



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-14817402-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2020-14817402-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ZYTIGA / ACETATO ABIRATERONA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / ACETATO ABIRATERONA 500 mg; aprobada por Certificado N° 56.602.

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

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

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ZYTIGA / ACETATO ABIRATERONA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / ACETATO ABIRATERONA 500 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-24381640-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-24381601-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.602, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EX-2020-14817402-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.06.01 16:53:16 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.01 16:53:19 -03:00

ZYTIGA®
ACETATO DE ABIRATERONA 500 mg
Comprimidos recubiertos

Vía oral

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene 500 mg de acetato de abiraterona.

Excipientes:

Núcleo del comprimido: lactosa monohidrato, croscarmelosa de sodio, hipromelosa 2910 15 mPa.s, lauril sulfato de sodio, celulosa microcristalina silicificada, sílice coloidal anhidro, estearato de magnesio.
Recubrimiento: Opadry II Morado 85F90093.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Tratamiento endócrino, antagonistas de hormonas y agentes relacionados, código ATC: L02BX03.

INDICACIONES

ZYTIGA® está indicado con prednisona o prednisolona para:

- el tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata metastásico, de alto riesgo, hormonosensible, de nuevo diagnóstico (CPHSm) en combinación con tratamiento de privación de andrógenos (TDA) (ver “Propiedades farmacodinámicas”)
- el tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRCm) en hombres adultos que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de privación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aún clínicamente indicada (ver “Propiedades farmacodinámicas”)
- el tratamiento del CPRCm en hombres adultos cuya enfermedad ha progresado durante o tras un régimen de quimioterapia basado en docetaxel

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

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

Specialist: CPB

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

HA approval date:

IF-2020-15204470-APN-DGA#ANMAT
MAF revision: FCO
QC: BDM
AR_ABIR_FCT_500mg_PL_EUP Dec-19_V2.0+D_es

Página 1 de 355

Página 1 de 28

también un aumento de la producción de mineralocorticoides por las glándulas suprarrenales (ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

El carcinoma de próstata sensible a los andrógenos responde al tratamiento que reduce los niveles de andrógenos. Los tratamientos de privación de andrógenos, como el tratamiento con análogos de la LHRH o la orquiectomía, disminuyen la producción de andrógenos en los testículos, pero no afectan a la producción de andrógenos en las glándulas suprarrenales o en el tumor. El tratamiento con ZYTIGA® reduce la testosterona sérica hasta niveles indetectables (utilizando análisis comerciales) cuando se administra conjuntamente con análogos de la LHRH (u orquiectomía).

Efectos farmacodinámicos

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

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia quedó demostrada en tres ensayos clínicos fase III multicéntricos, aleatorizados y controlados con placebo (estudios 3011, 302 y 301), realizados en pacientes con CPHSm y CPRCm. En el estudio 3011 se incluyeron pacientes que habían sido diagnosticados recientemente (en los 3 meses anteriores a la aleatorización) de CPHSm y tenían factores pronósticos de alto riesgo. El pronóstico de alto riesgo se definió como la presencia de al menos 2 de los siguientes 3 factores de riesgo: (1) Puntuación de Gleason ≥ 8 ; (2) presencia de 3 o más lesiones en gammagrafía ósea; (3) presencia de metástasis visceral (excepto enfermedad en ganglios linfáticos) medible. En el grupo activo, ZYTIGA® se administró en una dosis de 1000 mg al día en combinación con una dosis baja de prednisona de 5 mg una vez al día además de TDA (agonista de LHRH u orquiectomía), que era el estándar de tratamiento. Los pacientes del grupo control recibieron TDA y placebo de ZYTIGA® y de prednisona. El estudio 302 incluyó a pacientes que no habían recibido docetaxel; mientras que el estudio 301 incluyó pacientes que habían recibido previamente docetaxel. Los pacientes estaban recibiendo un análogo de la LHRH o se habían sometido previamente a una orquiectomía. En el grupo de tratamiento activo se administró ZYTIGA® a dosis de 1.000 mg al día en combinación con prednisona o prednisolona a dosis bajas, 5 mg dos veces al día. Los pacientes del grupo control recibieron placebo y prednisona o prednisolona en dosis bajas, 5 mg dos veces al día.

Los cambios en la concentración sérica de PSA de forma independiente, no siempre predicen un beneficio clínico. Por lo tanto, en todos los estudios se recomendó que los pacientes siguieran tomando los tratamientos en estudio hasta que se cumplieron los criterios de suspensión que se especifican más adelante para cada estudio.

En todos los ensayos, el uso de espironolactona no estaba permitido ya que espironolactona se une al receptor androgénico y puede elevar los niveles de PSA.

Estudio 3011 (pacientes con CPHSm de nuevo diagnóstico de alto riesgo)

En el estudio 3011 (n = 1199), la mediana de edad de los pacientes incluidos era de 67 años. El número de pacientes tratados con ZYTIGA® por grupo racial fue de 832 caucásicos (69,4%), 246 asiáticos (20,5%), negros o afroamericanos 25 (2,1%), otro 80 (6,7%), no conocido/no notificado 13 (1,1%), e indios americanos o nativos de Alaska 3 (0,3%). El estado funcional ECOG era de 0 ó 1 en el 97 % de los pacientes. Se excluyó a los pacientes con metástasis cerebral conocida, hipertensión no controlada, cardiopatía significativa o insuficiencia cardíaca Clase II-IV de la NYHA. Los pacientes que recibieron tratamiento farmacológico previo, radioterapia, o cirugía para el cáncer de próstata metastásico fueron

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUEI PING TSAI
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAF revision: FCO
QC: BDM

AR_ABIR_FCT_500 mg_PL_EUPL Dec-19_V2.0+D_es

excluidos con la excepción de tratamiento con TDA de hasta 3 meses ó 1 ciclo de radioterapia paliativa o tratamiento quirúrgico para tratar síntomas derivados de la enfermedad metastásica. Los co-objetivos primarios de eficacia fueron la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr). La mediana de la puntuación basal del dolor, determinada con la escala Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF) era de 2 en ambos grupos, de tratamiento y placebo. Además de los co-objetivos primarios de eficacia, también se evaluó el beneficio utilizando el tiempo hasta la aparición de acontecimientos óseos, el tiempo hasta el siguiente tratamiento del cáncer de próstata, el tiempo hasta el comienzo de quimioterapia, el tiempo hasta la progresión del dolor, y el tiempo hasta la progresión del PSA. El tratamiento se mantuvo hasta la progresión de la enfermedad, la retirada del consentimiento, la aparición de toxicidad inaceptable, o la muerte.

La supervivencia libre de progresión radiológica se definió como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la aparición de progresión radiológica o hasta la muerte por cualquier causa. La progresión radiológica incluía la progresión demostrada por gammagrafía ósea (según los criterios PCWG2 modificados) o la progresión de las lesiones de tejidos blandos por TC o RM (conforme a los criterios RECIST 1.1).

Se observó una diferencia significativa en la SLPr entre los grupos de tratamiento (ver Tabla 1 y Figura 1).

Tabla 1: Supervivencia libre de progresión radiológica - Análisis estratificado; Población por intención de tratar (estudio PCR3011)

	AA-P	Placebo
Sujetos aleatorizados	597	602
Acontecimiento	239 (40,0%)	354 (58,8%)
Censurados	358 (60,0%)	248 (41,2%)
Tiempo hasta el Acontecimiento (meses)		
Mediana (IC del 95%)	33,02 (29,57; NE)	14,78 (14,69; 18,27)
Intervalo	(0,0+; 41,0+)	(0,0+; 40,6+)
Valor p ^a	< 0,0001	
Hazard ratio (IC del 95%) ^b	0,466 (0,394; 0,550)	

Nota: + = observación censurada, NE = no estimado. La progresión radiológica y la muerte se tienen en cuenta en la definición del acontecimiento de SLPr. AA-P = sujetos que recibieron acetato de abiraterona y prednisona.

