

RESUMEN DE INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Esta información destacada no incluye la información necesaria para utilizar ZYTIGA en forma segura y efectiva. Consulte la información completa de prescripción de ZYTIGA.

ZYTIGA® (acetato de abiraterona) comprimidos, para uso oral
Aprobación inicial de los EE. UU.: 2011

-----CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES-----

Advertencias y precauciones (5.6) 10/2020

-----INDICACIONES Y USO-----

ZYTIGA es un inhibidor de la enzima CYP17 indicado en combinación con prednisona para el tratamiento de pacientes con

- cáncer de próstata resistente a la castración metastásico (CRPC). (1)
- cáncer de próstata metastásico sensible a la castración de alto riesgo (CSPC). (1)

-----POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN-----

Cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico:

- ZYTIGA 1,000 mg por vía oral una vez al día con prednisona 5 mg por vía oral dos veces al día. (2.1)

Cáncer de próstata metastásico sensible a la castración:

- ZYTIGA 1,000 mg por vía oral una vez al día con prednisona 5 mg por vía oral una vez al día. (2.2)

Los pacientes que reciben ZYTIGA también deben recibir un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) al mismo tiempo o deben haberse sometido a una orquiectomía bilateral. ZYTIGA debe tomarse con el estómago vacío con agua al menos 1 hora antes o 2 horas después de una comida. No triture ni mastique los comprimidos. (2.3)

Modificación de la dosis:

- Para pacientes con insuficiencia hepática moderada inicial (clase B Child-Pugh), reduzca la dosis inicial de ZYTIGA a 250 mg una vez al día. (2.4)
- Para los pacientes que desarrollan hepatotoxicidad durante el tratamiento, continúe el tratamiento con ZYTIGA hasta la recuperación. Puede iniciarse la repetición del tratamiento con una dosis reducida. ZYTIGA debe suspenderse si los pacientes desarrollan hepatotoxicidad grave. (2.4)

-----FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES-----

- Comprimido recubierto de 500 mg (3)
- Comprimido no recubierto de 250 mg (3)

-----CONTRAINDICACIONES-----

Ninguna (4)

-----ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES-----

- Exceso de mineralocorticoides: vigile de cerca a los pacientes con enfermedades cardiovasculares. Controle la hipertensión y corrija la hipocalcemia antes del tratamiento. Monitoree la presión arterial, potasio en suero y síntomas de retención de líquidos al menos una vez al mes. (5.1)

ZYTIGA® (acetato de abiraterona) comprimidos

- Insuficiencia corticosuprarrenal: monitoree la aparición de signos y síntomas de insuficiencia corticosuprarrenal. Es posible que se indique un aumento de la dosis de corticosteroides antes, durante y después de situaciones estresantes. (5.2)
- Hepatotoxicidad: puede ser grave y mortal. Monitoree la función hepática y modifique, interrumpa o suspenda la administración de la dosis de ZYTIGA como se recomienda. (5.3)
- Aumento de fracturas y mortalidad en combinación con dicloruro de radio Ra 223: no se recomienda el uso de ZYTIGA más prednisona/prednisolona en combinación con dicloruro de radio Ra 223. (5.4)
- Toxicidad embrionaria-fetal: ZYTIGA puede causar daño al feto. Indique a los hombres que tengan una pareja femenina con capacidad de reproducción que usen métodos anticonceptivos efectivos. (5.5, 8.1, 8.3)
- Hipoglucemia: se han informado casos de hipoglucemia grave en pacientes con diabetes preexistente que toman medicamentos que contienen tiazolidinedionas (incluida pioglitazona) o repaglinida. Controle el nivel de glucosa en la sangre en pacientes con diabetes y evalúe si es necesario modificar la dosis del agente antidiabético. (5.6)

-----REACCIONES ADVERSAS-----

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) son fatiga, artralgia, hipertensión, náuseas, edema, hipopotasemia, sofocos, diarrea, vómitos, infección de las vías respiratorias superiores, tos y dolor de cabeza. (6.1)

Las anomalías de laboratorio más comunes ($>20\%$) son anemia, aumento de la fosfatasa alcalina, hipertrigliceridemia, linfopenia, hipercolesterolemia, hiperglucemia e hipocalcemia. (6.1)

Para informar REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS, comuníquese con Janssen Biotech, Inc. llamando al 1-800-526-7736 (1-800-JANSSEN) o con la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU., FDA, al 1-800-FDA-1088 o visite el sitio web www.fda.gov/medwatch.

-----INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS-----

- Inductores de CYP3A4: evite el uso de inductores fuertes de CYP3A4 concomitantes durante el tratamiento con ZYTIGA. Si debe coadministrarse un inductor fuerte de CYP3A4, aumente la frecuencia de administración de la dosis de ZYTIGA. (2.5, 7.1)
- Sustratos de CYP2D6: evite la coadministración de ZYTIGA con sustratos de CYP2D6 que tengan un índice terapéutico estrecho. Si no es posible usar un tratamiento alternativo, sea cauteloso y considere una reducción de la dosis del sustrato de CYP2D6 concomitante. (7.2)

-----USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS-----

- No use ZYTIGA en pacientes con insuficiencia hepática grave inicial (clase C Child-Pugh). (8.6)

Consulte la sección 17 la INFORMACIÓN DE ASESORÍA PARA EL PACIENTE y el prospecto para el paciente aprobado por la FDA.

Revisado: 10/2020

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Dosis recomendada para CRPC metastásico
- 2.2 Dosis recomendada para CRPC de alto riesgo metastásico
- 2.3 Instrucciones importantes de administración
- 2.4 Pautas de modificación de la dosis ante insuficiencia hepática y hepatotoxicidad
- 2.5 Pautas de modificación de la dosis para inductores fuertes de CYP3A4

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Hipocalcemia, retención de líquidos y reacciones adversas cardiovasculares debido a exceso de mineralocorticoides
- 5.2 Insuficiencia corticosuprarrenal
- 5.3 Hepatotoxicidad
- 5.4 Aumento de fracturas y mortalidad en combinación con dicloruro de radio Ra 223
- 5.5 Toxicidad embrionaria-fetal
- 5.6 Hipoglucemia

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Experiencia posterior a la comercialización

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Medicamentos que inhiben o inducen las enzimas CYP3A4
- 7.2 Efectos de la abiraterona en las enzimas metabolizadoras del medicamento

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.3 Hombres y mujeres con capacidad de reproducción
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Pacientes con insuficiencia hepática
- 8.7 Pacientes con insuficiencia renal

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y alteración de la fertilidad
- 13.2 Toxicología y/o farmacología animal

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

*Las secciones o subsecciones omitidas de la información completa de prescripción no se enumeran.

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN**1 INDICACIONES Y USO**

ZYTIGA está indicado en combinación con prednisona para el tratamiento de pacientes con

- Cáncer de próstata resistente a la castración metastásico (CRPC)
- Cáncer de próstata metastásico sensible a la castración de alto riesgo (CSPC)

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**2.1 Dosis recomendada para CRPC metastásico**

La dosis recomendada de ZYTIGA es 1,000 mg (dos comprimidos 500 mg o cuatro comprimidos de 250 mg) administrados por vía oral una vez al día con prednisona 5 mg administrada por vía oral dos veces al día.

2.2 Dosis recomendada para CRPC de alto riesgo metastásico

La dosis recomendada de ZYTIGA es 1,000 mg (dos comprimidos 500 mg o cuatro comprimidos de 250 mg) administrados por vía oral una vez al día con prednisona 5 mg administrada por vía oral una vez al día.

2.3 Instrucciones importantes de administración

Los pacientes que reciben ZYTIGA también deben recibir un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) al mismo tiempo o deben haberse sometido a una orquiectomía bilateral. ZYTIGA debe tomarse con el estómago vacío, al menos una hora antes o al menos dos horas después de una comida [consulte *Farmacología clínica* (12.3)]. Los comprimidos deben tragarse enteros con agua. No triture ni mastique los comprimidos.

2.4 Pautas de modificación de la dosis ante insuficiencia hepática y hepatotoxicidad**Insuficiencia hepática**

En los pacientes con insuficiencia hepática moderada inicial (clase B Child-Pugh), reduzca la dosis recomendada de ZYTIGA a 250 mg una vez al día. En los pacientes con insuficiencia hepática moderada se debe monitorear ALT, AST y bilirrubina antes del inicio del tratamiento, todas las semanas durante el primer mes, cada dos semanas durante los siguientes dos meses de tratamiento y mensualmente de allí en más. Si se producen elevaciones en ALT y/o AST superiores a 5 veces el límite superior de lo normal (LSN) o la bilirrubina total es superior a 3 veces el LSN en pacientes con insuficiencia hepática moderada inicial, se debe suspender el tratamiento con ZYTIGA y no se debe volver a tratar a los pacientes con este medicamento [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.6) y *Farmacología clínica* (12.3)].

No use ZYTIGA en pacientes con insuficiencia hepática grave inicial (clase C Child-Pugh).

Hepatotoxicidad

Para los pacientes que desarrollan hepatotoxicidad durante el tratamiento con ZYTIGA (ALT y/o AST superior a 5 veces el LSN o bilirrubina total superior a 3 veces el LSN), se debe interrumpir el tratamiento con ZYTIGA [consulte *Advertencias y precauciones* (5.3)]. El tratamiento puede reiniciarse con una dosis reducida de 750 mg una vez al día después del regreso de las pruebas de función hepática a los valores iniciales del paciente o a AST y ALT inferior o igual a 2.5 veces el LSN y bilirrubina total inferior o igual a 1.5 veces el LSN. Para los pacientes que retoman el tratamiento, se deben monitorear las transaminasas séricas y la bilirrubina como mínimo cada dos semanas durante tres meses y mensualmente de allí en más.

Si la hepatotoxicidad vuelve a aparecer a la dosis de 750 mg una vez al día, puede iniciarse nuevamente el tratamiento a una dosis reducida de 500 mg una vez al día después del regreso de las pruebas de función hepática a los valores iniciales del paciente o a niveles de AST y ALT inferiores o iguales a 2.5 veces el LSN y una bilirrubina total inferior o igual a 1.5 veces el LSN.

Si la hepatotoxicidad vuelve a aparecer a la dosis reducida de 500 mg una vez al día, se debe suspender el tratamiento con ZYTIGA.

Suspenda permanentemente ZYTIGA en los pacientes que han desarrollado una elevación concurrente en los niveles de ALT superior a 3 veces el LSN o de bilirrubina total superior a 2 veces el LSN en ausencia de obstrucción biliar u otras causas responsables de la elevación concurrente [consulte *Advertencias y precauciones* (5.3)].

2.5 Pautas de modificación de la dosis para inductores fuertes de CYP3A4

Evite el uso de inductores fuertes de CYP3A4 concomitantes (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, rifampina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital) durante el tratamiento con ZYTIGA.

Si debe coadministrarse un inductor fuerte de CYP3A4, se debe aumentar la frecuencia de la dosis de ZYTIGA a dos veces al día solamente durante el período de coadministración (por ejemplo, de 1,000 mg una vez al día a 1,000 mg dos veces al día). Se debe reducir nuevamente la dosis a la frecuencia y valor anteriores si se suspende el inductor fuerte de CYP3A4 concomitante [consulte *Interacciones farmacológicas* (7.1) y *Farmacología clínica* (12.3)].

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Comprimidos (500 mg): comprimidos recubiertos de color púrpura, con forma ovalada, con "AA" en una cara y "500" en el otro lado.

Comprimidos (250 mg): comprimidos ovalados, de color blanco a blancuzco, grabados con la leyenda "AA250" en un lado.

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**5.1 Hipocalcemia, retención de líquidos y reacciones adversas cardiovasculares debido a exceso de mineralocorticoides**

ZYTIGA puede causar hipertensión, hipocalcemia y retención de líquidos como consecuencia de un aumento en los niveles de mineralocorticoides que resultan de la inhibición de la CYP17 [consulte *Farmacología clínica* (12.1)]. Monitoree a los pacientes en busca de signos de hipertensión, hipocalcemia y retención de líquidos al menos una vez al mes. Controle la hipertensión y corrija la hipocalcemia antes y durante el tratamiento con ZYTIGA.

