutamida

Medicamentos que inhiben el CYP2C8

El CYP2C8 desempeña una función en la eliminación de apalutamida y en la formación de su metabolito activo. En un estudio de interacción medicamentosa, la C_{max} de apalutamida descendió un 21 %, mientras

que el ABC aumentó un 68 % después de la administración conjunta de una dosis única de apalutamida de 240 mg con gemfibrozil (inhibidor potente del CYP2C8). Para las fracciones activas (suma de apalutamida más el metabolito activo ajustado por potencia), la C_{max} descendió un 21 %, mientras que el ABC aumentó un 45 %. No es necesario ajustar la dosis inicial cuando EXOME® se administra conjuntamente con un inhibidor potente del CYP2C8 (por ejemplo, gemfibrozil, clopidogrel) sin embargo, se debe considerar reducir la dosis de EXOME® en función de la tolerabilidad. No se espera que los inhibidores leves o moderados del CYP2C8 afecten a la exposición a apalutamida.

Medicamentos que inhiben el CYP3A4

El CYP3A4 desempeña una función en la eliminación de apalutamida y en la formación de su metabolito activo. En un estudio de interacción farmacológica, la C_{max} de apalutamida descendió un 22 % mientras que el ABC fue similar después de la administración conjunta de una dosis única de EXOME® de 240 mg con itraconazol (inhibidor potente del CYP3A4). Para las fracciones activas (suma de apalutamida más el metabolito activo ajustado por potencia), la C_{max} descendió un 22 % mientras que el ABC volvió a ser similar. No es necesario ajustar la dosis inicial cuando EXOME® se administra conjuntamente con un inhibidor potente del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, ritonavir, claritromicina) sin embargo, se debe considerar reducir la dosis de EXOME® en función de la tolerabilidad. No se espera que los inhibidores leves o moderados del CYP3A4 afecten a la exposición a apalutamida.

Medicamentos que inducen el CYP3A4 o el CYP2C8

Los efectos de los inductores del CYP3A4 o el CYP2C8 sobre la farmacocinética de apalutamida no se han evaluado *in vivo*. En base a los resultados del estudio de interacción medicamentosa con un inhibidor potente del CYP3A4 o del CYP2C8 no se espera que los inductores del CYP3A4 o el CYP2C8 tengan efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de apalutamida o de las fracciones activas, por lo que no es necesario ajustar la dosis cuando EXOME® se administra conjuntamente con inductores del CYP3A4 o el CYP2C8.

Posible efecto de apalutamida sobre la exposición a otros medicamentos

Apalutamida es un potente inductor enzimático y aumenta la síntesis de muchas enzimas y transportadores; por lo tanto, se espera que haya interacción con muchos medicamentos de uso común que son sustratos de las enzimas o de los transportadores. La reducción de las concentraciones plasmáticas puede ser considerable, y puede dar lugar a una pérdida o reducción del efecto clínico. También hay un riesgo de que la formación de metabolitos activos aumente.

Enzimas que metabolizan fármacos

Los estudios *in vitro* demostraron que apalutamida y N-desmetil apalutamida son inductores de moderados a potentes del CYP3A4 y el CYP2B6, son inhibidores moderados del CYP2B6 y el CYP2C8, e inhibidores leves del CYP2C9, el CYP2C19 y el CYP3A4. Apalutamida y N-desmetil apalutamida no afectan al CYP1A2 ni al CYP2D6 a concentraciones terapéuticamente relevantes. No se ha evaluado *in vivo* el efecto de apalutamida sobre los sustratos del CYP2B6 y actualmente se desconoce el efecto neto. Cuando los sustratos de CYP2B6 (por ejemplo, efavirenz) se administran con EXOME®, se deben vigilar las reacciones adversas y evaluar la pérdida de eficacia del sustrato, pudiéndose requerir un ajuste de dosis del sustrato para mantener concentraciones plasmáticas óptimas. En el ser humano, apalutamida es un inductor potente del CYP3A4 y el CYP2C19, y un inductor débil del CYP2C9. En un estudio de interacción medicamentosa en el que se utilizó una combinación de medicamentos, la administración conjunta de apalutamida con dosis orales únicas de sustratos sensibles del CYP dio como resultado una disminución de un 92 % del ABC de midazolam (sustrato del CYP3A4), de un 85 % del ABC de omeprazol (sustrato del CYP2C19), y de un 46 % del ABC de S-warfarina (sustrato del CYP2C9). Apalutamida no provocó cambios clínicamente importantes en la exposición a sustratos del CYP2C8. El uso concomitante de EXOME® con medicamentos metabolizados principalmente por el CYP3A4 (por ejemplo, darunavir, felodipino, midazolam, simvastatina), el CYP2C19 (por ejemplo, diazepam, omeprazol), o el CYP2C9 (por ejemplo, warfarina, fenitoína) puede reducir la exposición a estos medicamentos. Se recomienda sustituir estos medicamentos por otros cuando sea posible o evaluar la pérdida de eficacia si se mantiene el medicamento. Si se administra con warfarina, se debe vigilar el RIN durante el tratamiento con EXOME®.