^a El valor p se obtiene de una prueba de rangos logarítmicos estratificada de acuerdo con la puntuación del estado funcional basal ECOG (0/1 ó 2) y de la afectación visceral (ausencia o presencia).

^b El hazard ratio se obtiene de un modelo proporcional estratificado de riesgos. Un hazard ratio < 1 favorece a AA-P.

Farm. HUEI PING TSANG
 CO-DIRECTORA TECNICA
 APODERADA

Specialist: CPB

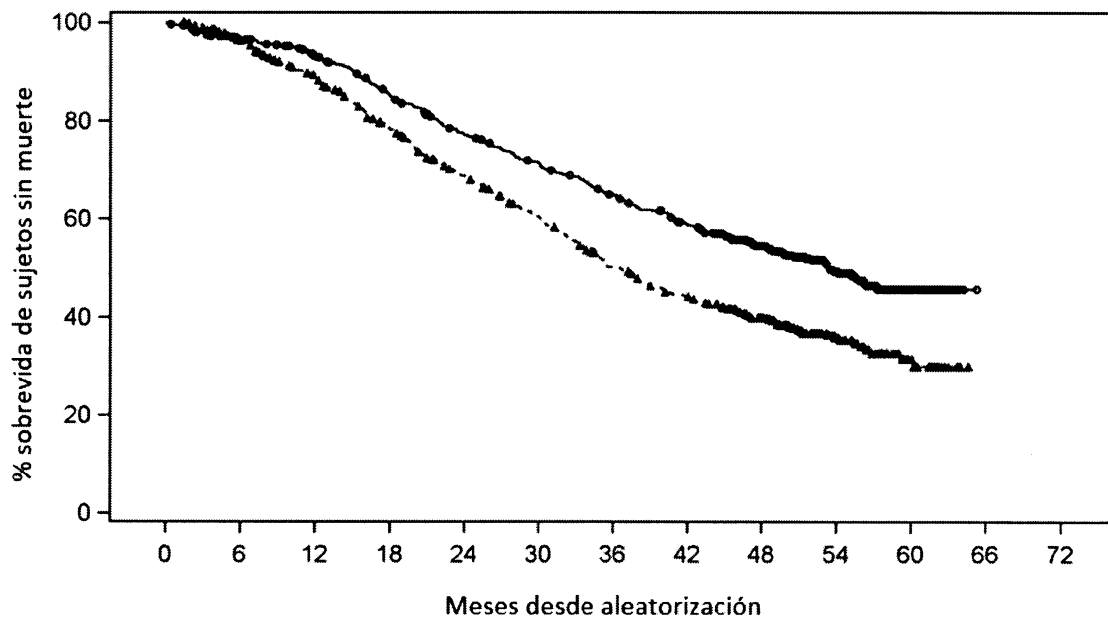
HA approval date:

MAF revision: FCO

QC: BDM

AR_ABIR_FCT_500 mg_PL_EUPL Dec-19_V2.0+D_es

Figura 2: Curva de Kaplan-Meier de Sobrevida global; Población por intención de tratar en el análisis del estudio PCR3011



Sujetos en riesgo	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72
Acetato de abiraterona	597	565	529	479	425	389	351	311	240	124	40	0	0
Placebo	602	564	505	432	368	315	256	220	165	69	23	0	0

—●— Acetato de abiraterona ---▲--- Placebo

Farm. HUEI PING TSANG
 CO-DIRECTORA TECNICA
 APODERADA

IF-2020-15204470-APN-DGA#ANMAT

HA approval date:

Los análisis de subgrupos favorecen de forma consistente el tratamiento con ZYTIGA®. El efecto del tratamiento con AA-P sobre la SLPr y la SG entre los subgrupos predefinidos fue favorable y consistente con la población global del estudio, excepto en el subgrupo con puntuación del estado funcional ECOG de 2, en el que no se observó tendencia hacia un beneficio, si bien el reducido tamaño de la muestra (n = 40) es lo que limita la obtención de conclusiones significativas.

Además de las mejoras observadas en supervivencia global y SLPr, se demostró un beneficio con el tratamiento con ZYTIGA® frente a placebo en todos los objetivos secundarios definidos prospectivamente.

Estudio 302 (pacientes que no habían recibido quimioterapia)

Este estudio incluyó a pacientes que no habían recibido quimioterapia que eran asintomáticos o levemente sintomáticos y en los cuales la quimioterapia no estaba aún clínicamente indicada. Se consideró asintomático una puntuación de 0-1 en la escala de dolor Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) del peor dolor en las últimas 24 horas, y se consideró levemente sintomático una puntuación de 2-3.

En el estudio 302, (n=1.088) la mediana de edad de los pacientes incluidos era de 71 años en el grupo tratado con ZYTIGA® más prednisona o prednisolona y de 70 años en el grupo tratado con placebo más prednisona o prednisolona. El número de pacientes tratados con ZYTIGA® por grupo racial era 520 de raza caucásica (95,4%), 15 de raza negra (2,8%), 4 asiáticos (0,7%) y 6 de otras razas (1,1%). El estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) era de 0 en el 76% de los pacientes y de 1 en el 24% de los pacientes de ambos grupos. El 50% de los pacientes tenían solo metástasis óseas, otro 31% de los pacientes presentaban metástasis óseas y de tejidos blandos o ganglios linfáticos y el 19% de los pacientes tenía únicamente metástasis de tejidos blandos o ganglios linfáticos. Se excluyó a los pacientes con metástasis viscerales. Los co-objetivos primarios de eficacia fueron la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr). Además de los co-objetivos primarios, también se determinó el beneficio en base al tiempo hasta el uso de opiáceos para el dolor oncológico, el tiempo hasta el comienzo de quimioterapia citotóxica, el tiempo hasta el deterioro del estado funcional ECOG en ≥ 1 punto y el tiempo hasta la progresión del PSA basado en los criterios del Prostate Cancer Working Group-2 (PCWG2). Los tratamientos en estudio se suspendieron cuando se produjo progresión clínica inequívoca. Los tratamientos también se podían suspender a criterio del investigador en el momento de progresión radiológica confirmada.

La supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr) se evaluó mediante el uso de estudios de imagen secuenciales, definidos por los criterios PCWG2 (para las lesiones óseas) y los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) modificados (para las lesiones de tejidos blandos). El análisis de la SLPr se realizó mediante revisión centralizada de la determinación de progresión radiológica.

En el momento del análisis previsto de la SLPr había 401 eventos, 150 (28%) de los pacientes tratados con ZYTIGA® y 251 (46%) de los tratados con placebo mostraban evidencia radiológica de progresión o habían fallecido. Se observó una diferencia significativa en la SLPr entre los grupos de tratamiento (ver Tabla 3 y Figura 3).