En los datos combinados de 4 ensayos controlados con placebo que utilizaron prednisona 5 mg dos veces al día en combinación con 1,000 mg de acetato de abiraterona al día, se detectó hipopotasemia de grados 3–4 en el 4 % de pacientes en el brazo de ZYTIGA y 2 % de los pacientes del grupo de placebo. Se observó hipertensión de grados 3–4 en el 2 % de pacientes en cada brazo y retención de líquidos de grados 3–4 en el 1 % de pacientes en cada brazo.

En LATITUDE (un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo), que utilizó prednisona 5 mg al día en combinación con 1,000 mg de acetato de abiraterona al día, se detectó hipopotasemia de grados 3–4 en el 10 % de los pacientes del grupo de ZYTIGA y en el 1 % de los pacientes del grupo de placebo, se observó hipertensión de grados 3–4 en el 20 % de los pacientes del grupo de ZYTIGA y en el 10 % de los pacientes del grupo de placebo. Se produjo retención de líquidos de grados 3–4 en el 1 % de pacientes en cada grupo [consulte *Reacciones adversas* (6)].

Controle de cerca a los pacientes cuyas afecciones médicas subyacentes podrían verse comprometidas por aumentos en la presión arterial, hipocalcemia o retención de líquidos, como por ejemplo aquellos con insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio reciente, enfermedad cardiovascular o arritmia ventricular. En la experiencia posterior a la comercialización, se ha observado prolongación del intervalo QT y Torsades de Pointes en pacientes que desarrollan hipopotasemia mientras toman ZYTIGA.

No se ha establecido la seguridad de ZYTIGA en pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo <50 % o insuficiencia cardíaca clase III o IV según la New York Heart Association (NYHA) (en COU-AA-301) o insuficiencia cardíaca clase II a IV según la NYHA (en COU-AA-302 y LATITUDE) debido a que estos pacientes fueron excluidos de estos ensayos clínicos aleatorizados [consulte *Estudios clínicos* (14)].

5.2 Insuficiencia corticosuprarrenal

Hubo insuficiencia suprarrenal en el 0.3 % de los 2,230 pacientes que tomaron ZYTIGA y en el 0.1 % de los 1,763 pacientes que tomaron placebo en los datos combinados de los cinco estudios clínicos aleatorizados, controlados por placebo. Se informó sobre insuficiencia corticosuprarrenal en pacientes que recibían ZYTIGA en combinación con prednisona, después de la interrupción de los esteroides diarios y/o con infección o estrés concurrente.

Controle de cerca a los pacientes en busca de síntomas y signos de insuficiencia corticosuprarrenal, particularmente si se retira a los pacientes del tratamiento con prednisona, se reducen las dosis de prednisona o los pacientes experimentan estrés inusual. Los signos y síntomas de insuficiencia corticosuprarrenal pueden estar enmascarados por reacciones adversas asociadas con el exceso de mineralocorticoides observado en pacientes tratados con ZYTIGA. Si está clínicamente indicado, realice las pruebas apropiadas para confirmar el diagnóstico de insuficiencia corticosuprarrenal. Es posible que se indique un aumento de la dosis de corticosteroides antes, durante y después de situaciones estresantes [consulte *Advertencias y precauciones* (5.1)].

5.3 Hepatotoxicidad

En la experiencia posterior a la comercialización, se observó toxicidad hepática grave asociada a ZYTIGA, lo que incluye hepatitis fulminante, insuficiencia hepática aguda y muerte [consulte *Reacciones adversas* (6.2)].

En los datos combinados de los 5 ensayos clínicos aleatorizados, se informó sobre aumentos de ALT o AST de grado 3 o 4 (al menos 5 veces el LSN) en 6 % de los 2,230 pacientes que recibieron ZYTIGA, típicamente durante los primeros 3 meses después de iniciado el tratamiento. Los pacientes cuyos niveles de ALT o AST iniciales eran elevados fueron más propensos a experimentar elevaciones en las pruebas hepáticas que aquellos que comenzaron con valores normales. La suspensión del tratamiento debido a aumentos en ALT y AST o función hepática anormal se produjo en 1.1 % de los 2,230 pacientes que tomaban ZYTIGA. En estos ensayos clínicos, no se refirieron muertes claramente relacionadas con ZYTIGA debido a eventos de hepatotoxicidad.

Mida los niveles de transaminasas séricas (ALT y AST) y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con ZYTIGA, cada dos semanas durante los primeros tres meses de tratamiento y mensualmente de allí en más. En los pacientes con insuficiencia hepática moderada inicial que reciben una dosis reducida de ZYTIGA de 250 mg se debe medir ALT, AST y bilirrubina antes del inicio del tratamiento, todas las semanas durante el primer mes, cada dos semanas durante los siguientes dos meses de tratamiento y mensualmente de allí en más. Mida prontamente la bilirrubina total en suero, AST y ALT si se presentan síntomas o signos que sugieren el desarrollo de hepatotoxicidad. Las elevaciones de AST, ALT o bilirrubina en comparación con los valores iniciales del paciente deben impulsar un monitoreo más frecuente. Si en cualquier momento los niveles de

AST o ALT se elevan por encima de cinco veces el LSN, o el nivel de bilirrubina se eleva por encima de tres veces el LSN, se debe interrumpir el tratamiento con ZYTIGA y monitorear de cerca la función hepática.

El retratamiento con ZYTIGA con un nivel de dosis reducida puede implementarse únicamente después del regreso de las pruebas de función hepática a los valores iniciales del paciente o de AST y ALT a valores inferiores o iguales a 2.5 veces el LSN y de la bilirrubina total a un nivel inferior o igual a 1.5 veces el LSN [consulte Posología y forma de administración (2.4)].

Suspenda permanentemente ZYTIGA en los pacientes que han desarrollado una elevación concurrente en los niveles de ALT superior a 3 veces el LSN o de bilirrubina total superior a 2 veces el LSN en ausencia de obstrucción biliar u otras causas responsables de la elevación concurrente [consulte Posología y forma de administración (2.4)].

Se desconoce la seguridad de la repetición del tratamiento con ZYTIGA en pacientes que desarrollan AST o ALT superior o igual a 20 veces el LSN y/o bilirrubina superior o igual a 10 veces el LSN.

5.4 Aumento de fracturas y mortalidad en combinación con dicloruro de radio Ra 223

No se recomienda usar ZYTIGA más prednisona/prednisolona en combinación con dicloruro de radio Ra 223 fuera de los ensayos clínicos.

La eficacia clínica y la seguridad del inicio concomitante de ZYTIGA más prednisona/prednisolona y dicloruro de radio Ra 223 se evaluó en un estudio multicéntrico aleatorizado, controlado con placebo (ensayo ERA-223) en 806 pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración asintomático o levemente sintomático con metástasis óseas. El estudio se desenmascaró de manera temprana según una recomendación del Comité de Monitoreo de Datos Independiente.

En el análisis primario, el aumento de la incidencia de fracturas (28.6 % frente a 11.4 %) y muertes (38.5 % frente a 35.5 %) se ha observado en pacientes que recibieron ZYTIGA más prednisona/prednisolona en combinación con dicloruro de radio Ra 223 en comparación con pacientes que recibieron placebo en combinación con ZYTIGA más prednisona/prednisolona.

5.5 Toxicidad embrionaria-fetal

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ZYTIGA en mujeres. Teniendo en cuenta los estudios reproductivos en animales y su mecanismo de acción, ZYTIGA puede causar daños en el feto y pérdida del embarazo si se suministra a una mujer embarazada. En estudios de reproducción en animales, la administración oral de acetato de abiraterona a ratas preñadas durante la organogénesis causó efectos adversos en el desarrollo con exposiciones maternas aproximadamente ≥0.03 veces la exposición humana (AUC) a la dosis recomendada. Indique a los hombres que tengan una pareja femenina con capacidad de reproducción que usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con ZYTIGA y durante las 3 semanas posteriores a la última dosis de ZYTIGA [consulte Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3)]. ZYTIGA no debe ser manipulado por mujeres que estén o puedan quedar embarazadas [consulte Presentación, almacenamiento y manipulación (16)].

5.6 Hipoglucemia

Se han informado casos de hipoglucemia grave cuando se administró ZYTIGA a pacientes con diabetes preexistente que reciben medicamentos que contienen tiazolidinedionas (incluida pioglitazona) o repaglinida [consulte Interacciones farmacológicas (7.2)]. Controle la glucosa en sangre en pacientes con diabetes durante y después de la interrupción del tratamiento con ZYTIGA. Evalúe si es necesario ajustar la dosis del medicamento antidiabético para minimizar el riesgo de hipoglucemia.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones se analizan más detalladamente en otras secciones del etiquetado:

- Hipocalcemia, retención de líquidos y reacciones adversas cardiovasculares debido a exceso de mineralocorticoides [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].
- Insuficiencia corticossuprarrenal [consulte Advertencias y precauciones (5.2)].
- Hepatotoxicidad [consulte Advertencias y precauciones (5.3)].
- Aumento de fracturas y mortalidad en combinación con dicloruro de radio Ra 223 [consulte Advertencias y precauciones (5.4)].

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Como los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, los índices de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con los índices en los ensayos clínicos de otro medicamento, y podrían no reflejar los índices observados en la práctica clínica.

Dos ensayos clínicos multicéntricos, aleatorizados, controlados con placebo (COU-AA-301 y COU-AA-302) incluyeron pacientes que tenían CRPC metastásico a los que se les administró ZYTIGA por vía oral a una dosis de 1,000 mg al día en combinación con 5 mg de prednisona dos veces al día en los grupos de tratamiento activo. A los pacientes en el grupo de control se les administró placebo más prednisona 5 mg dos veces al día. Un tercer ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo (LATITUDE) incluyó pacientes que tenían CSPC metastásico de alto riesgo a los que se les administró ZYTIGA a una dosis de 1,000 mg al día en combinación con 5 mg de prednisona una vez al día. Se administraron placebos a los pacientes del grupo de control.

Además, se realizaron otros dos ensayos aleatorizados controlados con placebo en pacientes con CRPC metastásico. Los datos de seguridad agrupados de 2,230 pacientes en los 5 ensayos controlados aleatorios constituyen la base de los datos presentados en las Advertencias y precauciones, las reacciones adversas de grado 1-4 y las anomalías de laboratorio de grado 1-4. En todos los ensayos, se requirió un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) u orquiectomía previa en ambos grupos.

En los datos agrupados, la duración media del tratamiento fue de 11 meses (0.1, 43) para los pacientes tratados con ZYTIGA y de 7.2 meses (0.1, 43) para los pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas más comunes (≥10 %) que ocurrieron con más frecuencia (>2 %) en el grupo de ZYTIGA fueron fatiga, artralgia, hipertensión, náuseas, edema, hipopotasemia, sofocos, diarrea, vómitos, infección de las vías respiratorias superiores, tos y dolor de cabeza. Las anomalías de laboratorio más comunes (>20 %) que ocurrieron con más frecuencia (≥2 %) en el grupo de ZYTIGA fueron anemia, aumento de la fosfatasa alcalina, hipertrigliceridemia, linfopenia, hipercolesterolemia, hiperglucemia e hipocalcemia. Se informaron eventos adversos de grados 3-4 para el 53 % de los pacientes en el grupo de ZYTIGA y el 46 % de los pacientes en el grupo de placebo. Se notificó la interrupción del tratamiento en el 14 % de los pacientes del grupo de ZYTIGA y en el 13 % de los pacientes del grupo de placebo. Los eventos adversos comunes (≥1 %) lo que resultó en la interrupción de ZYTIGA y prednisona fueron hepatotoxicidad y trastornos cardíacos.

Se informaron muertes asociadas con los eventos adversos surgidos del tratamiento en el 7.5 % de los pacientes en el grupo de ZYTIGA y el 6.6 % de los pacientes en el grupo de placebo. De los pacientes del grupo de ZYTIGA, la causa más común de muerte fue la progresión de la enfermedad (3.3 %). Otras causas notificadas de muerte en >5 pacientes incluyeron neumonía, paro cardiorrespiratorio, muerte (sin información adicional) y deterioro general de la salud física.