La inducción del CYP3A4 por apalutamida sugiere que la UDP-glucuronosiltransferasa (UGT) también se puede inducir activando el receptor de pregnano X (PXR) nuclear. La administración simultánea de EXOME® con medicamentos que son sustratos de la UGT (por ejemplo, levotiroxina, ácido valproico) puede reducir la exposición a estos medicamentos. Cuando los sustratos de la UGT se administran conjuntamente con EXOME®, se debe evaluar la pérdida de eficacia del sustrato y se puede

requerir un ajuste de dosis del sustrato para mantener unas concentraciones plasmáticas óptimas.

Transportadores de fármacos

Se ha demostrado que clínicamente apalutamida es un inductor débil de la glucoproteína P (gp-P), de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés) y del polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1, por sus siglas en inglés). En un estudio de interacción medicamentosa en el que se utilizó una combinación de medicamentos, la administración conjunta de apalutamida con dosis orales únicas de sustratos sensibles de transportadores dio como resultado una disminución de un 30 % del ABC de fexofenadina (sustrato de la gp-P) y de un 41 % del ABC de rosuvastatina (sustrato de BCRP/OATP1B1), pero no afectó a la C_{max} . El uso concomitante de EXOME® con medicamentos que son sustratos de la gp-P (por ejemplo, colchicina, dabigatrán etexilato, digoxina), la BCRP o el OATP1B1 (por ejemplo, lapatinib, metotrexato, rosuvastatina, repaglinida) puede reducir la exposición a estos medicamentos. Cuando los sustratos de la gp-P, la BCRP o el OATP1B1 se administran conjuntamente con EXOME®, se debe evaluar la pérdida de eficacia del sustrato y se puede requerir un ajuste de dosis del sustrato para mantener unas concentraciones plasmáticas óptimas. Según los datos obtenidos *in vitro*, no se puede descartar la inhibición del transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2, por sus siglas en inglés), el transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3, por sus siglas en inglés) y los transportadores de extrusión de múltiples fármacos y toxinas (MATE, por sus siglas en inglés) por apalutamida y su metabolito N-desmetil apalutamida. No se ha observado inhibición *in vitro* del transportador de aniones orgánicos 1 (OAT1).

Análogo de la GnRH

En sujetos con CPHSm que recibieron acetato de leuprolida (un análogo de la GnRH), la administración conjunta con apalutamida no tuvo un efecto aparente sobre la exposición a leuprolida en el estado estacionario.

Medicamentos que prolongan el intervalo QT

Debido a que el tratamiento de privación de andrógenos puede prolongar el intervalo QT, se debe evaluar de forma cuidadosa el uso concomitante de EXOME® con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT o medicamentos capaces de inducir Torsade de pointes tales como los antiarrítmicos de clase IA (por ejemplo, quinidina, disopiramida) o de clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacina, antipsicóticos (por ejemplo, haloperidol), etc.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de la fertilidad y de la reproducción y otros datos preclínicos sobre seguridad

Apalutamida demostró no ser genotóxico en una serie estándar de ensayos *in vitro* e *in vivo*.

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de apalutamida.

Es probable que el tratamiento con apalutamida afecte a la fertilidad masculina según los resultados de estudios de toxicología a dosis repetidas que fueron consistentes con la actividad farmacológica de apalutamida. En los estudios de toxicología a dosis repetidas en ratas y perros macho se observó atrofia, aspermia/hipospermia, degeneración y/o hiperplasia o hipertrofia del sistema reproductivo a dosis correspondientes a exposiciones iguales, aproximadamente, a la exposición en humanos según el ABC.