Tabla 3: Estudio 302: Supervivencia libre de progresión radiológica de los pacientes tratados con ZYTIGA® o placebo en combinación con prednisona o prednisolona más análogos de la LHRH u orquiectomía previa

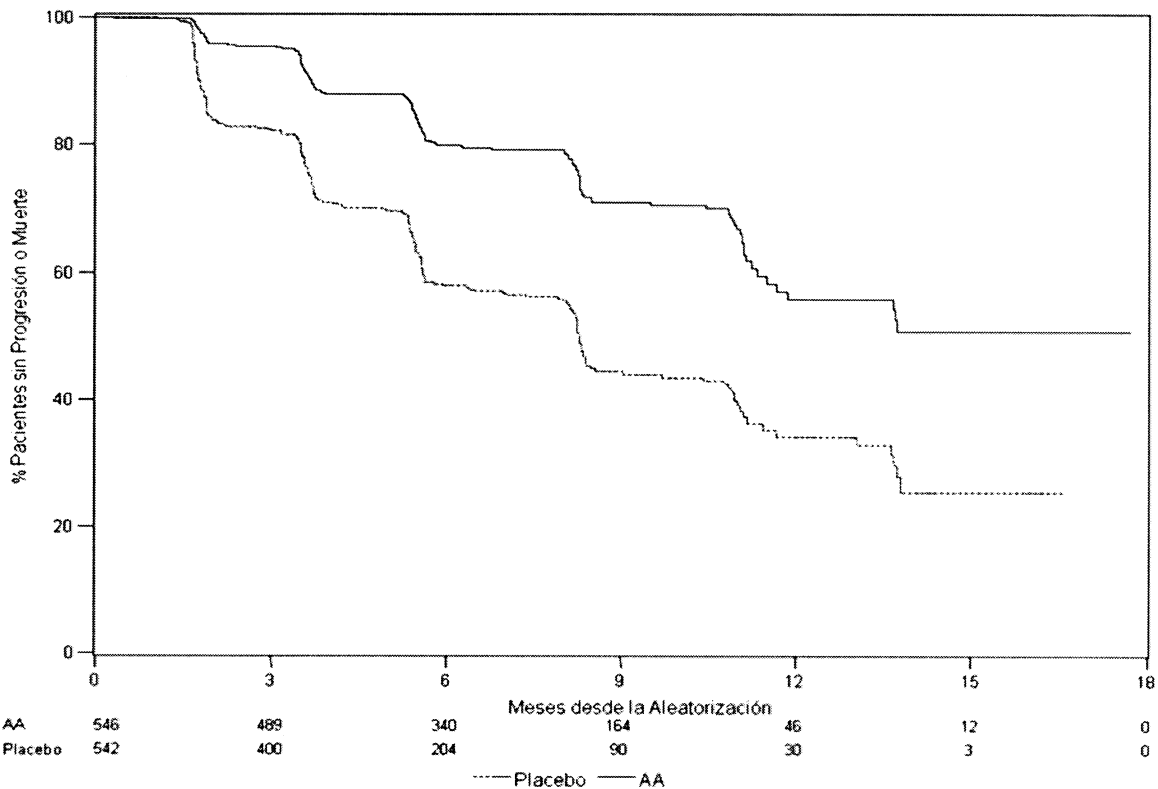
	ZYTIGA® (N=546)	Placebo (N=542)
Supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr)		
Progresión o muerte	150 (28%)	251 (46%)
Mediana de SLPr en meses (IC del 95%)	No alcanzada (11,66; NE)	8,3 (8,12; 8,54)
Valor p*	< 0,0001	
Hazard ratio** (IC del 95%)	0,425 (0,347; 0,522)	

NE=No estimado

* El valor p se deriva de una prueba de rangos logarítmicos estratificada de acuerdo a la puntuación ECOG basal (0 ó 1)

** Un hazard ratio < 1 favorece a ZYTIGA®

Figura 3: Curvas de Kaplan Meier de la supervivencia libre de progresión radiológica en los pacientes tratados con ZYTIGA® o placebo en combinación con prednisona o prednisolona más análogos de la LHRH u orquiectomía previa



AA=ZYTIGA®

No obstante, se continuó con la recolección de datos de los sujetos hasta la fecha del segundo análisis intermedio de la supervivencia global (SG). En la Tabla 4 y en la Figura 4 se presenta la revisión radiológica de la SLPr por el investigador realizada como un análisis de sensibilidad de seguimiento.

Specialist: CPB

Farm. HUETPING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA

MAF revision: FCO

QC: BDM

HA approval date:

AR_ABIR_FCT_500 mg_Po_EUPL Dec-19_V2.0+D_es

Seiscientos siete (607) sujetos mostraban progresión radiológica o habían fallecido: 271 (50%) en el grupo de acetato de abiraterona y 336 (62%) en el grupo placebo. El tratamiento con acetato de abiraterona disminuyó el riesgo de progresión radiológica o de muerte en un 47% en comparación con el placebo (HR=0,530; IC del 95%: [0,451; 0,623], p<0,0001). La mediana de la SLPr fue de 16,5 meses en el grupo de acetato de abiraterona y de 8,3 meses en el grupo placebo.

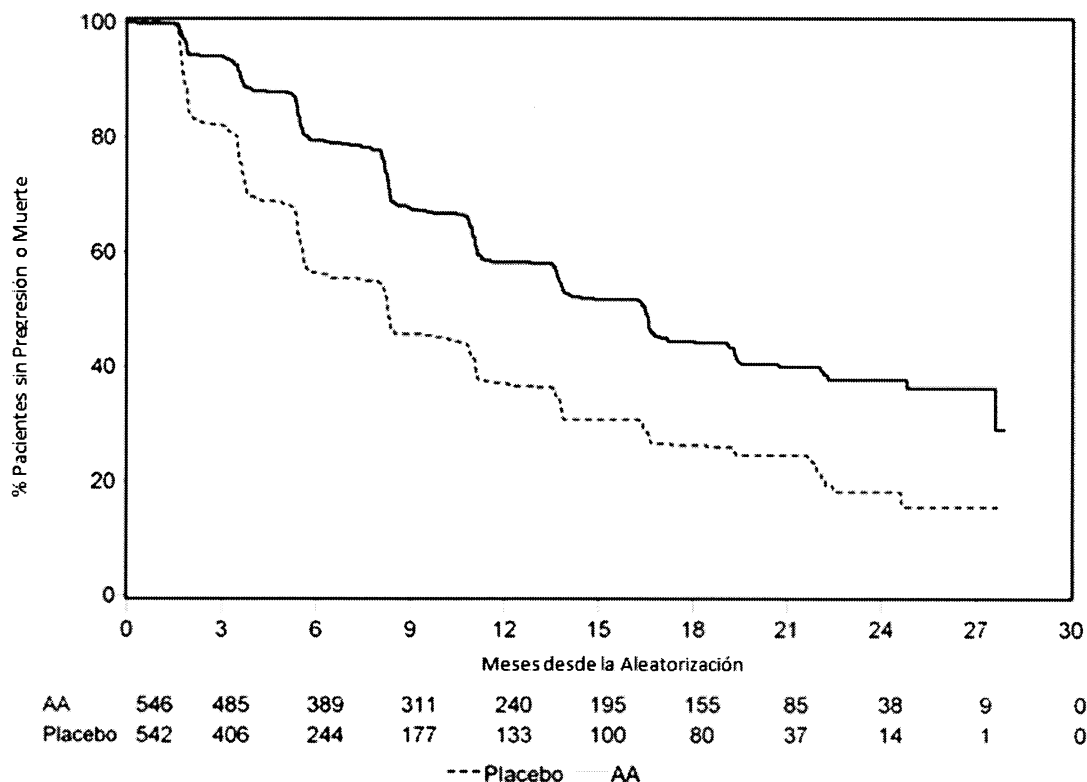
Tabla 4: Estudio 302: Supervivencia libre de progresión radiológica de los pacientes tratados con ZYTIGA® o placebo en combinación con prednisona o prednisolona más análogos de la LHRH u orquiectomía previa (en el segundo análisis intermedio de la SG-revisión del investigador)

	ZYTIGA® (N=546)	Placebo (N=542)
Supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr)		
Progresión o muerte	271 (50%)	336 (62%)
Mediana de SLPr en meses (IC del 95%)	16,5 (13,80; 16,79)	8,3 (8,05; 9,43)
Valor p*	< 0,0001	
Hazard ratio** (IC del 95%)	0,530 (0,451; 0,623)	

* El valor p se deriva de una prueba de rangos logarítmicos estratificada de acuerdo a la puntuación ECOG basal (0 ó 1)

** Un hazard ratio < 1 favorece a ZYTIGA®

Figura 4: Curvas de Kaplan Meier de la supervivencia libre de progresión radiológica en los pacientes tratados con ZYTIGA® o placebo en combinación con prednisona o prednisolona más análogos de la LHRH u orquiectomía previa (en el segundo análisis intermedio de la SG - revisión del investigador)



AA=ZYTIGA®

Se llevó a cabo el análisis intermedio (AI) planificado de la SG tras observarse 333 muertes. Se procedió a la apertura del doble ciego del estudio debido a la magnitud del beneficio clínico observado y a los pacientes del grupo placebo se les ofreció el tratamiento con ZYTIGA®. La supervivencia global fue más prolongada con ZYTIGA® que con el placebo, con una reducción del riesgo de muerte del 25% (HR = 0,752; IC del 95%: [0,606; 0,934], p=0,0097), pero la SG aún no presentaba madurez y los resultados intermedios no alcanzaron los límites pre-especificados para la significación estadística (ver Tabla 3). Después de este AI se siguió realizando seguimiento de la supervivencia.