COU-AA-301: CRPC metastásico después de quimioterapia

COU-AA-301 inscribió 1195 sujetos con CRPC metastásico que habían recibido anteriormente quimioterapia con docetaxel. Los pacientes no eran elegibles si los niveles de AST y/o ALT eran ≥2.5 veces el LSN en ausencia de metástasis en hígado. Los pacientes con metástasis en hígado fueron excluidos si los niveles de AST y/o ALT eran >5 veces el LSN.

La Tabla 1 muestra las reacciones adversas en el grupo de ZYTIGA en COU-AA-301 que ocurrieron con un aumento absoluto ≥2 % en la frecuencia en comparación con el placebo o fueron eventos de especial interés. La duración mediana del tratamiento con ZYTIGA con prednisona fue de 8 meses.

Tabla 1: Reacciones adversas debido a ZYTIGA en el COU-AA-301

Clase de sistema u órgano	ZYTIGA con prednisona (N=791)		Placebo con prednisona (N=394)	
	Todos los grados ¹	Grado 3-4	Todos los grados	Grado 3-4 %
Reacción adversa	%	%	%	%
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Hinchazón o molestias en las articulaciones ²	30	4.2	23	4.1
Molestias musculares ³	26	3.0	23	2.3
Trastornos generales				
Edema ⁴	27	1.9	18	0.8
Trastornos vasculares				
Sofocos	19	0.3	17	0.3
Hipertensión	8.5	1.3	6.9	0.3
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	18	0.6	14	1.3
Dispepsia	6.1	0	3.3	0
Infecciones e infestaciones				
Infección de las vías urinarias	12	2.1	7.1	0.5
Infección en el tracto respiratorio superior	5.4	0	2.5	0
Trastornos mediastinales, torácicos y respiratorios				
Tos	11	0	7.6	0
Trastornos renales y urinarios				
Frecuencia urinaria	7.2	0.3	5.1	0.3
Nocturia	6.2	0	4.1	0
Lesión, envenenamiento y complicaciones del procedimiento				
Fracturas ⁵	5.9	1.4	2.3	0
Trastornos cardíacos				
Arritmia ⁶	7.2	1.1	4.6	1.0
Dolor o molestias en el pecho ⁷	3.8	0.5	2.8	0
Insuficiencia cardíaca ⁸	2.3	1.9	1.0	0.3

ZYTIGA® (acetato de abiraterona) comprimidos

- ¹ Eventos adversos clasificados de acuerdo con la versión 3.0 de los CTCAE.
- ² Incluye los términos artritis, artralgia, hinchazón de las articulaciones y rigidez de las articulaciones.
- ³ Incluye los términos espasmos musculares, dolor osteomuscular, mialgia, molestias osteomusculares y rigidez osteomuscular.
- ⁴ Incluye los términos edema, edema periférico, edema con fovea y edema generalizado.
- ⁵ Incluye todas las fracturas con excepción de fractura patológica.
- ⁶ Incluye los términos arritmia, taquicardia, fibrilación auricular, taquicardia supraventricular, taquicardia auricular, taquicardia ventricular, aleteo auricular, bradicardia, bloqueo auriculoventricular completo, trastorno de la conducción y bradiarritmia.
- ⁷ Incluye los términos angina de pecho, dolor en el pecho y angina inestable. Los casos de infarto de miocardio o isquemia ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de placebo que en el grupo de ZYTIGA (1.3 % frente a 1.1 %, respectivamente).
- ⁸ Incluye los términos insuficiencia cardiaca, insuficiencia cardiaca congestiva, disfunción ventricular izquierda, choque cardiogénico, cardiomegalia, cardiomiopatía y disminución de la fracción de eyección.

La Tabla 2 muestra las anomalías de laboratorio de interés de COU-AA-301.

Tabla 2: Anormalidades de laboratorio de interés en COU-AA-301

Anormalidades de laboratorio	ZYTIGA con prednisona (N=791)		Placebo con prednisona (N=394)	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Hipertrigliceridemia	63	0.4	53	0
AST alta	31	2.1	36	1.5
Hipocalemia	28	5.3	20	1.0
Hipofosfatemia	24	7.2	16	5.8
ALT alta	11	1.4	10	0.8
Bilirrubina total alta	6.6	0.1	4.6	0

COU-AA-302: CRPC metastásico antes de la quimioterapia

COU-AA-302 inscribió 1,088 sujetos con CRPC metastásico que no habían recibido anteriormente quimioterapia citotóxica. Los pacientes no eran elegibles si los niveles de AST y/o ALT eran ≥ 2.5 veces el LSN y eran excluidos si tenían metástasis en hígado.

La Tabla 3 muestra las reacciones adversas en el grupo de ZYTIGA en COU-AA-302 que ocurrieron en el $\geq 5\%$ de los pacientes con un aumento absoluto $\geq 2\%$ en la frecuencia en comparación con el placebo. La duración mediana del tratamiento con ZYTIGA con prednisona fue de 13.8 meses.

Tabla 3: Reacciones adversas en $\geq 5\%$ de los pacientes en el grupo de ZYTIGA en COU-AA-302

Clase de sistema u órgano	ZYTIGA con prednisona (N=542)		Placebo con prednisona (N=540)	
	Todos los grados ¹ %	Grado 3-4 %	Todos los grados %	Grado 3-4 %
Reacción adversa				
Trastornos generales				
Fatiga	39	2.2	34	1.7
Edema ²	25	0.4	21	1.1
Pirexia	8.7	0.6	5.9	0.2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Hinchazón o molestias en las articulaciones ³	30	2.0	25	2.0
Dolor en la ingle	6.6	0.4	4.1	0.7
Trastornos gastrointestinales				
Estreñimiento	23	0.4	19	0.6
Diarrea	22	0.9	18	0.9
Dispepsia	11	0.0	5.0	0.2
Trastornos vasculares				
Sofocos	22	0.2	18	0.0
Hipertensión	22	3.9	13	3.0
Trastornos mediastinales, torácicos y respiratorios				
Tos	17	0.0	14	0.2
Disnea	12	2.4	9.6	0.9
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	14	0.2	11	0.0

ZYTIGA® (acetato de abiraterona) comprimidos

Tabla 3: Reacciones adversas en $\geq 5\%$ de los pacientes en el grupo de ZYTIGA en COU-AA-302 (continuación)

Clase de sistema u órgano	ZYTIGA con prednisona (N=542)		Placebo con prednisona (N=540)	
	Todos los grados ¹ %	Grado 3-4 %	Todos los grados %	Grado 3-4 %
Reacción adversa				
Lesión, envenenamiento y complicaciones del procedimiento				
Contusión	13	0.0	9.1	0.0
Caídas	5.9	0.0	3.3	0.0
Infecciones e infestaciones				
Infección en el tracto respiratorio superior	13	0.0	8.0	0.0
Nasofaringitis	11	0.0	8.1	0.0
Trastornos renales y urinarios				
Hematuria	10	1.3	5.6	0.6
Trastornos del tejido subcutáneo y de la piel				
Sarpullido	8.1	0.0	3.7	0.0

- ¹ Eventos adversos clasificados de acuerdo con la versión 3.0 de los CTCAE.
- ² Incluye los términos edema periférico, edema con fovea y edema generalizado.
- ³ Incluye los términos artritis, artralgia, hinchazón de las articulaciones y rigidez de las articulaciones

La Tabla 4 muestra las anomalías de laboratorio que ocurrieron en más del 15 % de los pacientes, y con mayor frecuencia (>5 %) en el grupo de ZYTIGA en comparación con placebo en COU-AA-302.

Tabla 4: Anormalidades de laboratorio en >15 % de los pacientes en el grupo de ZYTIGA en COU-AA-302.

Anormalidades de laboratorio	ZYTIGA con prednisona (N=542)		Placebo con prednisona (N=540)	
	Grado 1-4 (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 1-4 (%)	Grado 3-4 (%)
Hematología				
Linfopenia	38	8.7	32	7.4
Composición química				
Hiperglucemia ¹	57	6.5	51	5.2
ALT alta	42	6.1	29	0.7
AST alta	37	3.1	29	1.1
Hipernatremia	33	0.4	25	0.2
Hipocalemia	17	2.8	10	1.7

¹ Basado en extracciones de sangre sin ayunar

LATITUDE: pacientes con CSPC metastásico de alto riesgo

El estudio LATITUDE inscribió 1199 sujetos con CSPC metastásico de alto riesgo que no habían recibido anteriormente quimioterapia citotóxica. Los pacientes no eran elegibles si los niveles de AST y/o ALT eran ≥ 2.5 veces el LSN o si tenían metástasis en hígado. Todos los pacientes recibieron análogos de GnRH o se sometieron a una orquiectomía bilateral previa durante el ensayo. La duración mediana del tratamiento con ZYTIGA y prednisona fue de 24 meses.

La Tabla 5 muestra las reacciones adversas en el grupo de ZYTIGA que ocurrieron en el $\geq 5\%$ de los pacientes con un aumento absoluto $\geq 2\%$ en la frecuencia en comparación con aquellos en el grupo de placebo.

Tabla 5: Reacciones adversas en $\geq 5\%$ de los pacientes en el grupo de ZYTIGA en el estudio LATITUDE¹

Clase de sistema u órgano	ZYTIGA con prednisona (N=597)		Placebos (N=602)	
	Todos los grados ² %	Grado 3-4 %	Todos los grados %	Grado 3-4 %
Reacción adversa				
Trastornos vasculares				
Hipertensión	37	20	13	10
Sofocos	15	0.0	13	0.2
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Hipocalemia	20	10	3.7	1.3
Investigaciones				
Aumento de la alanina aminotransferasa ³	16	5.5	13	1.3

Tabla 5: Reacciones adversas en ≥5 % de los pacientes en el grupo de ZYTIGA en el estudio LATITUDE¹ (continuación)

Clase de sistema u órgano	ZYTIGA con prednisona (N=597)		Placebos (N=602)	
	Todos los grados ²	Grado 3-4	Todos los grados	Grado 3-4
Reacción adversa	%	%	%	%
Aumento del aspartato aminotransferasa ³	15	4.4	11	1.5
Infecciones e infestaciones				
Infección de las vías urinarias	7.0	1.0	3.7	0.8
Infección en el tracto respiratorio superior	6.7	0.2	4.7	0.2
Trastornos del sistema nervioso				
Dolor de cabeza	7.5	0.3	5.0	0.2
Trastornos mediastinales, torácicos y respiratorios				
Tos ⁴	6.5	0.0	3.2	0

¹ Todos los pacientes estaban recibiendo un agonista de GnRH o habían sido sometidos a orquiectomía.

² Eventos adversos clasificados de acuerdo con la versión 4.0 de los CTCAE.

³ Informado como un evento o reacción adversa.

⁴ Incluida tos, tos productiva, síndrome de tos de las vías respiratorias superiores.

La Tabla 6 muestra las anomalías de laboratorio que ocurrieron en el >15 % de los pacientes, y con mayor frecuencia (>5 %) en el grupo de ZYTIGA en comparación con los placebos.

Table 6: Reacciones adversas en ≥15 % de los pacientes en el grupo de ZYTIGA en el estudio LATITUDE

Anormalidades de laboratorio	ZYTIGA con prednisona (N=597)		Placebos (N=602)	
	Grado 1-4 (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 1-4 (%)	Grado 3-4 (%)
Hematología				
Linfopenia	20	4.1	14	1.8
Composición química				
Hipocalemia	30	9.6	6.7	1.3
ALT elevada	46	6.4	45	1.3
Bilirrubina total elevada	16	0.2	6.2	0.2

Reacciones adversas cardiovasculares:

En los datos combinados de 5 estudios clínicos aleatorizados, controlados con placebo, los casos de insuficiencia cardíaca ocurrieron más comúnmente en los pacientes tratados con ZYTIGA en comparación con aquellos en el grupo de placebo (2.6 % frente al 0.9 %). Los casos de insuficiencia cardíaca de grado 3 a 4 ocurrieron en 1.3 % de los pacientes que tomaban ZYTIGA y dieron lugar a 5 suspensiones de tratamientos y 4 muertes. Los casos de insuficiencia cardíaca de grado 3 a 4 ocurrieron en 0.2 % de los pacientes que tomaban placebo. No hubo suspensiones de tratamiento y se produjeron dos muertes debido a insuficiencia cardíaca en el grupo de placebo.