En un estudio de fertilidad en ratas macho, se observó un descenso de la concentración y la motilidad de los espermatozoides, de la tasa de copulación y la fertilidad (al aparearse con hembras no tratadas) además de un menor peso de las glándulas sexuales secundarias y del epidídimo después de 4 semanas de administración a dosis que corresponden a exposiciones iguales, aproximadamente, a la exposición en humanos según el ABC. Los efectos sobre las ratas macho se revirtieron 8 semanas después de la última administración de apalutamida.

Anticoncepción en hombres y mujeres

Se desconoce si apalutamida o sus metabolitos están presentes en el semen. EXOME® puede tener efectos perjudiciales en el feto en desarrollo. Los pacientes que mantengan relaciones sexuales con mujeres en edad fértil, deben usar un preservativo además de otro método anticonceptivo de alta eficacia durante el tratamiento y hasta 3 meses después de la última dosis de EXOME®.

Embarazo

EXOME® está contraindicado en mujeres embarazadas o que puedan quedarse embarazadas. Por su mecanismo de acción, la apalutamida

puede provocar daños al feto cuando se administra durante el embarazo. No hay datos relativos al uso de apalutamida en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios para la reproducción en animales con apalutamida.

Lactancia

Se desconoce si apalutamida o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en lactantes. EXOME® no se debe utilizar durante la lactancia.

Fertilidad

Los estudios realizados en animales indican que la apalutamida puede reducir la fertilidad en los hombres con capacidad reproductiva.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de la apalutamida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, se han descrito convulsiones en pacientes que toman apalutamida. Se debe informar de este riesgo a los pacientes a la hora de conducir o utilizar máquinas.

Poblaciones especiales

Empleo en población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de apalutamida en pacientes pediátricos. No se dispone de datos. El uso de apalutamida en población pediátrica no es relevante.

Empleo en pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada. No se observaron diferencias generales en eficacia entre los pacientes mayores y los más jóvenes. En estudios clínicos, las caídas en los pacientes que recibieron apalutamida con terapia de privación androgénica fueron elevadas en las personas mayores, sucediendo en el 8 % de los pacientes menores de 65 años, el 10 % de los pacientes de entre 65 y 74 años, y el 19 % de los pacientes con 75 años de edad o más.

Empleo en insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

Se deben tomar precauciones en pacientes con insuficiencia renal grave ya que la apalutamida no se ha estudiado en esta población de pacientes. Si se inicia el tratamiento, se debe vigilar en los pacientes la ocurrencia de reacciones adversas y reducir la dosis de acuerdo a lo establecido en la sección POSOLOGÍA - MODO DE ADMINISTRACIÓN.

Empleo en insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada previa (Clase A y B de Child-Pugh, respectivamente). En pacientes con insuficiencia hepática grave no se recomienda el empleo de apalutamida ya que no se dispone de datos en esta población de pacientes y la eliminación de la medicación se realiza principalmente por vía hepática.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes son fatiga (26 %), erupción (26 % de todos los grados y 6 % de grado 3 o 4), hipertensión (22 %), sofocos (18 %), artralgia (17 %), diarrea (16 %), caídas (13 %) y pérdida de peso (13 %). Otras reacciones adversas importantes incluyen fracturas (11 %) e hipotiroidismo (8 %).

A continuación se enumeran las reacciones adversas aparecidas durante el tratamiento con apalutamida, agrupadas según el sistema de clasificación de órganos y por frecuencia. Las frecuencias se definen de la siguiente forma: frecuentes (mayor del 10%); ocasionales (1% al 10%); raras (menor del 1%); frecuencia no conocida (no puee estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Trastornos endocrinos

Ocasionales: hipotiroidismo (incluye hipotiroidismo, hormona estimulante del tiroides en sangre elevada, tiroxina disminuida, tiroditis autoinmune, tiroxina libre disminuida, triyodotironina disminuida).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: apetito disminuido. **Ocasionales:** hipercolesterolemia, hipertiglicidemia.

Trastornos del sistema nervioso

Ocasionales: eventos cerebrovasculares isquémicos, disgeusia. **Raras:** convulsión (incluye mordedura de lengua).