Se llevó a cabo el análisis final planificado de la SG tras observarse 741 muertes (mediana de seguimiento de 49 meses). El 65% (354 de 546) de los pacientes tratados con ZYTIGA®, en comparación con el 71% (387 de 542) de los pacientes tratados con placebo, habían fallecido. Se demostró un beneficio estadísticamente significativo en la SG a favor del grupo tratado con ZYTIGA® con una reducción del riesgo de muerte del 19,4% (HR=0,806; IC del 95%: [0,697; 0,931], p=0,0033) y una mejora en la mediana de la SG de 4,4 meses (ZYTIGA® 34,7 meses, placebo 30,3 meses) (ver Tabla 5 y Figura 5). Esta mejora se demostró a pesar que el 44% de los pacientes en el grupo placebo recibieron ZYTIGA® como terapia posterior.

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: FCO

QC: BDM

AR_ABIR_FCT_500mg_Pl_EUPL Dec-19_V2.0+D_es

Página 97 de 335

Página 9 de 28

Tabla 5: Estudio 302: Supervivencia global de los pacientes tratados con ZYTIGA® o placebo en combinación con prednisona o prednisolona más análogos de la LHRH u orquiectomía previa

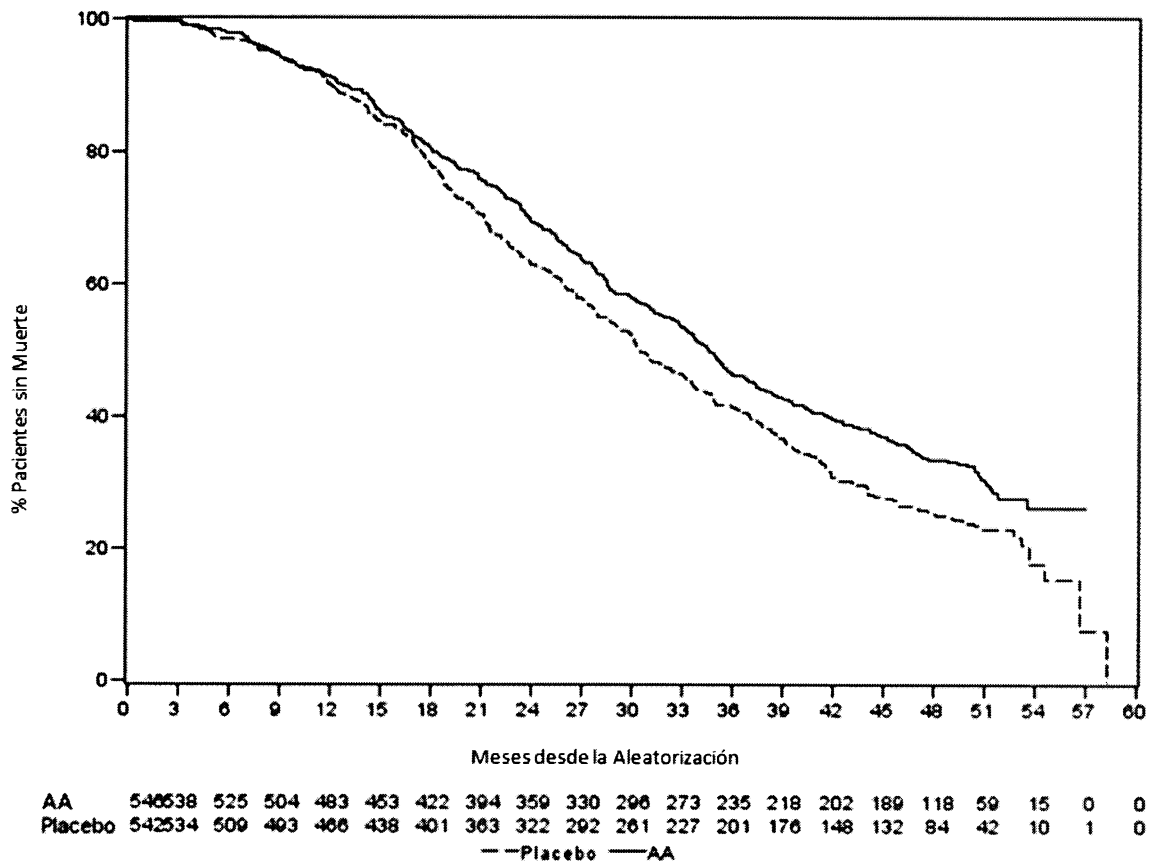
	ZYTIGA® (N=546)	Placebo (N=542)
Análisis intermedio de la supervivencia		
Muertes (%)	147 (27%)	186 (34%)
Mediana de la supervivencia (meses)	No alcanzada	27,2
(IC del 95%)	(NE; NE)	(25,95; NE)
Valor p*	0,0097	
Hazard ratio** (IC del 95%)	0,752 (0,606; 0,934)	
Análisis final de la supervivencia		
Muertes	354 (65%)	387 (71%)
Mediana de la supervivencia global en meses (IC del 95%)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
Valor p*	0,0033	
Hazard ratio** (IC del 95%)	0,806 (0,697; 0,931)	

NE=No Estimado

* El valor p se deriva de una prueba de rangos logarítmicos estratificada de acuerdo a la puntuación ECOG basal (0 ó 1)

** Un hazard ratio < 1 favorece a ZYTIGA®

Figura 5: Curvas de supervivencia de Kaplan Meier de los pacientes tratados con ZYTIGA® o placebo en combinación con prednisona o prednisolona más análogos de la LHRH u orquiectomía previa, análisis final



AA=ZYTIGA®

Además de las mejoras observadas en supervivencia global y SLPr, se demostró un beneficio con el tratamiento con ZYTIGA® frente a placebo en todos los objetivos secundarios, como se muestra a continuación:

Tiempo hasta la progresión del PSA basado en los criterios PCWG2: La mediana del tiempo hasta la progresión del PSA fue de 11,1 meses en los pacientes tratados con ZYTIGA® y de 5,6 meses en los tratados con placebo (HR= 0,488; IC del 95%: [0,420; 0,568], p < 0,0001). El tiempo hasta la progresión del PSA fue de aproximadamente el doble con el tratamiento con ZYTIGA® (HR=0,488). La proporción de sujetos con una respuesta confirmada del PSA fue mayor en el grupo de ZYTIGA® que en el grupo placebo (62% frente al 24%; p < 0,0001). En los sujetos con enfermedad de tejidos blandos medible, se observaron cifras significativamente mayores de respuestas tumorales completas y parciales con el tratamiento con ZYTIGA®.