En los mismos datos combinados, la mayoría de las arritmias fueron de grado 1 o 2. Se produjo una muerte asociada con arritmia y hubo tres pacientes con muerte súbita en los grupos de ZYTIGA y cinco muertes en los grupos de placebo. Se produjeron 7 (0.3 %) muertes debido a paro cardiorrespiratorio en los grupos de ZYTIGA y 2 (0.1 %) muertes en los grupos de placebo. Tres pacientes murieron a causa de isquemia de miocardio o infarto de miocardio en los grupos de placebo y hubo 3 muertes en los grupos de ZYTIGA.

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Las siguientes reacciones adversas adicionales se identificaron durante el uso de ZYTIGA con prednisona posterior a su aprobación. Debido a que estas reacciones fueron informadas de manera voluntaria en una población de tamaño desconocido, no siempre es posible realizar un cálculo confiable de su frecuencia o establecer una relación causal de la exposición al medicamento.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: neumonitis no infecciosa.

Trastornos musculoesqueléticos y de los tejidos conectivos: miopatía, incluida rabdomiólisis.

Trastornos hepatobiliares: hepatitis fulminante, incluidas insuficiencia hepática aguda y muerte.

Trastornos cardíacos: prolongación del intervalo QT y Torsades de Pointes (observado en pacientes que desarrollaron hipopotasemia o tenían enfermedades cardiovasculares subyacentes).

Trastornos del sistema inmunitario, hipersensibilidad: reacciones anafilácticas [reacciones alérgicas graves que incluyen, entre otras, dificultad para tragar o respirar, hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta, o sarpullido con picor (urticaria)].

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Medicamentos que inhiben o inducen las enzimas CYP3A4

En función de datos *in vitro*, ZYTIGA es un sustrato de CYP3A4.

En un ensayo de interacción farmacológica dedicado, la coadministración de rifampina, un inductor fuerte de CYP3A4, disminuyó la exposición de la abiraterona en un 55 %. Evite el uso de inductores fuertes de CYP3A4 concomitantes durante el tratamiento con ZYTIGA. Si debe coadministrarse un inductor fuerte de CYP3A4, se debe aumentar la frecuencia de la dosis de ZYTIGA [consulte *Posología y forma de administración (2.5) y Farmacología clínica (12.3)*].

En un ensayo de interacción farmacológica dedicado, la coadministración de ketoconazol, un inductor fuerte de CYP3A4, no tuvo un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de la abiraterona [consulte *Farmacología clínica (12.3)*].

7.2 Efectos de la abiraterona en las enzimas metabolizadoras del medicamento

ZYTIGA es un inhibidor de las enzimas hepáticas metabolizadoras del medicamento CYP2D6 y CYP2C8. En un ensayo de interacción fármaco-fármaco de CYP2D6, la C_{máx} y el AUC de dextrometorfano (sustrato de CYP2D6) aumentaron 2.8 y 2.9 veces, respectivamente, cuando el dextrometorfano se administró con acetato de abiraterona 1,000 mg una vez al día y 5 mg dos veces al día. Evite la coadministración de acetato de abiraterona con sustratos de CYP2D6 con un índice terapéutico estrecho (por ejemplo, tioridazina). Si no es posible usar tratamientos alternativos, considere una reducción de la dosis del fármaco de sustrato de CYP2D6 concomitante [consulte *Farmacología clínica (12.3)*].

En un ensayo de interacción farmacológica CYP2C8 en sujetos sanos, el AUC de pioglitazona (sustrato de CYP2C8) aumentó en un 46 % cuando se administró pioglitazona junto con una dosis única de 1,000 mg de acetato de abiraterona. Por lo tanto, los pacientes deben controlarse de cerca para detectar signos de toxicidad relacionados con un sustrato de CYP2C8 con un índice terapéutico estrecho si se usa concomitantemente con ZYTIGA [consulte *Farmacología clínica (12.3) y Advertencias y precauciones (5.6)*].

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de los riesgos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ZYTIGA en mujeres. Según los hallazgos de los estudios en animales y el mecanismo de acción, ZYTIGA puede causar daño fetal y una posible pérdida del embarazo.

No hay datos en seres humanos sobre el uso de ZYTIGA en mujeres embarazadas. En estudios de reproducción en animales, la administración oral de acetato de abiraterona a ratas preñadas durante la organogénesis causó efectos adversos en el desarrollo con exposiciones maternas aproximadamente ≥0.03 veces la exposición humana (AUC) a la dosis recomendada [consulte *Datos*].

Datos

Datos en animales

En un estudio de toxicidad en el desarrollo embrionario en ratas, el acetato de abiraterona causó toxicidad en el desarrollo cuando se lo administró a dosis orales de 10, 30 o 100 mg/kg/día durante todo el período de organogénesis (días de gestación 6 a 17). Los hallazgos incluyeron letalidad embrionaria (aumento de reabsorciones y pérdida posterior a la implantación y disminución de la cantidad de fetos vivos), retraso en el desarrollo fetal (efectos esqueléticos) y efectos urogenitales (dilatación bilateral de uréter) a dosis ≥10 mg/kg/día, disminución de la distancia anogenital fetal a ≥30 mg/kg/día, y disminución del peso corporal fetal a 100 mg/kg/día. Las dosis ≥10 mg/kg/día causaron toxicidad materna. Las dosis probadas en ratas dieron lugar a exposiciones sistémicas (AUC) aproximadamente 0.03, 0.1 y 0.3 veces, respectivamente, el AUC en pacientes.

8.2 Lactancia

Resumen de los riesgos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ZYTIGA en mujeres. No hay información disponible sobre la presencia de acetato de abiraterona en la leche materna, ni sobre los efectos sobre el lactante o la producción de leche.

8.3 Hombres y mujeres con capacidad de reproducción

Anticoncepción

Hombres

En función de los resultados de un estudio de reproducción animal y su mecanismo de acción, indique a los pacientes hombres que tengan una pareja femenina con capacidad de reproducción que usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante las 3 semanas posteriores a la última dosis de ZYTIGA [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Infertilidad

Según estudios en animales, ZYTIGA puede afectar la función reproductiva y la fertilidad en hombres con potencial reproductivo [consulte *Toxicología no clínica* (13.1)].

8.4 Uso pediátrico

No se han establecido la seguridad y la eficacia de ZYTIGA en pacientes pediátricos.

8.5 Uso geriátrico

Del número total de pacientes que recibieron ZYTIGA en ensayos clínicos aleatorizados, el 70 % de los pacientes tenía 65 años de edad o más y el 27 % tenía 75 años de edad o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad o eficacia entre estos pacientes adultos mayores y los pacientes más jóvenes. Otra experiencia clínica informada no identificó diferencias en las respuestas entre los pacientes adultos mayores y los más jóvenes, pero no se puede descartar mayor sensibilidad en algunos individuos mayores.

8.6 Pacientes con insuficiencia hepática

Se examinó la farmacocinética de la abiraterona en sujetos con insuficiencia hepática inicial leve (N=8) o moderada (N=8) (clase A y B Child-Pugh, respectivamente) y en 8 sujetos de control sanos con función hepática normal. La exposición sistémica (AUC) de abiraterona después de una dosis única oral de 1,000 mg de ZYTIGA aumentó aproximadamente 1.1 veces y 3.6 veces en los sujetos con insuficiencia hepática inicial leve y moderada, respectivamente, en comparación con los sujetos con función hepática normal.

En otro estudio, se examinó la farmacocinética de la abiraterona en sujetos con insuficiencia hepática inicial grave (N=8) (clase C Child-Pugh) y en 8 sujetos de control sanos con función hepática normal. La exposición sistémica (AUC) de abiraterona aumentó aproximadamente 7 veces y la fracción de medicamento libre 2 veces en los sujetos con insuficiencia hepática inicial grave, en comparación con los sujetos con función hepática normal.

No es necesario realizar ajustes de dosis para los pacientes con insuficiencia hepática leve inicial. En los pacientes con insuficiencia hepática moderada inicial (clase B Child-Pugh), reduzca la dosis recomendada de ZYTIGA a 250 mg una vez al día. No use ZYTIGA en pacientes con insuficiencia hepática grave inicial (clase C Child-Pugh). Si se producen elevaciones en los niveles de ALT o AST >5 veces el LSN o de bilirrubina total >3 veces el LSN en los pacientes con insuficiencia hepática moderada inicial, se debe suspender el tratamiento con ZYTIGA [consulte *Posología y forma de administración* (2.4) y *Farmacología clínica* (12.3)].

Para los pacientes que desarrollan hepatotoxicidad durante el tratamiento, es posible que se requiera la interrupción del tratamiento y un ajuste de la dosis [consulte *Posología y forma de administración* (2.4), *Advertencias y precauciones* (5.3) y *Farmacología clínica* (12.3)].

8.7 Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de dosis para los pacientes con insuficiencia renal [consulte *Farmacología clínica* (12.3)].

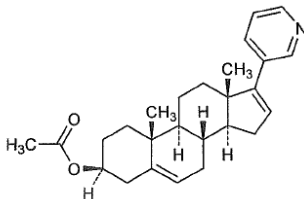
10 SOBREDOSIS

La experiencia en humanos relacionada con sobredosis con ZYTIGA es limitada.

No existe un antídoto específico. En caso de sobredosis, suspenda el tratamiento con ZYTIGA, tome medidas de apoyo generales, incluido el monitoreo de arritmias e insuficiencia cardíaca y evalúe la función hepática.

11 DESCRIPCIÓN

El acetato de abiraterona, el componente activo de ZYTIGA, es el acetyl éster de abiraterona. La abiraterona es un inhibidor de CYP17 (17 α -hidroxilasa/C17,20-liasa). Cada comprimido de ZYTIGA contiene 250 mg 8,500 mg de acetato de abiraterona. El acetato de abiraterona está designado químicamente como (3 β)-17-(3-piridinil)androsta-5,16-dien-3-il acetato y su estructura es la siguiente:



El acetato de abiraterona es un polvo cristalino, blanco a blancuzco, no higroscópico. Su fórmula molecular es C₂₆H₃₃NO₂ y tiene un peso molecular de 391.55. El acetato de abiraterona es un compuesto lipofílico con un coeficiente de reparto octanol-agua de 5.12 (Log P) y es prácticamente insoluble en agua. El pKa del nitrógeno aromático es 5.19.

Los comprimidos de ZYTIGA están disponibles en comprimidos recubiertos de 500 mg y comprimidos no recubiertos de 250 mg con los siguientes ingredientes inactivos:

- Comprimidos recubiertos de 500 mg: dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, hipromelosa, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, celulosa microcristalina silicificada y lauril sulfato sódico. El revestimiento, Opadry® II púrpura, contiene óxido de hierro negro, óxido de hierro rojo, polietilenglicol, alcohol polivinílico, talco y dióxido de titanio.
- Comprimidos no recubiertos de 250 mg: dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, povidona y lauril sulfato sódico.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**12.1 Mecanismo de acción**

El acetato de abiraterona (ZYTIGA) se convierte *in vivo* en abiraterona, un inhibidor de la biosíntesis de andrógenos, que inhibe la 17 α -hidroxilasa/C17,20-liasa (CYP17). Esta enzima se expresa en los tejidos tumorales testiculares, suprarrenales y prostáticos, y es necesaria para la biosíntesis de andrógenos.

CYP17 cataliza dos reacciones secuenciales: 1) la conversión de la pregnenolona y la progesterona a sus derivados 17 α -hidroxi mediante actividad de 17 α -hidroxilasa y 2) la posterior formación de dehidroepiandrosterona (DHEA) y androstenediona, respectivamente, mediante actividad de C17, 20 liasa. La DHEA y la androstenediona son andrógenos y precursores de la testosterona. La inhibición de CYP17 mediante abiraterona también puede causar un aumento de la producción de mineralocorticoides por parte de las glándulas suprarrenales [consulte *Advertencias y precauciones* (5.1)].