Trastornos cardíacos

Ocasionales: cardiopatía isquémica (incluye angina de pecho, angina

inestable, infarto de miocardio, infarto agudo de miocardio, oclusión arterial coronaria, estenosis arterial coronaria, síndrome coronario agudo, arteriosclerosis coronaria, prueba de esfuerzo cardíaco anormal, aumento de troponina, isquemia miocárdica). **Frecuencia no conocida:** prolongación del intervalo QT.

Trastornos vasculares

Frecuentes: sofocos, hipertensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Frecuencia no conocida: neumopatía intersticial (reacción adversa poscomercialización).

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: diarrea.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: erupción. **Ocasionales:** prurito. **Frecuencia no conocida:** necrólisis epidérmica tóxica (reacción adversa poscomercialización).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: fractura (incluye fractura de costilla, fractura de vértebra lumbar, fractura por compresión vertebral, fractura vertebral, fractura de pie, fractura de cadera, fractura de húmero, fractura de vértebra torácica, fractura de miembro superior, fractura de sacro, fractura de mano, fractura de pubis, fractura de acetábulo, fractura de tobillo, fractura por compresión, fractura del cartílago costal, fractura de los huesos de la cara, fractura de miembro inferior, fractura osteoporótica, fractura de muñeca, fractura por avulsión, fractura de peroné, fractura de coxis, fractura de pelvis, fractura de radio, fractura de esternón, fractura por estrés, fractura por traumatismo, fractura de vértebra cervical, fractura del cuello del fémur, fractura de tibia), artralgia. **Ocasionales:** espasmo muscular.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: fatiga.

Exploraciones complementarias

Frecuentes: pérdida de peso.

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Frecuentes: caída.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Erupción cutánea

El tipo de erupción cutánea asociado a apalutamida descrito con mayor frecuencia es macular o maculopapular. La erupción cutánea incluye erupción, erupción maculopapular, erupción generalizada, urticaria, erupción prurítica, erupción maculosa, conjuntivitis, eritema multiforme, erupción papular, exfoliación de la piel, erupción genital, erupción eritematosa, estomatitis, erupción medicamentosa, úlcera bucal, erupción pustulosa, ampolla, pápula, penfigoide, erosión de la piel, dermatitis y erupción vesicular. Se notificaron reacciones adversas de erupción cutánea en el 26 % de los pacientes tratados con apalutamida. Se notificaron casos de erupción cutánea de grado 3 (que se definen como los que afectan > 30 % del área de superficie corporal [ASC]) durante el tratamiento con apalutamida en el 6 % de los pacientes.

La mediana de días hasta la aparición de la erupción cutánea fue de 83 días. La erupción se resolvió en el 78 % de los pacientes, con una mediana de 78 días hasta la resolución. Los medicamentos utilizados incluyeron corticoides tópicos, antihistamínicos orales y el 19 % de los pacientes recibió corticoides sistémicos. Entre los pacientes con erupción cutánea, el tratamiento se interrumpió en el 28 % y se redujo la dosis en el 14 % de los pacientes. La erupción cutánea volvió a aparecer en el 59 % de los pacientes a los que se les interrumpió el tratamiento. La erupción cutánea fue causa de interrupción del tratamiento con apalutamida en el 7 % de los pacientes afectados.

Caidas y fracturas

En un estudio clínico, se notificaron fracturas en el 11,7 % de los pacientes tratados con apalutamida y el 6,5 % de los pacientes tratados con placebo. En ambos grupos de tratamiento, la mitad de los pacientes sufrió una caída en los 7 días previos al acontecimiento de fractura. Se notificaron caídas en el 15,6 % de los pacientes tratados con apalutamida frente al 9,0 % de los pacientes tratados con placebo.

Cardiopatía isquémica

En un estudio aleatorizado de pacientes con CPRcNm, se produjo cardiopatía isquémica en el 4 % de los pacientes tratados con apalutamida y en el 3 % de los tratados con placebo. En un estudio aleatorizado en pacientes con CPHSm, se produjo cardiopatía isquémica en el 4 % de los pacientes tratados con apalutamida y en el 2 % de los tratados con placebo. En estos estudios, 6 pacientes (0,5 %) tratados con apalutamida y 2 pacientes (0,2 %) tratados con placebo fallecieron por una cardiopatía isquémica.