Tiempo hasta el uso de opiáceos para el dolor oncológico: La mediana del tiempo hasta el uso de opiáceos para el dolor asociado al cáncer de próstata en el momento del análisis final fue de 33,4 meses en los pacientes tratados con ZYTIGA® y fue de 23,4 meses en los que recibieron placebo (HR=0,721; IC del 95%: [0,614; 0,846], p < 0,0001).

Tiempo hasta el comienzo de quimioterapia citotóxica: La mediana del tiempo hasta el comienzo de quimioterapia citotóxica fue de 25,2 meses en los pacientes tratados con ZYTIGA® y de 16,8 meses en los tratados con placebo (HR= 0,580; IC del 95%: [0,487; 0,691], p < 0,0001).

Tiempo hasta el deterioro del estado funcional del ECOG en ≥ 1 punto: La mediana del tiempo hasta el deterioro del estado funcional del ECOG en ≥ 1 punto fue de 12,3 meses en los pacientes tratados con ZYTIGA® y de 10,9 meses en los que recibieron placebo (HR=0,821; IC del 95%: [0,714; 0,943], p = 0,0053).

Los siguientes criterios de valoración demostraron una superioridad estadísticamente significativa a favor del tratamiento con ZYTIGA®:

Respuesta objetiva: la respuesta objetiva se definió como la proporción de sujetos con enfermedad medible que logran una respuesta completa o parcial según los criterios RECIST (el tamaño basal de los ganglios linfáticos debía ser ≥ 2 cm para que se considerase una lesión diana). La proporción de sujetos con enfermedad medible basal que lograron una respuesta objetiva fue del 36% en el grupo de ZYTIGA® y del 16% en el grupo placebo (p < 0,0001).

Dolor: el tratamiento con ZYTIGA® redujo significativamente el riesgo de progresión de la intensidad media del dolor en un 18% en comparación con el placebo (p=0,0490). La mediana del tiempo hasta la progresión fue de 26,7 meses en el grupo de ZYTIGA® y de 18,4 meses en el grupo placebo.

Tiempo hasta el empeoramiento de la escala FACT-P (Puntuación Total): el tratamiento con ZYTIGA® disminuyó el riesgo de empeoramiento de la FACT-P (Puntuación Total) en un 22% en comparación con el placebo (p=0,0028). La mediana del tiempo hasta el empeoramiento de la FACT-P (Puntuación Total) fue de 12,7 meses en el grupo de ZYTIGA® y de 8,3 meses en el grupo placebo.

Estudio 301 (pacientes que habían recibido quimioterapia previa)

En el estudio 301 participaron pacientes que habían recibido docetaxel previamente. No fue necesario que los pacientes mostraran progresión de la enfermedad durante el tratamiento con docetaxel, ya que la toxicidad debida a esta quimioterapia podría haber conducido a la suspensión del tratamiento. Se mantuvo a los pacientes con los tratamientos en estudio hasta la progresión del PSA (aumento confirmado del 25 % con respecto al valor basal/mínimo del paciente) conjuntamente con progresión radiológica y progresión sintomática o clínica según definición del protocolo. En este ensayo se excluyó a los pacientes que ya habían recibido previamente ketoconazol para el tratamiento del cáncer de próstata. El objetivo principal de eficacia fue la supervivencia global.

La mediana de edad de los pacientes seleccionados fue de 69 años (intervalo de 39-95). El número de pacientes tratados con ZYTIGA® por distribución de raza fue 737 caucásicos (93,2 %), 28 de raza negra (3,5 %), 11 asiáticos (1,4 %) y 14 de otras razas (1,8 %). El 11 % de los pacientes seleccionados obtuvieron una valoración del estado funcional del ECOG de 2; el 70 % presentaron signos radiológicos de progresión de la enfermedad con o sin progresión del PSA; el 70 % habían recibido una quimioterapia citotóxica previa y 30 % habían recibido dos. El 11 % de los pacientes tratados con ZYTIGA® presentaban metástasis hepáticas.

En un análisis planeado realizado después de observar 552 fallecimientos, el 42 % (333 de 797) de los pacientes tratados con ZYTIGA®, en comparación con el 55 % (219 de 398) de los pacientes tratados con placebo, habían fallecido. En los pacientes tratados con ZYTIGA® se observó una mejora estadísticamente significativa de la mediana de la supervivencia global (ver Tabla 6).

Tabla 6: Supervivencia global de los pacientes tratados con ZYTIGA® o placebo en combinación con prednisona o prednisolona más análogos de la LHRH u orquiectomía previa

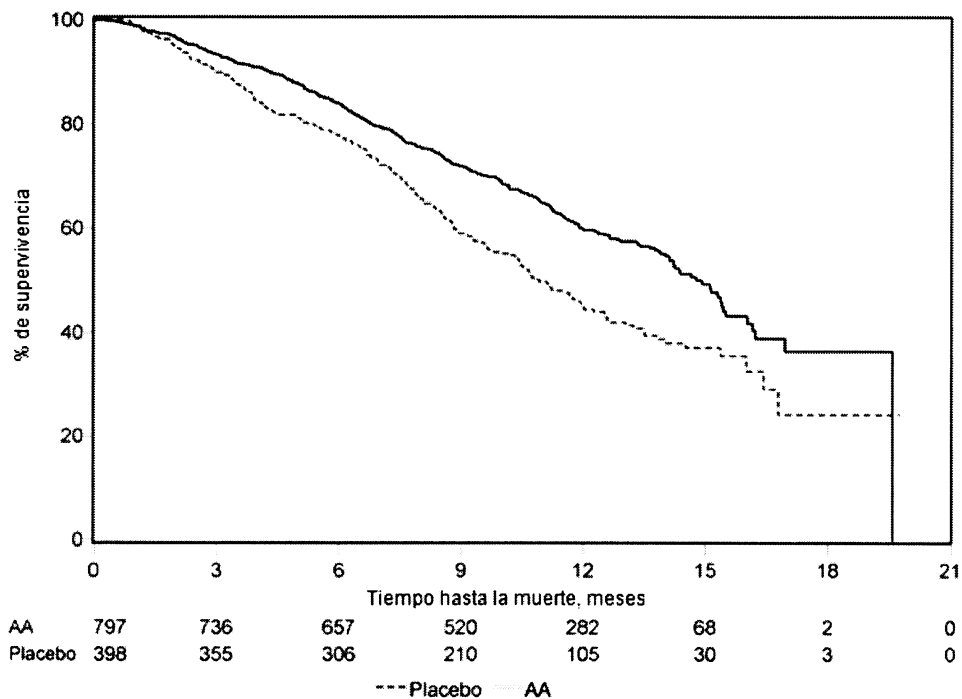
	ZYTIGA® (N=797)	Placebo (N=398)
Análisis Principal de la Supervivencia		
Muertes (%)	333 (42%)	219 (55%)
Mediana de la supervivencia (meses) (IC del 95%)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
valor p ^a	< 0,0001	
Hazard ratio (IC del 95%) ^b	0,646 (0,543; 0,768)	
Análisis Actualizado de la Supervivencia		
Muertes (%)	501 (63%)	274 (69%)
Mediana de la supervivencia (meses) (IC del 95%)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
Hazard ratio (IC del 95%) ^b	0,740 (0,638; 0,859)	

^a El valor-p se deriva de una prueba de rangos logarítmicos estratificada según el índice del estado funcional ECOG (0-1 vs 2), la valoración del dolor (ausente vs presente), el número de esquemas previos de quimioterapia (1 vs 2) y el tipo de progresión de la enfermedad (PSA solo vs radiológica).

^b El hazard ratio se deriva de un modelo proporcional estratificado de riesgos. Hazard ratio <1 favorece a ZYTIGA®.

En todos los puntos temporales evaluados después de los primeros meses de tratamiento, una mayor proporción de los pacientes tratados con ZYTIGA® seguían vivos, en comparación con la proporción de pacientes que recibieron placebo (ver Figura 6).