El carcinoma prostático sensible a los andrógenos responde al tratamiento que disminuye los niveles de andrógeno. Las terapias de privación de andrógenos, como el tratamiento con agonistas de GnRH u orquiectomía, disminuyen la producción de andrógenos en los testículos pero no afectan la producción de andrógenos por parte de las glándulas suprarrenales ni en el tumor.

ZYTIGA disminuyó los niveles de testosterona sérica y otros andrógenos en los pacientes en el ensayo clínico controlado con placebo. No es necesario monitorear el efecto de ZYTIGA en los niveles de testosterona sérica.

Es posible que se observen cambios en los niveles de antígeno prostático específico (APE) sérico pero no se ha demostrado que esto se correlacione con un beneficio clínico en pacientes individuales.

12.2 Farmacodinámica**Electrofisiología cardíaca**

En un ensayo multicéntrico, abierto, de grupo único, 33 pacientes con CRPC metastásico recibieron ZYTIGA por vía oral a una dosis de 1,000 mg una vez al día al menos 1 hora antes o 2 horas después de una comida en combinación con prednisona 5 mg por vía oral dos veces al día. Las evaluaciones hasta el día 2 del ciclo 2 no mostraron cambios importantes en el intervalo QTc (es decir, >20 ms) con respecto a los valores iniciales. Sin embargo, no se pueden excluir pequeños aumentos en el intervalo QTc (es decir, <10 ms) debido al acetato de abiraterona a causa de las limitaciones del diseño del estudio.

12.3 Farmacocinética

Después de la administración de acetato de abiraterona, se estudió la farmacocinética de la abiraterona y el acetato de abiraterona en sujetos sanos y en pacientes con CRPC. *In vivo*, el acetato de abiraterona se convierte en abiraterona. En estudios clínicos, las concentraciones de acetato de abiraterona en plasma estuvieron debajo de los niveles detectables (<0.2 ng/ml) en el 99 % de las muestras analizadas.

Absorción

Después de la administración oral de acetato de abiraterona a pacientes con CRPC metastásico, la mediana de tiempo hasta alcanzar las concentraciones máximas de abiraterona en plasma es de 2 horas. La acumulación de abiraterona se observa en estado estable, con una exposición 2 veces mayor (AUC en estado estable) en comparación con una dosis única de 1,000 mg de acetato de abiraterona.

A una dosis de 1,000 mg una vez al día en pacientes con CRPC metastásico, los valores en estado estable (media \pm SD) de C_{máx} fueron 226 \pm 178 ng/ml y del AUC fueron 993 \pm 690 ng.h/ml. No se observó una desviación importante de la proporcionalidad de la dosis en el rango de dosis de 250 mg a 1,000 mg. Sin embargo, la exposición no aumentó significativamente cuando se duplicó la dosis de 1,000 a 2,000 mg (aumento del 8 % en el AUC media).

La exposición sistémica de la abiraterona aumenta cuando el acetato de abiraterona se administra con alimentos. En sujetos sanos, la C_{máx} y el AUC_{0- ∞} de abiraterona fueron aproximadamente 7 y 5 veces mayores, respectivamente, cuando el acetato de abiraterona de una sola dosis se administró con una comida con bajo contenido de grasa (7 % de grasa, 300 calorías) y aproximadamente 17 y 10 veces mayor, respectivamente, cuando el acetato de abiraterona de una sola dosis se administró con una comida con alto contenido de grasa (57 % de grasa, 825 calorías) en comparación con el ayuno durante la noche. El AUC_{0- ∞} de abiraterona fue aproximadamente 7 o 1.6 veces mayor, respectivamente, cuando se administró una dosis única de acetato de abiraterona 2 horas después o 1 hora antes de una comida mediana en grasa (25 % de grasa, 491 calorías) en comparación con el ayuno nocturno.

Las exposiciones sistémicas de abiraterona en pacientes con CRPC metastásico, después de la administración repetida de acetato de abiraterona, fueron similares cuando se tomó acetato de abiraterona con comidas bajas en grasas durante 7 días y aumentaron aproximadamente 2 veces cuando se tomaron con comidas altas en grasas durante 7 días en comparación con cuando tomado al menos 2 horas después de una comida y al menos 1 hora antes de una comida durante 7 días.

Dada la variación normal en el contenido y la composición de las comidas, tomar ZYTIGA con alimentos conlleva la posibilidad de causar un aumento y una alta variabilidad de las exposiciones. Por lo tanto, ZYTIGA debe tomarse con el estómago vacío, al menos una hora antes o al menos dos horas después de una comida. Los comprimidos deben tragarse enteros con agua [consulte *Posología y forma de administración* (2.3)].

Distribución y unión con las proteínas

La abiraterona se une fuertemente (>99 %) a las proteínas plasmáticas humanas, la albúmina y la glucoproteína alfa 1 ácida. El volumen de distribución aparente en estado estacionario (media ± DE) es 19,669 ± 13,358 l. Estudios *in vitro* muestran que en concentraciones clínicamente relevantes, el acetato de abiraterona y la abiraterona no son sustratos de P-glicoproteína (P-gp) y que el acetato de abiraterona es un inhibidor de P-gp.

Metabolismo

Después de la administración por vía oral de ¹⁴C-acetato de abiraterona en cápsulas, el acetato de abiraterona se hidroliza a abiraterona (metabolito activo). La conversión es posible a través de la actividad de las esterasas (las esterasas no han sido identificadas) y no está mediada por CYP. Los dos principales metabolitos de abiraterona circulantes en el plasma humano son el sulfato de abiraterona (inactivo) y el N-óxido de sulfato de abiraterona (inactivo), que representan cada uno aproximadamente el 43 % de la exposición. CYP3A4 y SULT2A1 son las enzimas que participan en la formación del N-óxido de sulfato de abiraterona y SULT2A1 participa en la formación de sulfato de abiraterona.

Excreción

En pacientes con CRPC metastásico, la semivida terminal promedio de la abiraterona en plasma (media ± SD) es 12 ± 5 horas. Después de la administración de ¹⁴C-acetato de abiraterona, aproximadamente el 88 % de la dosis radioactiva se recupera en heces y aproximadamente el 5 % en orina. Los compuestos principales presentes en heces son acetato de abiraterona y abiraterona sin cambios (aproximadamente el 55 % y el 22 % de la dosis administrada, respectivamente).

Pacientes con insuficiencia hepática

Se examinó la farmacocinética de la abiraterona en sujetos con insuficiencia hepática inicial leve (N=8) o moderada (N=8) (clase A y B Child-Pugh, respectivamente) y en 8 sujetos de control sanos con función hepática normal. La exposición sistémica a abiraterona después de una dosis oral única de 1,000 mg administrada en estado de ayuno aumentó aproximadamente 1.1 veces y 3.6 veces en los sujetos con insuficiencia hepática inicial leve y moderada, respectivamente. La semivida media de la abiraterona se prolonga a aproximadamente 18 horas en sujetos con insuficiencia hepática leve y a aproximadamente 19 horas en sujetos con insuficiencia hepática moderada.

En otro estudio, se examinó la farmacocinética de la abiraterona en sujetos con insuficiencia hepática inicial grave (N=8) (clase C Child-Pugh) y en 8 sujetos de control sanos con función hepática normal. La exposición sistémica (AUC) de abiraterona aumentó aproximadamente 7 veces en los sujetos con insuficiencia hepática inicial grave, en comparación con los sujetos con función hepática normal. Además, se halló que la unión media con las proteínas fue inferior en el grupo con insuficiencia hepática grave en comparación con el grupo con función hepática normal, lo que resultó en un aumento de dos veces en la fracción de medicamento libre en los pacientes con insuficiencia hepática grave [consulte *Posología y forma de administración (2.4) y Uso en poblaciones específicas (8.6)*].

Pacientes con insuficiencia renal

La farmacocinética de la abiraterona se examinó en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ERET) en un programa de hemodiálisis estable (N=8) y en sujetos de control equiparados con función renal normal (N=8). En la cohorte de ESRD del ensayo, se administró una dosis única de 1,000 mg de ZYTIGA en condiciones de ayuno 1 hora después de la diálisis, y se extrajeron muestras para análisis farmacocinético hasta 96 horas después de la dosis. La exposición sistémica a la abiraterona después de una dosis única de 1,000 mg no aumentó en los sujetos con enfermedad renal en etapa terminal en diálisis, en comparación con los sujetos con función renal normal [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.7)*].

Interacciones farmacológicas

Estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos mostraron que la abiraterona tiene el potencial de inhibir CYP1A2, CYP2D6, CYP2C8 y en menor medida CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4/5.

En un ensayo *in vivo* de interacción fármaco-fármaco, la C_{máx} y el AUC de dextrometorfano (sustrato de CYP2D6) aumentaron 2.8 y 2.9 veces, respectivamente, cuando el dextrometorfano 30 mg se administró con acetato de abiraterona 1,000 mg una vez al día (más 5 mg de prednisona dos veces al día). El AUC para dextrometorfano, el metabolito activo del dextrometorfano, aumentó aproximadamente 1.3 veces [consulte *Interacciones farmacológicas (7.2)*].

En un estudio clínico para determinar los efectos del acetato de abiraterona 1,000 mg una vez al día (más prednisona 5 mg dos veces al día) en una dosis única de 100 mg de teofilina sustrato de CYP1A2, no se observó un aumento de la exposición sistémica de la teofilina.

La abiraterona es un sustrato de CYP3A4, *in vitro*. En un estudio clínico de interacción farmacocinética en sujetos sanos tratados previamente con un inductor fuerte de CYP3A4 (rifampina, 600 mg una vez al día durante 6 días) seguido de una dosis única de acetato de abiraterona 1,000 mg, el AUC_∞ media de plasma de la abiraterona aumentó un 55 % [consulte *Interacciones farmacológicas (7.1)*].

En un estudio clínico de interacción farmacocinética separado en sujetos sanos, la coadministración de ketoconazol, un inductor fuerte de CYP3A4, no tuvo un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de la abiraterona [consulte *Interacciones farmacológicas (7.1)*].

En un ensayo de interacción farmacológica CYP2C8 en sujetos sanos, el AUC de

pioglitazona aumentó en un 46 % cuando se administró pioglitazona junto con una dosis única de 1,000 mg de acetato de abiraterona [consulte *Interacciones farmacológicas (7.2)*].

In vitro, se demostró que la abiraterona y sus principales metabolitos inhiben el transportador de captación hepática OATP1B1. No hay datos clínicos disponibles que confirmen la interacción basada en transportadores.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y alteración de la fertilidad**

Se realizó un estudio de dos años de carcinogenicidad en ratas con dosis de acetato de abiraterona de 5, 15 y 50 mg/kg/día para machos y 15, 50 y 150 mg/kg/día para hembras. El acetato de abiraterona aumentó la incidencia combinada de carcinomas y adenomas en células intersticiales en los testículos con todos los niveles de dosis del ensayo. Se considera que este hallazgo está relacionado con la actividad farmacológica de la abiraterona. Las ratas se consideran más sensibles que los humanos para desarrollar tumores en células intersticiales en los testículos. El acetato de abiraterona no resultó carcinogénico en ratas hembras a niveles de exposición de hasta 0.8 veces la exposición clínica de humanos basada en la AUC. El acetato de abiraterona no resultó carcinogénico en un estudio de 6 meses en el ratón transgénico (Tg.rash2).

El acetato de abiraterona y la abiraterona no fueron mutagénicos en el ensayo *in vitro* de mutagénesis microbiana (Ames) y no fueron clastogénicos ni en el ensayo citogénico *in vitro* que usó linfocitos humanos primarios ni en el ensayo de micronúcleo de rata *in vivo*.

En estudios de toxicidad de repetición de la dosis en ratas macho (13 y 26 semanas) y monos (39 semanas), se observó atrofia, aspermia/hipospermia e hiperplasia en el sistema reproductivo a ≥50 mg/kg/día en ratas y ≥250 mg/kg/día en monos y fueron coherentes con la actividad farmacológica antiandrogénica de la abiraterona. Estos efectos se observaron en ratas a exposiciones sistémicas similares en humanos y en los monos a exposiciones aproximadamente 0.6 veces el AUC en humanos.