Eventos cerebrovasculares isquémicos

En un estudio aleatorizado de pacientes con CPRcNm, se manifestaron

eventos cerebrovasculares en el 4,7 % de los pacientes tratados con apalutamida y en el 0,8 % de los pacientes tratados con placebo. En un estudio aleatorizado en pacientes con CPHSm, los eventos cerebrovasculares se observaron en el 1,9 % de los pacientes tratados con apalutamida y en el 2,1 % de los pacientes tratados con placebo. En ambos estudios, fallecieron 3 pacientes (0,2 %) tratados con apalutamida y 2 pacientes (0,2 %) tratados con placebo a causa de un evento cerebrovascular.

Hipotiroidismo

Se notificó hipotiroidismo en el 8 % de los pacientes tratados con apalutamida y el 2 % de los pacientes tratados con placebo, en base a los análisis de hormona estimulante del tiroides (TSH, por sus siglas en inglés) cada 4 meses. No se produjeron acontecimientos adversos de grado 3 o 4. Se observó hipotiroidismo en el 30 % de los pacientes que ya estaban recibiendo tratamiento restitutivo de la hormona tiroidea en el grupo de apalutamida y en el 3 % de los pacientes del grupo de placebo. En los pacientes sin tratamiento restitutivo de la hormona tiroidea, se observó hipotiroidismo en el 7 % de los pacientes tratados con apalutamida y en el 2 % de los pacientes tratados con placebo.

Cuando esté clínicamente indicado, se debe iniciar o ajustar la dosis del tratamiento restitutivo de la hormona tiroidea.

Notificación de Sospecha de Reacciones Adversas

Es importante notificar la sospecha de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/eventosadversos> y/o al Departamento de Farmacovigilancia de Gador S.A. vía e-mail a farmacovigilancia@gador.com o telefónicamente al 0800-220-2273.

Siguiendo pautas internacionales, el producto EXOME® se encuentra adherido a un Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobado por la ANMAT. PGR: Conjunto de actividades e intervenciones en Farmacovigilancia diseñadas para identificar, caracterizar, prevenir o minimizar riesgos relacionados a productos medicinales, y la evaluación de la efectividad de esas intervenciones.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se conoce ningún antídoto específico para la sobredosis con apalutamida. En caso de sobredosis, se debe interrumpir la administración de EXOME® y se deben adoptar las medidas de soporte generales hasta que la toxicidad clínica se reduzca o se resuelva. Todavía no se han observado reacciones adversas en caso de sobredosis, se espera que dichas reacciones sean similares a las reacciones adversas incluidas en la sección correspondiente.

"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 ALEJANDRO POSADAS:

(011) 4654-6648/4658-7777

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones".

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original a temperatura ambiente hasta 30°C.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 120 comprimidos recubiertos.

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica"

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad.

Información para el paciente

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de EXOME® contiene:

| | |
|---|----------|
| Apalutamida..... | 60 mg |
| Excipientes: | |
| Hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato..... | 180 mg |
| Dióxido de silicio coloidal..... | 9,1 mg |
| Croscarmelosa sódica..... | 35 mg |
| Celulosa microcristalina..... | 295,5 mg |
| Celulosa microcristalina silificada..... | 116,9 mg |
| Estearato de Magnesio vegetal..... | 3,5 mg |
| Óxido de hierro amarillo (CI N°77492)..... | 0,247 mg |
| Óxido de hierro negro (CI N°77499)..... | 0,048 mg |
| Talco..... | 2,909 mg |
| Poliétilenglicol..... | 3,970 mg |
| Dióxido de titanio..... | 4,914 mg |
| Alcohol polivinílico..... | 7,862 mg |
| Cera Blanca..... | 0,003 mg |
| Cera Carnauba..... | 0,003 mg |
| Goma laca..... | 0,006 mg |

Lea 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).

Recuerde que su médico le recetó este medicamento sólo a usted. No lo 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.

1) ¿Qué es EXOME® y para qué se utiliza?

EXOME® es un medicamento que contiene el principio activo apalutamida.

Se usa para tratar a hombres adultos con cáncer de próstata que:

- tiene metástasis en otras partes del cuerpo y todavía responde a tratamientos médicos o quirúrgicos que reducen el nivel de testosterona (también llamado cáncer de próstata hormonosensible).
- no tiene metástasis en otras partes del cuerpo y ya no responde al tratamiento médico o quirúrgico que reduce el nivel de testosterona (también llamado cáncer de próstata resistente a la castración).