Figura 6: Curvas de supervivencia de Kaplan Meier de los pacientes tratados con ZYTIGA® o placebo en combinación con prednisona o prednisolona más análogos de la LHRH u orquiectomía previa



AA=ZYTIGA®

Specialist: CPB

HA approval date:

IF-2020-15204470-APN-DGA#ANMAT

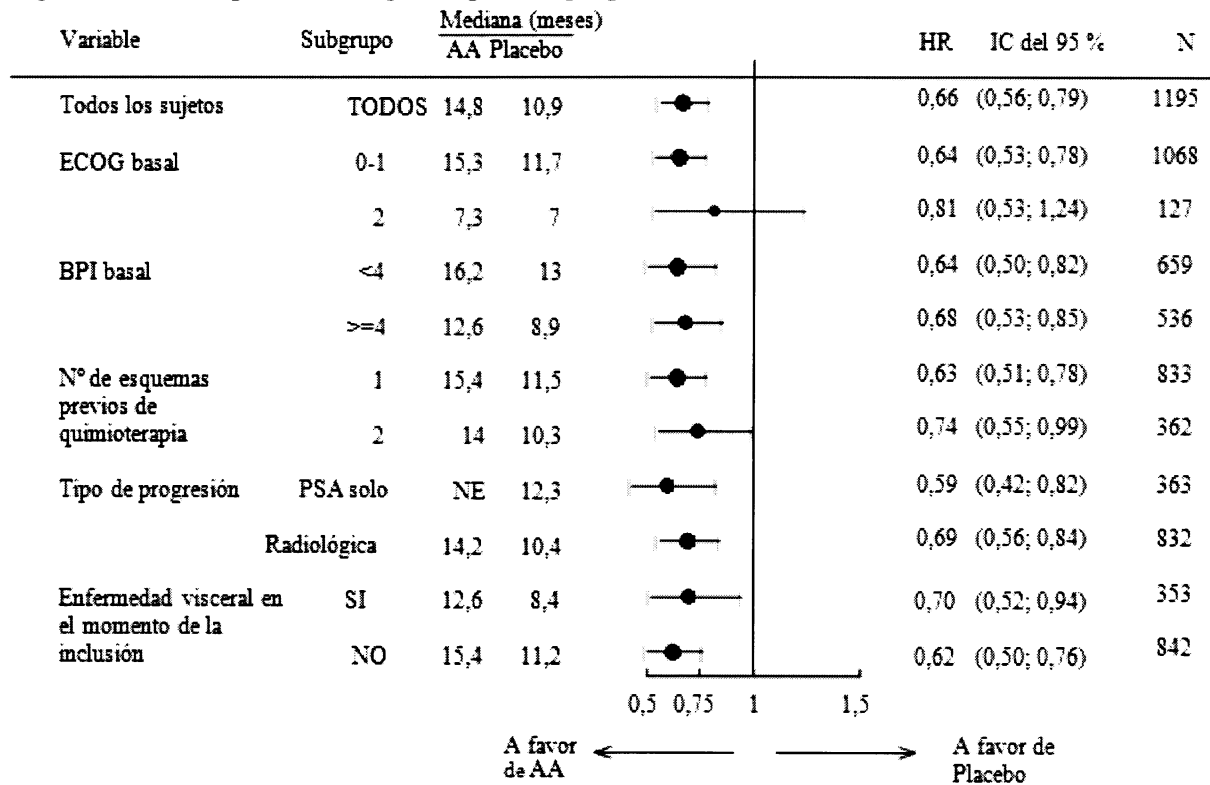
MAF revision: FCO

QC: BDM

AR_ABIR_FCT_500 mg_PI_EUPI Dec-19_V2.0+D_es

Los análisis de supervivencia por subgrupos revelaron un efecto beneficioso constante en la supervivencia con el tratamiento con ZYTIGA® (ver Figura 7).

Figura 7: Supervivencia global por subgrupos: hazard ratio e intervalo de confianza del 95%



AA = ZYTIGA®; BPI = Brief Pain Inventory (Cuestionario de dolor abreviado); IC = Intervalo de Confianza; ECOG = Valoración del estado funcional del *Eastern Cooperative Oncology Group*; HR= hazard ratio; NE = no evaluable

Además de la mejoría observada en la supervivencia global, todos los criterios de valoración secundarios del estudio favorecieron a ZYTIGA® y fueron estadísticamente significativos después de realizar los ajustes necesarios para los distintos análisis tal y como se describe a continuación:

Los pacientes tratados con ZYTIGA® obtuvieron una tasa de respuesta del PSA total significativamente mayor (definida como una reducción ≥ 50 % con respecto al valor basal), en comparación con los que recibieron placebo, 38 % frente al 10 %, $p < 0,0001$.

La mediana del tiempo hasta la progresión del PSA fue de 10,2 meses en los pacientes tratados con ZYTIGA® y de 6,6 meses en los pacientes tratados con placebo (HR = 0,580; IC del 95 %: [0,462; 0,728], $p < 0,0001$).

La mediana de la supervivencia libre de progresión radiológica fue de 5,6 meses en los pacientes tratados con ZYTIGA® y de 3,6 meses en los pacientes que recibieron placebo (HR= 0,673; IC del 95 %: [0,585; 0,776], $p < 0,0001$).

Dolor

La proporción de pacientes con alivio del dolor fue estadística y significativamente mayor en el grupo de ZYTIGA® que en el grupo de placebo (44 % frente al 27 %, $p=0,0002$). La respuesta de alivio del dolor se definió como una reducción de al menos un 30 % con respecto al valor basal de la puntuación BPI-SF de la intensidad del peor dolor sentido en las últimas 24 horas, sin un aumento de la puntuación del uso de analgésicos observado en dos evaluaciones consecutivas separadas por un intervalo de 4 semanas. En el análisis del alivio del dolor se incluyó únicamente a pacientes con una puntuación del dolor basal ≥ 4 y con al menos otra puntuación del dolor posterior a la basal (N=512).

Un menor porcentaje de pacientes tratados con ZYTIGA® presentaron progresión del dolor en comparación con los pacientes tratados con placebo al cabo de 6 meses (22 % frente al 28 %), 12 meses (30 % frente al 38 %) y 18 meses (35 % frente al 46 %). La progresión del dolor se definió como un aumento con respecto al valor basal ≥ 30 % en la puntuación BPI-SF de la intensidad del peor dolor sentido en las últimas 24 horas sin una disminución de la puntuación de uso de analgésicos observado en dos visitas consecutivas, o un aumento ≥ 30 % en la puntuación del uso de analgésicos observado en dos visitas consecutivas. El tiempo hasta la progresión del dolor en el percentil 25 fue de 7,4 meses en el grupo de ZYTIGA® y de 4,7 meses en el grupo placebo.

Acontecimientos óseos

Un menor porcentaje de pacientes del grupo de ZYTIGA® presentaron acontecimientos óseos en comparación con el grupo placebo a los 6 meses (18 % frente al 28 %), 12 meses (30 % frente al 40 %) y 18 meses (35 % frente al 40 %). El tiempo transcurrido hasta el primer acontecimiento óseo en el percentil 25 fue el doble en el grupo de ZYTIGA® que en el grupo control, con 9,9 meses frente a 4,9 meses. Un acontecimiento óseo se definió como una fractura patológica, compresión medular, radioterapia paliativa ósea o cirugía ósea.

Población pediátrica

Ver sección “Posología y forma de administración” para información sobre el uso en población pediátrica.

Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción

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

La administración de acetato de abiraterona con alimentos, en comparación con la administración en ayunas, aumenta hasta en 10 veces (AUC) y hasta en 17 veces (C_{max}) la exposición sistémica media de abiraterona, dependiendo del contenido graso de la comida. Si se considera la variación normal en el contenido y la composición de las comidas, la administración de ZYTIGA® con las comidas puede dar lugar a exposiciones muy variables. Por lo tanto, ZYTIGA® no se debe tomar con alimentos. Se debe tomar al menos dos horas después de las comidas y no se debe ingerir ningún alimento por lo menos hasta una hora después de su administración. Los comprimidos se deben tragar enteros con agua (ver “Posología y forma de administración”).

Specialist: CPB

Farm. HUEI PING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA

IF-2020-15204470-APN-DGA#ANMAT

MAF revision: FCO

QC: BDM

HA approval date:

AR_ABIR_FCT_500mg_PL_EUP Dec-19_V2.0+D_es

Página 109 de 95

Página 15 de 28

Distribución

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

Biotransformación

Tras la administración oral de acetato de ¹⁴C-abiraterona en cápsulas, el acetato de abiraterona se hidroliza a abiraterona, que experimenta un metabolismo que incluye sulfatación, hidroxilación y oxidación principalmente en el hígado. La mayor parte de la radiactividad circulante (aproximadamente el 92 %) se encuentra en forma de metabolitos de abiraterona. De los 15 metabolitos detectables, 2 metabolitos principales, el sulfato de abiraterona y el N-óxido de sulfato de abiraterona, representan cada uno de ellos aproximadamente el 43 % de la radiactividad total.

Eliminación

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

Insuficiencia hepática

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

En otro ensayo, se evaluó la farmacocinética de abiraterona en pacientes (n=8) con insuficiencia hepática preexistente grave (Clase C de Child-Pugh) y en 8 sujetos control sanos con función hepática normal. El AUC a la abiraterona aumentó en aproximadamente un 600% y la fracción libre del medicamento aumentó en un 80% en los pacientes con insuficiencia hepática grave en comparación con los sujetos con función hepática normal.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática preexistente leve. Se debe evaluar con precaución el uso de acetato de abiraterona en pacientes con insuficiencia hepática moderada en los cuales el beneficio debe superar claramente el posible riesgo (ver “Posología y forma de administración” y “Advertencias y precauciones especiales de empleo”). Acetato de abiraterona no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver “Posología y forma de administración”, “Contraindicaciones” y “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

En los pacientes que desarrollan hepatotoxicidad durante el tratamiento, es posible que haya que interrumpir el mismo y ajustar la dosis (ver “Posología y forma de administración” y “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Insuficiencia renal

Se comparó la farmacocinética del acetato de abiraterona en pacientes con enfermedad renal crónica terminal en tratamiento estable con hemodiálisis con sujetos control pareados que tenían una función renal normal. La exposición sistémica a la abiraterona después de una dosis oral única de 1.000 mg no aumentó en sujetos con enfermedad renal crónica terminal en diálisis. La administración en pacientes con

Specialist: CPB

MAF revision: FCO

QC: BDM

HA approval date:

AR_ABIR_FCT_500mg_PI_EUPJ Dec-19_V2.0+D_es

IF-2020-15204470-APN-DGA#ANMAT

Página 141 de 355

insuficiencia renal, incluso grave, no precisa una reducción de la dosis (ver “Posología y forma de administración”). Sin embargo, no hay experiencia clínica en pacientes con cáncer de próstata e insuficiencia renal grave. Se recomienda precaución en estos pacientes.

Datos preclínicos sobre seguridad

En todos los estudios de toxicidad en animales, las concentraciones de testosterona circulante se redujeron de forma significativa. Como resultado, se observó una reducción del peso de los órganos y cambios morfológicos y/o histopatológicos en los órganos reproductores, las glándulas suprarrenales, la hipófisis y las glándulas mamarias. Todos los cambios fueron total o parcialmente reversibles. Los cambios en los órganos reproductores y los órganos sensibles a los andrógenos son compatibles con la farmacología de abiraterona. Todos los cambios hormonales relacionados con el tratamiento fueron reversibles o remitieron tras un período de recuperación de 4 semanas.

En estudios de fertilidad en ratas macho y hembra, el acetato de abiraterona redujo la fertilidad, lo que fue totalmente reversible en 4 a 16 semanas tras la suspensión del acetato de abiraterona.

En un estudio de toxicidad para el desarrollo en la rata, acetato de abiraterona afectó al embarazo, incluyendo una disminución del peso fetal y de la supervivencia. Se observaron efectos en los genitales externos, si bien acetato de abiraterona no fue teratogénico.

En estos estudios de toxicidad para la fertilidad y desarrollo realizados en ratas, todos los efectos estuvieron relacionados con la actividad farmacológica de abiraterona.

Además de los cambios en los órganos reproductores observados en todos los estudios toxicológicos realizados en animales, los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. Acetato de abiraterona no fue carcinógeno en un estudio de 6 meses en ratón transgénico (Tg.rasH2). En un estudio de carcinogénesis de 24 meses en rata, acetato de abiraterona aumentó la incidencia de neoplasias de célula intersticial de testículos. Este hallazgo se considera relacionado con la acción farmacológica de abiraterona y específico de rata. Acetato de abiraterona no fue carcinogénico en ratas hembras.

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

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Este medicamento debe ser prescrito por un profesional sanitario adecuado.

Posología

La dosis recomendada es de 1.000 mg (dos comprimidos de 500 mg) en una sola dosis diaria que no se debe tomar con alimentos (ver “Forma de administración” más adelante). La toma de los comprimidos con alimentos aumenta la exposición sistémica a abiraterona (ver “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción” y “Propiedades farmacocinéticas”).

Posología de prednisona o prednisolona

En el CPHSm, ZYTIGA® se utiliza con 5 mg de prednisona o prednisolona al día.

En el CPRCm, ZYTIGA® se utiliza con 10 mg de prednisona o prednisolona al día.

Specialist: CPB

HA approval date:

CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

MAF revision: FCO

QC: BDM

AR_ABIR_FCT_500 mg_PI_FUJ1 Dec-19_V2.0+D_es

IF-2020-15204470-APN-DGA#ANMAT

Página 15 de 55

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

Monitoreo recomendado

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

En los pacientes con hipopotasemia preexistente o en aquellos que desarrollan hipopotasemia durante el tratamiento con ZYTIGA®, se debe considerar mantener el nivel de potasio del paciente $\geq 4,0$ mM.

En cuanto a los pacientes que presenten toxicidades de Grado ≥ 3 , incluyendo hipertensión, hipopotasemia, edema y otras toxicidades no relacionadas con los mineralocorticoides, se debe suspender el tratamiento y establecer un control médico apropiado. El tratamiento con ZYTIGA® no se debe reanudar hasta que los síntomas de la toxicidad se hayan resuelto a Grado 1 o a la situación basal.

Si se olvida una dosis diaria de ZYTIGA®, prednisona o prednisolona, se debe reanudar el tratamiento al día siguiente con las dosis diarias habituales.

Hepatotoxicidad

En pacientes que desarrollan hepatotoxicidad durante el tratamiento (elevación de la alanina aminotransferasa [ALT] o elevación de la aspartato aminotransferasa [AST] más de 5 veces por encima del límite superior de la normalidad [LSN]), se debe suspender el tratamiento inmediatamente (ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo”). Una vez que las pruebas de la función hepática vuelvan a los valores basales del paciente, el tratamiento podrá reanudarse con una dosis reducida de 500 mg (un comprimido) una vez al día. En los pacientes que reanuden el tratamiento, se debe monitorizar las transaminasas séricas como mínimo una vez cada dos semanas durante tres meses y, posteriormente, una vez al mes. Si la hepatotoxicidad reaparece con la dosis reducida de 500 mg al día, se debe interrumpir el tratamiento.

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

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve preexistente, Clase A de Child-Pugh.