En un estudio de fertilidad en ratas, se observó reducción del peso de los órganos del sistema reproductivo, los recuentos de espermatozoides, la motilidad de los espermatozoides, alteración de la morfología de los espermatozoides y disminución de la fertilidad en animales que recibieron dosis ≥30 mg/kg/día durante 4 semanas por vía oral. El apareamiento de hembras no tratadas con machos que recibieron 30 mg/kg/día por vía oral de acetato de abiraterona dio como resultado una reducción en la cantidad de cuerpos lúteos, implantaciones y embriones vivos y un aumento en la incidencia de pérdida anterior a la implantación. Los efectos en las ratas macho fueron reversibles después de 16 semanas a partir de la última administración de acetato de abiraterona.

En un estudio en ratas hembra, los animales que recibieron ≥30 mg/kg/día durante 2 semanas hasta el día 7 de embarazo presentaron un aumento de la incidencia de ciclos estruales extendidos o irregulares y pérdida anterior a la implantación (300 mg/kg/día). No hubo diferencias en los parámetros de apareamiento, fertilidad y camadas en las ratas hembra que recibieron acetato de abiraterona. Los efectos en las ratas hembra fueron reversibles después de 4 semanas a partir de la última administración de acetato de abiraterona.

La dosis de 30 mg/kg/día en ratas es aproximadamente 0.3 veces la dosis recomendada de 1,000 mg/día en función del área de superficie corporal.

En estudios de 13 y 26 semanas en ratas y 13 y 39 semanas en monos, se produjo una reducción en los niveles de testosterona circulante con el acetato de abiraterona a aproximadamente la mitad de la exposición clínica en humanos en función del AUC. Como resultado, se observaron disminuciones de los pesos de los órganos y toxicidades en el sistema reproductivo de machos y hembras, las glándulas suprarrenales, el hígado, la glándula pituitaria (solamente en las ratas) y las glándulas mamarias de los machos. Los cambios en los órganos reproductivos son coherentes con la actividad farmacológica antiandrogénica del acetato de abiraterona.

13.2 Toxicología y/o farmacología animal

Se observó un aumento dependiente de la dosis de cataratas en ratas después de la administración de acetato de abiraterona por vía oral diariamente durante 26 semanas de iniciada la dosificación a ≥50 mg/kg/día (similar a la exposición clínica en humanos en función del AUC). En un estudio de 39 semanas en monos con la administración de acetato de abiraterona por vía oral diariamente, no se observaron cataratas con las dosis más altas (2 veces mayor que la exposición clínica en función del AUC).

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia y seguridad de ZYTIGA con prednisona se estableció en tres estudios clínicos internacionales aleatorizados controlados con placebo. Todos los pacientes de estos estudios recibieron un análogo de GnRH o se sometieron a orquiectomía bilateral previa. Los pacientes con tratamiento previo con ketoconazol para el cáncer de próstata y antecedentes de trastornos de la glándula suprarrenal o pituitaria fueron excluidos de estos ensayos. No se permitió el uso simultáneo de espirolactona durante el período de estudio.

COU-AA-301: pacientes con CRPC metastásico que habían recibido anteriormente quimioterapia con docetaxel

En COU-AA-301 (NCT00638690), se asignó aleatoriamente un total de 1,195 pacientes a una relación de 2:1 para recibir ZYTIGA por vía oral a una dosis de 1000 mg una vez al día en combinación con prednisona 5 mg por vía oral dos veces al día (N=797) o placebo una vez al día más prednisona 5 mg por vía oral dos veces al día (N=398). Los pacientes asignados a cualquiera de los dos grupos continuaron

el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad (definida como un 25 % de aumento del PSA durante los valores iniciales/nadir del paciente con progresión radiológica definida por el protocolo y progresión sintomática o clínica), el inicio de un nuevo tratamiento, la presencia de toxicidad inaceptable o el retiro.

Se equilibraron los siguientes datos demográficos de pacientes y características iniciales de la enfermedad entre los grupos de tratamiento. La mediana de edad fue de 69 años (rango de 39 a 95) y la distribución racial fue la siguiente: caucásicos 93 %, negros 3.6 %, asiáticos 1.7 % y otros 1.6 %. Ochenta y nueve por ciento de los pacientes inscritos tenía un puntaje de estado de desempeño del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 a 1 y 45 % tenía un puntaje del Formulario del Cuestionario Breve de Evaluación del Dolor de ≥ 4 (los pacientes informaron el peor dolor durante las 24 horas previas). Noventa por ciento de los pacientes tuvo metástasis en huesos y 30 % presentó compromiso visceral. Setenta por ciento de los pacientes presentó evidencia radiográfica de progresión de la enfermedad y 30 % tuvo progresión únicamente de PSA. Setenta por ciento de los pacientes había recibido anteriormente un régimen de quimioterapia citotóxica y 30 % recibió dos regímenes.

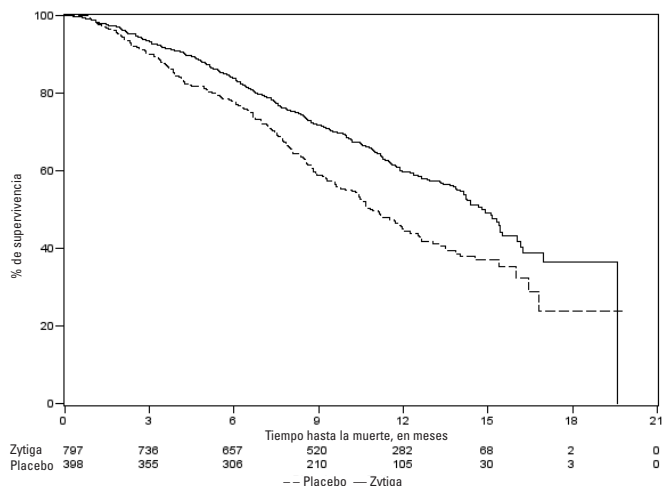
El análisis provisorio especificado previamente por el protocolo fue llevado a cabo después de 552 muertes y mostró una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia general (OS) en los pacientes tratados con ZYTIGA en comparación con aquellos en el grupo de placebo con prednisona (Tabla 9 y Figura 1). Se realizó un análisis de supervivencia actualizado cuando se observaron 775 muertes (97 % del número planificado de muertes para el análisis final). Los resultados de este análisis fueron coherentes con aquellos del análisis provisorio (Tabla 7).

Tabla 7: Supervivencia general de pacientes tratados con ZYTIGA o placebo en combinación con prednisona en el estudio COU-AA-301 (análisis con intención de tratar)

	ZYTIGA con prednisona (N=797)	Placebo con prednisona (N=398)
Análisis principal de supervivencia		
Muertes (%)	333 (42 %)	219 (55 %)
Mediana de supervivencia (meses)	14.8 (14.1, 15.4)	10.9 (10.2, 12.0)
(IC del 95 %)		
Valor p ¹	<0.0001	
Cociente de riesgo (95 % IC) ²	0.646 (0.543, 0.768)	
Análisis de supervivencia actualizado		
Muertes (%)	501 (63 %)	274 (69 %)
Mediana de supervivencia (meses)	15.8 (14.8, 17.0)	11.2 (10.4, 13.1)
(IC del 95 %)		
Cociente de riesgo (95 % IC) ²	0.740 (0.638, 0.859)	

¹ El valor de p se deriva de una prueba de rango logarítmico estratificada por puntaje de estado de desempeño del ECOG (0 a 1 frente a 2), puntaje del dolor (ausente frente a presente), cantidad de regímenes de quimioterapia anteriores (1 frente a 2), y tipo de progresión de la enfermedad (PSA solamente frente a radiológica).
² El cociente de riesgo se deriva de un modelo de peligros proporcionales estratificados. El cociente de riesgo <1 favorece a ZYTIGA con prednisona.

Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia general en el estudio COU-AA-301 (análisis con intención de tratar)



COU-AA-302: pacientes con CRPC metastásico que no habían recibido anteriormente quimioterapia citotóxica

En el estudio COU-AA-302 (NCT00887198), se asignaron aleatoriamente 1,088 pacientes a una relación de 1:1 para recibir ZYTIGA a una dosis de 1,000 mg una vez al día (N=546) o placebo una vez al día (N=542). Ambos grupos recibieron prednisona 5 mg concomitante dos veces al día. Los pacientes continuaron el tratamiento hasta la progresión radiológica o clínica (quimioterapia citotóxica, tratamiento quirúrgico o con radiación para el cáncer, dolor que requiere opioides crónicos o disminución del estado de desempeño de la ECOG a 3 o más) de la enfermedad, toxicidad inaceptable o retiro. Se excluyó a los pacientes con dolor moderado o grave, uso de opioides para el dolor producido por el cáncer o metástasis en órganos viscerales.

Los datos demográficos de los pacientes se equilibraron entre los grupos de tratamiento. La mediana de edad fue de 70 años. La distribución racial de los pacientes tratados con ZYTIGA fue la siguiente: caucásicos 95 %, negros 2.8 %, asiáticos 0.7 % y otros 1.1 %. El estado de desempeño de la ECOG fue 0 para el 76 % de los pacientes y 1 para el 24 % de los pacientes. Las covariables de eficacia principales fueron la supervivencia general y la supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr). La evaluación del dolor inicial fue 0 a 1 (asintomático) en el 66 % de los pacientes y 2 a 3 (levemente sintomático) en el 26 % de los pacientes como se define en el Formulario del Cuestionario Breve de Evaluación del Dolor (peor dolor durante las últimas 24 horas).

Se evaluó la supervivencia libre de progresión radiológica mediante el uso de estudios por imágenes secuenciales y fue definida por identificación de gammagrafía ósea de 2 o más nuevas lesiones óseas con confirmación (criterios del grupo 2 de trabajo de cáncer de próstata) y/o por los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (CERTS) modificados para progresión de lesiones de tejidos blandos. El análisis de rPFS utilizó evaluación de la progresión radiológica revisada centralmente.

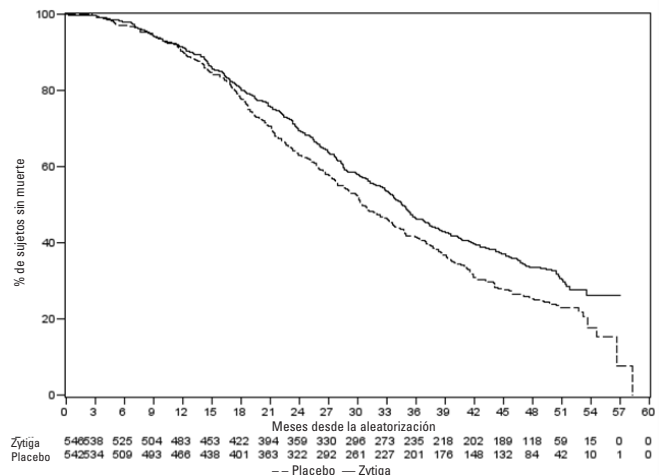
El análisis final planificado para la OS, realizado después de 741 muertes (seguimiento medio de 49 meses) demostró una mejora estadísticamente significativa de la OS en los pacientes tratados con ZYTIGA con prednisona en comparación con los tratados con placebo con prednisona (Tabla 8 y Figura 2). El sesenta y cinco por ciento de los pacientes del grupo de ZYTIGA y el 78 % de los pacientes del grupo de placebo utilizaron terapias posteriores que pueden prolongar la OS en el CRPC metastásico. ZYTIGA se utilizó como terapia posterior en el 13 % de los pacientes del grupo de ZYTIGA y en el 44 % de los pacientes del grupo de placebo.

Tabla 8: Supervivencia general de pacientes tratados con ZYTIGA o placebo en combinación con prednisona en el estudio COU-AA-302 (análisis con intención de tratar)

	ZYTIGA con prednisona (N=546)	Placebo con prednisona (N=542)
Supervivencia general		
Muertes	354 (65 %)	387 (71 %)
Supervivencia media (meses)	34.7 (32.7, 36.8)	30.3 (28.7, 33.3)
(IC del 95 %)		
Valor p ¹	0.0033	
Cociente de riesgo ² (95 % IC)	0.81 (0.70, 0.93)	

¹ El valor de p se deriva de una prueba de rango logarítmico estratificada por puntaje de estado de desempeño del ECOG (0 frente a 1).
² El cociente de riesgo se deriva de un modelo de peligros proporcionales estratificados. El cociente de riesgo <1 favorece a ZYTIGA con prednisona.

Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia general en el estudio COU-AA-302



En el análisis de rPFS especificado previamente, 150 (28 %) de los pacientes tratados con ZYTIGA con prednisona y 251 (46 %) de los pacientes tratados con placebo con prednisona presentaron progresión radiológica. Se observó una diferencia significativa en rPFS entre los grupos de tratamiento (Tabla 9 y Figura 3).

Tabla 9: Supervivencia libre de progresión radiológica de pacientes tratados con ZYTIGA o placebo en combinación con prednisona en el estudio COU-AA-302 (análisis con intención de tratar)

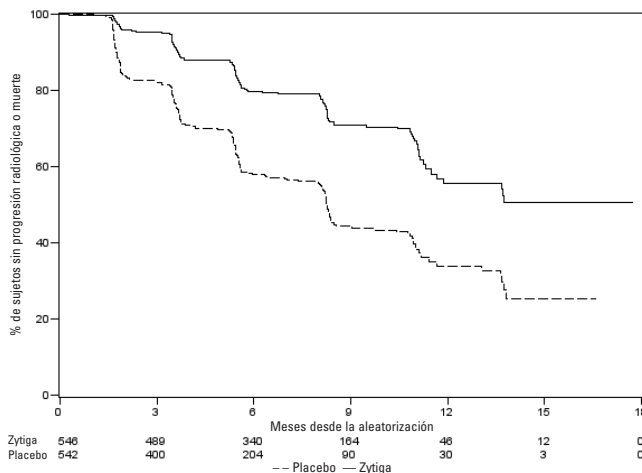
	ZYTIGA con prednisona (N=546)	Placebo con prednisona (N=542)
Supervivencia libre de progresión radiológica		
Progresión o muerte	150 (28 %)	251 (46 %)
Mediana de rPFS (meses) (IC del 95 %)	NR (11.66, NR)	8.28 (8.12, 8.54)
Valor p ¹	<0.0001	
Cociente de riesgo ² (95 % IC)	0.425 (0.347, 0.522)	

NR=No alcanzado

¹ El valor de p se deriva de una prueba de rango logarítmico estratificada por puntaje de estado de desempeño del ECOG (0 frente a 1).

² El cociente de riesgo se deriva de un modelo de peligros proporcionales estratificados. El cociente de riesgo <1 favorece a ZYTIGA con prednisona.

Figura 3: Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión radiológica en el estudio COU-AA-302 (análisis con intención de tratar)



Los análisis de eficacia principales están respaldados por las siguientes variables definidas prospectivamente. La mediana de tiempo hasta la iniciación de la quimioterapia citotóxica fue 25.2 meses para los pacientes en el grupo de ZYTIGA y 16.8 meses para los pacientes en el grupo de placebo (HR=0.580; 95 % IC: [0.487, 0.487, 0.691], p <0.0001).

La mediana de tiempo hasta el uso de opioides para tratar el dolor producido por el cáncer de próstata no fue alcanzada por los pacientes que recibían ZYTIGA y fue de 23.7 meses para los pacientes que recibían placebo (HR=0.686; 95 % IC: [0.566, 0.566, 0.833], p=0.0001). El resultado del tiempo hasta el uso de opioides estuvo respaldado por un retraso en la progresión del dolor informado por el paciente que favoreció al grupo de ZYTIGA.

LATITUDE: pacientes con CSPT metastásico de alto riesgo

En LATITUDE (NCT01715285), se aleatorizaron 1199 pacientes con CSPT metastásico de alto riesgo 1:1 para recibir ZYTIGA por vía oral a una dosis de 1,000 mg una vez al día con prednisona 5 mg una vez al día (N=597) o placebos por vía oral una vez al día (N=602). La enfermedad de alto riesgo se definió como tener al menos dos de tres factores de riesgo al inicio del estudio: una puntuación de Gleason total de ≥8, presencia de ≥3 lesiones en la gammagrafía ósea y evidencia de metástasis viscerales mensurables. Se excluyeron los pacientes con disfunción cardíaca, suprarrenal o hepática significativa. Los pacientes continuaron el tratamiento hasta la progresión radiográfica o clínica de la enfermedad, toxicidad inaceptable, retiro o muerte. La progresión clínica se definió como la necesidad de quimioterapia citotóxica, radiación o tratamiento quirúrgico para el cáncer, dolor que requiere opioides crónicos o disminución del estado funcional ECOG a ≥3.

Los datos demográficos de los pacientes se equilibraron entre los grupos de tratamiento. La mediana de edad fue de 67 años entre todos los sujetos asignados al azar. La distribución racial de los pacientes tratados con ZYTIGA fue la siguiente: caucásicos 69 %, negros 2.5 %, asiáticos 21 % y otros 8.1 %. El estado funcional ECOG fue 0 para el 55 %, 1 para el 42 %, y 2 para el 3.5 % de los pacientes. La evaluación del dolor inicial fue 0 a 1 (asintomático) en el 50 % de los pacientes y 2 a 3 (levemente sintomático) en el 23 % de los pacientes y ≥4 en el 28 % de los pacientes como se define en el Formulario del Cuestionario breve de evaluación del dolor (peor dolor durante las últimas 24 horas).

Un resultado de eficacia importante fue la supervivencia general. El análisis intermedio previamente especificado después de 406 muertes mostró una mejora estadísticamente significativa en la OS en los pacientes que tomaban ZYTIGA con prednisona en comparación con los que tomaban placebos. El veintiuno por ciento de los pacientes del grupo de ZYTIGA y el 41 % de los pacientes del grupo de placebos recibieron terapias posteriores que pueden prolongar la OS en el CRPC metastásico. Se realizó un análisis de supervivencia actualizado cuando se observaron 618 muertes. La mediana de seguimiento fue de 52 meses. Los resultados de este análisis fueron coherentes con aquellos del análisis provisorio previamente especificado (Tabla 10 y Figura 4). En el análisis actualizado, el 29 % de los pacientes del grupo de ZYTIGA y el 45 % de los pacientes del grupo de placebos recibieron terapias posteriores que pueden prolongar la OS en el CRPC metastásico.

Tabla 10: Supervivencia general de pacientes tratados con ZYTIGA o placebos en el estudio LATITUDE (análisis con intención de tratar)

	ZYTIGA con prednisona (N=597)	Placebos (N=602)
Supervivencia general¹		
Muertes (%)	169 (28 %)	237 (39 %)
Mediana de supervivencia (meses) (IC del 95 %)	NE (NE, NE)	34.7 (33.1, NE)
Valor p ²	<0.0001	
Cociente de riesgo (95 % CI) ³	0.62 (0.51, 0.76)	
Supervivencia general actualizada		
Muertes (%)	275 (46 %)	343 (57 %)
Mediana de supervivencia (meses) (IC del 95 %)	53.3 (48.2, NE)	36.5 (33.5, 40.0)
Cociente de riesgo (95 % CI) ³	0.66 (0.56, 0.78)	

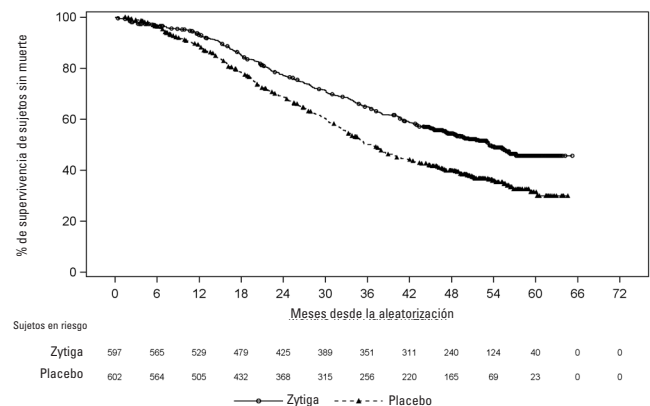
NE=No calculable

¹ Esto se basa en el análisis intermedio previamente especificado.

² El valor de p proviene de la prueba de rango logarítmico estratificada por la puntuación ECOG PS (0/1 o 2) y visceral (ausente o presente).

³ El cociente de riesgo se deriva de un modelo de peligros proporcionales estratificados. El cociente de riesgo <1 favorece a ZYTIGA con prednisona.

Figura 4: Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia global; población por intención de tratar en el análisis actualizado LATITUDE



El resultado de eficacia principal fue respaldado por un retraso estadísticamente significativo en el tiempo hasta el inicio de la quimioterapia para los pacientes del grupo de ZYTIGA en comparación con los del grupo de placebos. La mediana de tiempo hasta el inicio de la quimioterapia no se alcanzó para los pacientes que recibieron ZYTIGA con prednisona y fue de 38.9 meses para los pacientes que recibieron placebos (HR=0.44; IC del 95 %: [0.35, 0.56], p <0.0001).

16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Los comprimidos de ZYTIGA® (acetato de abiraterona) están disponibles en las concentraciones y presentaciones que se indican a continuación:

- **Comprimidos recubiertos de ZYTIGA® 500 mg:** comprimidos de color púrpura, con forma ovalada, con "AA" en una cara y "500" en el otro lado. NDC 57894-195-06 60 comprimidos disponibles en frascos de polietileno de alta densidad
- **Comprimidos no recubiertos de ZYTIGA® 250 mg:** comprimidos ovalados, de color blanco a blaucuzco, grabados con la leyenda "AA250" en un lado. NDC 57894-150-12 120 comprimidos disponibles en frascos de polietileno de alta densidad

ZYTIGA® (acetato de abiraterona) comprimidos

Almacenamiento y manipulación

Almacene a una temperatura entre 20 °C y 25 °C (68 °F y 77 °F); se permiten oscilaciones en el rango de 15 °C a 30 °C (59 F a 86 °F) [consulte la temperatura ambiente controlada de la USP].

Mantener fuera del alcance de los niños.

En función de su mecanismo de acción, ZYTIGA puede causar daño a un feto en desarrollo. Las mujeres embarazadas o que pueden quedar embarazadas no deben manipular los comprimidos no recubiertos de ZYTIGA 250 mg u otros comprimidos de ZYTIGA si están rotos, triturados o dañados sin protección; por ejemplo, guantes [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.1)].

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Recomiende al paciente que lea la etiqueta para el paciente aprobada por la FDA (*Información para el paciente*).

Hipocalcemia, retención de líquidos y reacciones adversas cardiovasculares

- Informe a los pacientes que ZYTIGA se asocia con hipertensión, hipopotasemia y edema periférico que puede provocar una prolongación del intervalo QT y Torsades de Pointes en pacientes que desarrollan hipopotasemia mientras toman ZYTIGA. Informe a los pacientes que la presión arterial, el potasio en suero y los signos y síntomas de retención de líquidos se controlarán clínicamente al menos una vez al mes. Aconseje a los pacientes que se adhieran a los corticosteroides y que informen sobre los síntomas de hipertensión, hipopotasemia o edema a su proveedor de atención médica [consulte *Advertencias y precauciones* (5.1)].

Insuficiencia corticosuprarrenal

- Informe a los pacientes que ZYTIGA con prednisona está asociado con insuficiencia suprarrenal. Aconseje a los pacientes que informen los síntomas de insuficiencia corticosuprarrenal a su proveedor de atención médica [consulte *Advertencias y precauciones* (5.2)].

Hepatotoxicidad

- Informe a los pacientes que ZYTIGA está asociado con hepatotoxicidad grave. Informe a los pacientes de que se monitoreará la función hepática mediante análisis de sangre. Aconseje a los pacientes que informen inmediatamente los síntomas de hepatotoxicidad a su proveedor de atención médica [consulte *Advertencias y precauciones* (5.3)].