EXOME® actúa bloqueando la actividad de las hormonas llamadas andrógenos (como la testosterona). Los andrógenos pueden causar el crecimiento del cáncer. Al bloquear el efecto de los andrógenos, apalutamida hace que las células del cáncer de próstata dejen de crecer y dividirse.

2) ¿Qué necesita saber antes de empezar a utilizar EXOME®?

Su médico le examinará y revisará su historia clínica completa. Será sometido a un seguimiento estricto durante el tratamiento.

No tome EXOME® si:

- es alérgico a apalutamida o a alguno de los demás componentes de este medicamento,
- es usted mujer y está embarazada o puede quedarse embarazada (para más información, ver más adelante la sección de Embarazo y anticoncepción).

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

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a utilizar EXOME® si:

- ha sufrido alguna vez crisis epilépticas o convulsiones,
- está tomando algún medicamento para prevenir la formación de coágulos (por ejemplo, warfarina, acenocumarol),
- padece cualquier enfermedad cardíaca o de los vasos sanguíneos, incluidos problemas del ritmo cardíaco (arritmia).

Se han observado caídas en los pacientes que toman apalutamida. Tome precauciones especiales para reducir el riesgo de caídas. Se han observado fracturas de huesos en los pacientes que toman apalutamida.

Algunas personas han sufrido un bloqueo de las arterias del corazón o del cerebro que incluso podrían causar la muerte durante el tratamiento con apalutamida. Su médico le vigilará para detectar signos y síntomas de problemas cardíacos o cerebrovasculares durante el tratamiento con EXOME®.

Llame a su médico o acuda inmediatamente al centro de urgencias más cercano si siente alguno/s de los siguientes síntomas:

- dolor en el pecho o molestia en reposo o en actividad,
- dificultad para respirar,
- adormecimiento o debilidad en la cara, brazos o piernas,
- dificultad para hablar o para entender,
- problemas visuales en uno o en ambos ojos,
- mareos, pérdida de equilibrio o coordinación o dificultad para caminar.

Si está tomando algún medicamento, consulte a su médico para ver si se asocian a un mayor riesgo de convulsiones, hemorragia o problemas cardíacos o vasculares.

Si algo de lo anterior le aplica a usted (o no está seguro), consulte a su médico antes de tomar EXOME®.

Uso de EXOME® con otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, ya que EXOME® puede afectar al funcionamiento de otros medicamentos. También, otros medicamentos pueden afectar al funcionamiento de EXOME®.

Informe a su médico si está tomando medicamentos para:

- reducir el nivel de lípidos en sangre (por ejemplo, gemfibrozilo),
 - tratar infecciones bacterianas (por ejemplo, moxifloxacina, claritromicina),
 - tratar infecciones por hongos (por ejemplo, itraconazol, ketoconazol),
 - tratar la infección por el VIH (por ejemplo, ritonavir, efavirenz, darunavir),
 - tratar la ansiedad (por ejemplo, midazolam, diazepam),
 - tratar la epilepsia (por ejemplo, fenitoína, ácido valproico),
 - tratar la enfermedad por reflujo gastroesofágico (trastornos en los que hay demasiado ácido en el estómago) (por ejemplo, omeprazol),
 - prevenir los coágulos de sangre (por ejemplo, warfarina, clopidogrel, dabigatran etexilato),
 - tratar la alergia al polen y las alergias (por ejemplo, fexofenadina),
 - reducir los niveles de colesterol (por ejemplo, "estatinas" como rosuvastatina, simvastatina),
 - tratar problemas cardíacos o reducir la tensión arterial (por ejemplo, digoxina, felodipino),
 - tratar problemas del ritmo cardíaco (por ejemplo, quinidina, disipiramida, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida),
 - tratar problemas de tiroides (por ejemplo, levotiroxina),
 - tratar la gota (por ejemplo, colchicina),
 - reducir el azúcar en sangre (por ejemplo, repaglinida),
 - tratar el cáncer (por ejemplo, lapatinib, metotrexato),
 - tratar la dependencia a opiáceos o el dolor (por ejemplo, metadona),
 - tratar enfermedades mentales graves (por ejemplo, haloperidol).
- Debe hacer una lista de los nombres de los medicamentos que está tomando y mostrársela a su médico cuando empiece a tomar un medicamento nuevo. Indique a su médico que está tomando EXOME® si su médico quiere comenzar cualquier tratamiento nuevo. Puede ser necesario cambiar la dosis de los medicamentos que está tomando.

Niños y adolescentes

Este medicamento no se debe utilizar en niños ni adolescentes de menos de 18 años de edad.

Si un niño o una persona joven toma EXOME® de forma accidental:

- acuda inmediatamente al hospital
- lleve este prospecto con usted para mostrarlo al médico de urgencias.

Información sobre embarazo y anticoncepción para hombres y mujeres

Información para las mujeres

Las mujeres embarazadas, que puedan quedarse embarazadas o en período de lactancia no deben tomar EXOME®. EXOME® puede dañar al feto.

Información para los hombres: siga estos consejos durante el tratamiento y hasta 3 meses después de dejarlo

- Si mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada: use un preservativo para proteger al feto.
- Si mantiene relaciones sexuales con una mujer que puede quedarse embarazada: use un preservativo y otro método anticonceptivo de eficacia alta.

Use anticonceptivos durante el tratamiento y hasta 3 meses después de dejarlo. Consulte a su médico si tiene alguna pregunta sobre anticoncepción.

EXOME® puede reducir la fertilidad masculina.

Conducción y uso de máquinas

No es probable que este medicamento afecte a su capacidad de conducir o usar cualquier herramienta o máquina. Los efectos secundarios de EXOME® incluyen convulsiones. Si usted tiene riesgo mayor de convulsiones, consulte a su médico.

EXOME® contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cada dosis de 240 mg (4 comprimidos).

3) ¿Cómo utilizar EXOME®?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Cuánto debe tomar

La dosis recomendada de EXOME® es de 240 mg (cuatro comprimidos de 60 mg) una vez al día. Su médico puede reducir esta dosis de ser necesario.

Cómo tomar EXOME®

- Tome este medicamento por vía oral.
- Puede tomar EXOME® con alimento o entre las comidas.
- Trague los comprimidos enteros.

Si usted tiene dificultad para tragar los comprimidos enteros, la dosis recomendada de comprimidos de EXOME® se puede mezclar con compota de manzana.

1. Mezcle los comprimidos enteros de EXOME® en 4 onzas (120 mililitros) de compota de manzana revolviendo. No aplaste los comprimidos.
2. Espere 15 minutos y revuelva la mezcla.
3. Espere otros 15 minutos y revuelva la mezcla hasta que los comprimidos se dispersen (se mezclen correctamente, sin dejar ningún trozo).
4. Utilizando una cuchara, trague la mezcla enseguida.
5. Enjuague el recipiente con 2 onzas (60 mililitros) de agua y beba el contenido de inmediato. Repita el enjuague con 2 onzas (60 mililitros) de agua una segunda vez para asegurarse de que ha ingerido la dosis completa.

Consuma la mezcla en el lapso de una hora desde la preparación. No guarde EXOME® mezclado con compota de manzana.

Su médico puede recetarle otros medicamentos mientras usted está tomando EXOME®.

Si olvidó tomar EXOME®

- Si olvidó tomar EXOME®, tome la dosis habitual en cuanto se dé cuenta.
- Si olvidó tomar EXOME® durante todo el día, tome la dosis habitual al día siguiente.
- Si olvidó tomar EXOME® durante más de un día, consulte de inmediato a su médico.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con EXOME®

No deje de tomar EXOME® sin consultar primero con su médico.

Si toma más EXOME® del que debe

Si toma más del que debe, deje de tomar EXOME® y póngase en contacto con su médico. Puede tener un mayor riesgo de sufrir efectos secundarios.

"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 ALEJANDRO POSADAS:

(011) 4654-6648/4658-7777

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones".

4) ¿Cuáles son los efectos adversos de EXOME®?