Hipoglucemia

- Informe a los pacientes que se han informado casos de hipoglucemia grave cuando se administró ZYTIGA a pacientes con diabetes preexistente que estaban recibiendo medicamentos que contienen tiazolidinedionas (incluida pioglitazona) o repaglinida. Aconseje a los pacientes con diabetes que controlen los niveles de glucosa durante y después del tratamiento con ZYTIGA [consulte *Advertencias y precauciones* (5.6) e *Interacciones farmacológicas* (7.2)].

Uso en combinación con dicloruro de radio Ra 223

- Informe a los pacientes que el dicloruro de radio Ra 223 mostró un aumento en la mortalidad y una mayor tasa de fracturas cuando se usa en combinación con ZYTIGA más prednisona/prednisolona. Informe a los pacientes para que hablen con su proveedor de atención médica sobre cualquier otro medicamento o tratamiento que estén tomando actualmente para el cáncer de próstata [consulte *Advertencias y precauciones* (5.4)].

Posología y forma de administración

- Informe a los pacientes que ZYTIGA se toma una vez al día con prednisona (una o dos veces al día según las instrucciones de su proveedor de atención médica) y que no deben interrumpir ni suspender ninguno de estos medicamentos sin consultar a su proveedor de atención médica.
- Informe a los pacientes que reciben agonistas de GnRH que deben mantener este tratamiento durante el curso del tratamiento con ZYTIGA.
- Indique a los pacientes que tomen ZYTIGA con el estómago vacío, al menos una hora antes o al menos dos horas después de una comida. ZYTIGA tomado con alimentos produce un aumento de la exposición y esto puede provocar reacciones adversas. Indique a los pacientes que traguen los comprimidos enteros con agua y que no los trituren ni los mastiquen [consulte *Posología y forma de administración* (2.3)].
- Informe a los pacientes que, en caso de omitir una dosis de ZYTIGA o prednisona, deben tomar su dosis normal el día siguiente. Si omite más de una dosis diaria, informe a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica [consulte *Posología y forma de administración* (2.3)].

ZYTIGA® (acetato de abiraterona) comprimidos

Toxicidad embrionaria-fetal

- Informe a las pacientes que ZYTIGA puede dañar al feto en desarrollo y provocar la pérdida del embarazo.
- Indique a los hombres que tengan una pareja femenina con capacidad de reproducción que usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante las 3 semanas posteriores a la última dosis de ZYTIGA [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.1)].
- Indique a las mujeres embarazadas o que pueden quedar embarazadas no manipulen los comprimidos no recubiertos de ZYTIGA 250 mg u otros comprimidos de ZYTIGA si están rotos, triturados o dañados sin protección; por ejemplo, guantes [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.1) y *Presentación/almacenamiento y manipulación* (16)].

Infertilidad

- Informe a los pacientes varones que ZYTIGA puede afectar la fertilidad [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.3)].

Producto de Bélgica

Comprimidos de 500 mg

Fabricado por:

Patheon France S.A.S.
Bourgoin Jallieu, Francia

Comprimidos de 250 mg

Fabricado por:

Patheon Inc.
Mississauga, Canadá

Fabricado para:

Janssen Biotech, Inc.
Horsham, PA 19044

© 2011, 2017 Janssen Pharmaceutical Companies

Revisado: 10/2020



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
ZYTIGA® (Zye-tee-ga)
(acetato de abiraterona)
tabletas

¿Qué es ZYTIGA?

ZYTIGA es un medicamento recetado que se usa junto con prednisona. ZYTIGA se usa para tratar a hombres con cáncer de próstata que se ha diseminado a otras partes del cuerpo.

Se desconoce si ZYTIGA es seguro y efectivo en mujeres y niños.

Antes de tomar ZYTIGA, informe a su proveedor de atención médica de todas sus afecciones médicas, incluido si:

- Tiene problemas cardíacos.
- Tiene problemas hepáticos.
- Tiene diabetes.
- Tiene antecedentes de problemas de las glándulas suprarrenales.
- Tiene antecedentes de problemas de la glándula pituitaria.
- Está recibiendo algún otro tratamiento para el cáncer de próstata.
- Está embarazada o planea quedar embarazada. ZYTIGA puede causar daño al feto y la pérdida del embarazo (aborto espontáneo). Las mujeres embarazadas o que pueden quedar embarazadas no deben manipular los comprimidos no recubiertos de ZYTIGA u otros comprimidos de ZYTIGA si están rotos, triturados o dañados sin protección; por ejemplo, guantes.
- Tiene una pareja que está embarazada o puede quedar embarazada.
 - Los hombres que tienen parejas femeninas que pueden quedar embarazadas deben usar un método anticonceptivo eficaz (anticoncepción) durante el tratamiento con ZYTIGA y durante las 3 semanas posteriores a la última dosis de ZYTIGA.
- Está amamantando o tiene previsto hacerlo. Se desconoce si ZYTIGA pasa a la leche materna.

Comuníquese a su proveedor de atención médica acerca de todos los medicamentos que toma o los tratamientos que recibe, incluso los medicamentos con receta y de venta libre, las vitaminas o los suplementos naturales. ZYTIGA puede interactuar con muchos otros medicamentos.

No debe iniciar o suspender ningún medicamento antes de hablar con el proveedor de atención médica que le recetó ZYTIGA.

Conozca los medicamentos que toma. Mantenga una lista para mostrársela a su proveedor de atención médica o a su farmacéutico cuando reciba un nuevo medicamento.

¿Cómo debo tomar ZYTIGA?

- Tome ZYTIGA y prednisona exactamente como se lo indique su proveedor de atención médica.
- Tome su dosis recetada de ZYTIGA una vez al día.
- Su proveedor de atención médica puede cambiarle la dosis si es necesario.
- **No cambie ni suspenda la dosis recetada de ZYTIGA o prednisona sin antes hablar con su proveedor de atención médica.**
- Tome ZYTIGA con el estómago vacío, al menos una hora antes o al menos dos horas después de una comida. **No tome ZYTIGA con alimentos.** Tomar ZYTIGA con alimentos puede causar una absorción mayor que la necesaria del medicamento en el cuerpo y esto puede provocar efectos secundarios.
- Trague los comprimidos de ZYTIGA enteros. No triture ni mastique las tabletas.
- Tome los comprimidos de ZYTIGA con agua.
- Si omite una dosis de ZYTIGA o prednisona, tome su dosis recetada el día siguiente. Si omite más de 1 dosis, comuníquese inmediatamente con su proveedor de atención médica.
- Su proveedor de atención médica le realizará análisis de sangre para detectar efectos secundarios.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de ZYTIGA?

ZYTIGA puede causar efectos secundarios graves, entre ellos, los siguientes:

- **Durante el tratamiento con ZYTIGA, puede aparecer presión arterial alta (hipertensión), niveles bajos de potasio en sangre (hipocalcemia), retención de líquidos (edema) y frecuencia cardíaca irregular.** Esto puede poner en peligro la vida. Para disminuir la posibilidad de que esto suceda, debe tomar prednisona con ZYTIGA exactamente como le indique su proveedor de atención médica. Su proveedor de atención médica controlará su presión arterial, realizará análisis de sangre para controlar sus niveles de potasio y comprobará si hay signos y síntomas de retención de líquidos todos los meses durante el tratamiento con ZYTIGA.

Informe a su proveedor de atención médica si presenta alguno de los siguientes síntomas:

- | | |
|--|--|
| ◦ mareos; | ◦ confusión; |
| ◦ latidos cardíacos rápidos o irregulares; | ◦ debilidad muscular; |
| ◦ sensación de desmayo o vértigo; | ◦ dolor en las piernas; |
| ◦ dolor de cabeza; | ◦ hinchazón en las piernas o los pies. |

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de ZYTIGA? (continuación)

- **Pueden presentarse problemas de las glándulas suprarrenales** si deja de tomar prednisona, contrae una infección o padece mucho estrés.
- **Trastornos hepáticos graves.** Puede desarrollar cambios en los análisis de sangre de la función hepática. Su proveedor de atención médica le realizará análisis de sangre para controlar el hígado antes del tratamiento con ZYTIGA y durante el tratamiento con ZYTIGA. Puede producirse insuficiencia hepática, lo que puede causar la muerte. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si observa alguno de los siguientes cambios:
 - coloración amarilla de la piel o los ojos;
 - oscurecimiento de la orina;
 - náuseas o vómitos graves.
- **Mayor riesgo de fractura ósea y muerte** cuando se usa ZYTIGA y prednisona o prednisolona se usan en combinación con un tipo de radiación llamada dicloruro de radio Ra 223. Informe a su proveedor de atención médica sobre cualquier otro tratamiento que esté realizando para el cáncer de próstata.
- **Nivel muy bajo de azúcar en sangre (hipoglucemia).** Las personas que tienen diabetes y toman ciertos medicamentos antidiabéticos pueden tener niveles muy bajos de azúcar en sangre con ZYTIGA. Usted o su proveedor de atención médica deben controlar sus niveles de azúcar en sangre con regularidad durante el tratamiento con ZYTIGA y después de suspender el tratamiento. Es posible que su proveedor de atención médica también deba cambiar la dosis de sus medicamentos antidiabéticos. Los signos y síntomas de hipoglucemia pueden incluir:

<ul style="list-style-type: none"> ○ dolor de cabeza; ○ somnolencia; ○ debilidad; ○ mareos; ○ confusión; 	<ul style="list-style-type: none"> ○ irritabilidad; ○ hambre; ○ latidos rápidos; ○ sudoración; ○ sentirse nervioso.
---	--

Algunos de los efectos secundarios más comunes de ZYTIGA son:

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ○ sentirse muy cansado; ○ dolor en las articulaciones; ○ presión arterial alta; ○ náuseas; ○ hinchazón en las piernas o los pies; ○ niveles bajos de potasio en sangre; ○ sofocos; ○ diarrea; | <ul style="list-style-type: none"> ○ vómitos; ○ nariz, senos nasales o garganta infectados (resfriado); ○ tos; ○ dolor de cabeza; ○ niveles bajos de glóbulos rojos (anemia); ○ colesterol y triglicéridos altos; ○ nivel alto de azúcar en la sangre; ○ ciertos otros análisis de sangre anormales. |
|--|--|

ZYTIGA puede causar problemas de fertilidad en los hombres, lo que puede afectar la capacidad de engendrar hijos. Hable con su proveedor de atención médica si le preocupa la fertilidad.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de ZYTIGA. Llame a su proveedor de atención médica para consultar sobre los efectos secundarios. Puede informar la aparición de efectos secundarios a la FDA al 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo almacenar ZYTIGA?

- Almacene SYTIGA a temperatura ambiente entre 20 °C y 25 °C (68 °F a 77 °F).

Mantenga ZYTIGA y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre el uso seguro y efectivo de ZYTIGA.

En ocasiones, los medicamentos se recetan para propósitos diferentes de los que figuran en la lista del folleto de Información para el paciente. No use ZYTIGA para una afección para la cual no fue recetado. No entregue ZYTIGA a otras personas, incluso si tienen los mismos síntomas que usted. Este medicamento puede hacerles daño.

Puede solicitarle a su proveedor de atención médica o farmacéutico información sobre ZYTIGA redactada especialmente para profesionales de atención médica.

¿Cuáles son los componentes de ZYTIGA?

Ingrediente activo: acetato de abiraterona

Ingredientes inactivos:

Comprimidos recubiertos de 500 mg: dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, hipromelosa, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, celulosa microcristalina silicificada y lauril sulfato sódico. El revestimiento contiene óxido de hierro negro, óxido de hierro rojo, polietilenglicol, alcohol polivinílico, talco y dióxido de titanio.

Comprimidos no recubiertos de 250 mg: dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, povidona y lauril sulfato sódico.

Producto de Bélgica

Comprimidos de 500 mg

Fabricado por: Patheon France S.A.S., Bourgoin Jallieu, Francia

Comprimidos de 250 mg

Fabricado por: Patheon Inc., Mississauga, Canadá

Fabricado para: Janssen Biotech, Inc., Horsham, PA 19044

Para obtener más información comuníquese con Janssen Biotech, Inc. llamando al 1-800-526-7736 (1-800-JANSSEN) o en www.Zytiga.com.

© 2011, 2017 Janssen Pharmaceutical Companies

La información para el paciente fue aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) de los Estados Unidos.

Revisado: Octubre de 2020

cp-239598v1