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

Deje de tomar EXOME® y busque atención médica de inmediato si nota alguno de los siguientes síntomas:

- parches rojizos no elevados en forma de diana o circulares en el tronco, a menudo con ampollas centrales, descamación de la piel, úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos. Estas erupciones cutáneas graves pueden ir precedidas de fiebre y síntomas similares a los de la gripe (necrólisis epidérmica tóxica).
- dolor en el pecho o molestia en reposo o en actividad,
- dificultad para respirar,
- adormecimiento o debilidad en la cara, brazos o piernas,
- dificultad para hablar o para entender,
- problemas visuales en uno o en ambos ojos,
- mareos, pérdida de equilibrio o coordinación o dificultad para caminar.

Efectos adversos graves

Informe de inmediato a su médico si observa alguno de los siguientes efectos adversos graves, su médico puede suspender el tratamiento:

- crisis epiléptica o convulsión: son raros (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas). Su médico suspenderá el tratamiento con EXOME® si usted sufre una convulsión durante el tratamiento.
- caídas o fracturas (huesos rotos): son frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas). Su médico puede hacerle un seguimiento más estrecho si usted tiene riesgo de fracturas.
- enfermedad cardíaca: es ocasional (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas). Su médico le vigilará para detectar signos y síntomas de problemas cardíacos durante el tratamiento. Llame a su médico o acuda inmediatamente al centro de urgencias más cercano si tiene dolor en el pecho o molestias en reposo o con actividad o falta de aliento durante su tratamiento con EXOME®.
- Enfermedad cerebrovascular: es ocasional (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas). Llame a su médico o acuda inmediatamente al centro de urgencias más cercano si tiene adormecimiento o debilidad en la cara, brazos o piernas, dificultad para hablar o para entender, problemas visuales en uno o en ambos ojos, mareos, pérdida de equilibrio o coordinación o dificultad para caminar.

Informe de inmediato a su médico si observa alguno de los efectos adversos graves mencionados anteriormente.

Otros efectos secundarios incluyen

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

- sentirse muy cansado
- dolor articular
- erupción cutánea
- disminución del apetito
- presión arterial alta
- sofocos
- diarrea
- fracturas de huesos
- caídas
- pérdida de peso.

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

- espasmos musculares
- sensación de picazón
- alteración del sentido del gusto
- análisis de sangre que muestran nivel alto de colesterol en sangre
- análisis de sangre que muestran nivel alto de un tipo grasa que se conoce como "triglicéridos" en sangre
- enfermedad cardíaca
- enfermedad cerebrovascular
- tiroides poco activa que puede hacerle sentirse más cansado y que le cueste arrancar por las mañanas, y en los análisis de sangre también se puede detectar una tiroides poco activa.

No conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- resultado anormal de la actividad del corazón en un ECG (electrocardiograma)
- erupción cutánea potencialmente mortal con ampollas y descamación en gran parte del cuerpo (necrólisis epidérmica tóxica)
- problemas pulmonares (neumopatía intersticial).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto no deseado, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarse al Departamento de Farmacovigilancia Gador S.A, a farmacovigilancia@gador.com o al 0800-220-2273(CARE).

"Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificancanospacientes>, o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234"

Mediante la comunicación de efectos no deseados usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5) ¿Cómo debo conservar EXOME®?

Conservar en su envase original a temperatura ambiente hasta 30°C.

Presentación

Envases conteniendo 120 comprimidos recubiertos.

Este folleto resume la información más importante de EXOME®, para mayor información y ante cualquier duda CONSULTE CON SU MÉDICO.

No utilice este medicamento si el envase está dañado. Ud. puede tomar EXOME® hasta el último día del mes indicado en el envase. No tome EXOME® luego de la fecha de vencimiento.

"Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificancanospacientes>, o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234".

Seguindo pautas internacionales, EXOME® se encuentran adherido al Plan de Gestión de Riesgos (PGR).

PGR: es un programa estratégico de seguridad para minimizar los riesgos potenciales conocidos de un producto, preservando sus beneficios terapéuticos.

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica"

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Para mayor información sobre nuestros productos

Visitá nuestro sitio: www.gador.com/productos

O envíanos tu consulta a: info@gador.com

Gador S.A. Darwin 429, C1414CUI, C.A.B.A., Tel.: 4858-9000

Elaborado en Ruta 8, Km 60, Calle 10, Parque Industrial Pilar, Bs. As.

D.T.: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Licenciado en Ciencias Farmacéuticas.

E.M.A.M.S. Certificado N° 59.532

Fecha de última revisión: 09/2021

G00234200-00