La insuficiencia hepática moderada (Clase B de Child-Pugh), ha mostrado que aumenta la exposición sistémica a abiraterona aproximadamente cuatro veces después de una dosis única oral de 1.000 mg de acetato de abiraterona (ver “Propiedades farmacocinéticas”). No hay datos clínicos de seguridad ni eficacia de dosis múltiples de acetato de abiraterona administrados a pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh Clase B o C). No se pueden predecir ajustes de dosis. Se debe evaluar con precaución el uso de ZYTIGA® en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en los cuales el beneficio debe superar claramente el posible riesgo (ver “Posología y forma de administración” y “Propiedades farmacocinéticas”). ZYTIGA® no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática

Specialist: CPB

Farm. KUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

MAF revision: FCO

QC: BDM

HA approval date:

AR_ABIR_FCT_500mg_PL_EUPJ Dec-19_V2.0+D_es

Página 15 de 35

Página 18 de 28

grave (ver “Contraindicaciones”, “Advertencias y precauciones especiales de empleo” y “Propiedades farmacocinéticas”).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver “Propiedades farmacocinéticas”). Sin embargo, no existe experiencia clínica en pacientes con cáncer de próstata e insuficiencia renal grave, por lo que se recomienda precaución en estos pacientes (ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Población pediátrica

El uso de ZYTIGA® en la población pediátrica no es relevante.

Forma de administración

ZYTIGA® se administra por vía oral.

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

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la “Composición cualitativa y cuantitativa”.
- Mujeres embarazadas o que puedan estarlo (ver “Fertilidad, embarazo y lactancia”).
- Insuficiencia hepática grave [Clase C de Child-Pugh (ver “Posología y forma de administración”, “Advertencias y precauciones especiales de empleo” y “Propiedades farmacocinéticas)].
- ZYTIGA® con prednisona o prednisolona está contraindicado en combinación con Ra-223.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

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

ZYTIGA® puede causar hipertensión, hipopotasemia y retención de líquidos (ver “Reacciones adversas”) como consecuencia del aumento de las concentraciones de mineralocorticoides resultantes de la inhibición del CYP17 (ver “Propiedades farmacodinámicas”). La administración simultánea de un corticosteroide suprime el efecto de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), reduciendo con ello la incidencia y la gravedad de estas reacciones adversas. Este medicamento se debe administrar con precaución a pacientes con enfermedades subyacentes que puedan verse agravadas por elevaciones de la presión arterial, hipopotasemia (por ejemplo, pacientes tratados con glucósidos cardíacos) o retención de líquidos (por ejemplo, pacientes con insuficiencia cardíaca, angina de pecho grave o inestable, infarto de miocardio reciente o arritmia ventricular y pacientes con insuficiencia renal grave).

ZYTIGA® se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular. Los ensayos Fase III realizados con ZYTIGA® excluyeron a pacientes con hipertensión no controlada, cardiopatía clínicamente significativa evidenciada por infarto de miocardio, o episodios tromboticos arteriales en los últimos 6 meses, angina grave o inestable, insuficiencia cardiaca de Clase III o IV de la New York Heart Association (NYHA) (estudio 301) o insuficiencia cardiaca de Clase II a IV (estudios 3011 y 302) o fracción de eyección cardiaca < 50%. En los estudios 3011 y 302, se excluyó a los pacientes con fibrilación auricular u otras arritmias cardíacas con necesidad de tratamiento médico. No se ha establecido la seguridad en pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) < 50% o

Specialist: CPB

Farm. HUELPING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

HA approval date:

MAF revision: FCO

QC: BDM

AR_ABIR_FCT_500mg_PI_EUPJ Dec-19_V2.0+D_es

IF-2020-15204470-APN-DGA#ANMAT

insuficiencia cardíaca de Clase III o IV de la NYHA (en el estudio 301) o insuficiencia cardíaca de Clase II a IV de la NYHA (en los estudios 3011 y 302) (ver “Reacciones adversas” y “Propiedades farmacodinámicas”).

Antes de tratar a pacientes con riesgo significativo de insuficiencia cardíaca congestiva (por ejemplo, historial de insuficiencia cardíaca, hipertensión no controlada, o episodios cardíacos tales como cardiopatía isquémica), se debe considerar la obtención de una evaluación de la función cardíaca (por ejemplo, electrocardiograma). Antes del tratamiento con ZYTIGA®, se debe tratar la insuficiencia cardíaca y optimizar la función cardíaca. Se debe corregir y controlar la hipertensión, la hipopotasemia y la retención de líquidos. Durante el tratamiento, se debe monitorizar la presión arterial, la potasemia, la retención de líquidos (aumento de peso, edema periférico) y otros signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva cada dos semanas durante 3 meses, posteriormente una vez al mes y se deben corregir las anomalías. Se ha observado prolongación del intervalo QT en pacientes que experimentan hipopotasemia asociada al tratamiento con ZYTIGA®. Se debe evaluar la función cardíaca como está clínicamente indicado, establecer su manejo adecuado y considerar suspender este tratamiento si hay un descenso clínicamente significativo en la función cardíaca (ver “Posología y forma de administración”).

Hepatotoxicidad e insuficiencia hepática

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

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

Los pacientes con hepatitis vírica activa o sintomática fueron excluidos de los ensayos clínicos; en consecuencia, no existen datos que respalden el uso de ZYTIGA® en esta población.

No hay datos sobre la seguridad ni eficacia clínica de dosis múltiples de acetato de abiraterona cuando se administra a pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Clase B o C de Child-Pugh). Se debe evaluar con precaución el uso de ZYTIGA® en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en los cuales el beneficio debe superar claramente el posible riesgo (ver “Posología y forma de administración” y “Propiedades farmacocinéticas”). ZYTIGA® no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver “Posología y forma de administración”, “Contraindicaciones” y “Propiedades farmacocinéticas”).

Durante la comercialización se han notificado casos raros de insuficiencia hepática aguda y hepatitis fulminante, algunos con desenlace mortal (ver “Reacciones adversas”).

Retirada de corticosteroides y respuesta a situaciones de estrés

Se recomienda precaución y monitorizar la insuficiencia adrenocortical si los pacientes dejan de tomar prednisona o prednisolona. Si se mantiene el tratamiento con ZYTIGA® después de retirar los corticosteroides, se debe controlar en los pacientes la aparición de síntomas por exceso de mineralocorticoides (ver más arriba).

Specialist: CPB

Farm. HUEI PING TSA
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

HA approval date:

MAF revision: FCO

QC: BDM

AR_ABIR_FCT_500mg_PL_EUPJ Dec-19_V2.0+D_es

IF-2020-15204470-APN-DGA#ANMAT

Página 19 de 35

Página 20 de 28

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

Densidad ósea

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

Uso previo de ketoconazol

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

Hiperglucemia

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

Uso con quimioterapia

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del uso concomitante de ZYTIGA® con quimioterapia citotóxica (ver “Propiedades farmacodinámicas”).

Intolerancia a los excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento también contiene más de 1,18 mmol (o 27 mg) de sodio por dosis de dos comprimidos, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Posibles riesgos

En hombres con cáncer de próstata metastásico puede aparecer anemia y disfunción sexual incluyendo a aquellos en tratamiento con ZYTIGA®.

Efectos sobre el músculo esquelético

Se han reportado casos de miopatía y rhabdomiólisis en pacientes tratados con ZYTIGA®. La mayoría de los casos se desarrollaron en los primeros 6 meses de tratamiento y se recuperaron tras la retirada del tratamiento con ZYTIGA®. Se recomienda precaución en los pacientes tratados simultáneamente con medicamentos asociados con casos de miopatía/rhabdomiólisis.

Interacciones con otros medicamentos

Debido al riesgo de disminución de la exposición a abiraterona, durante el tratamiento se deben evitar los inductores potentes del CYP3A4 a menos que no exista alternativa terapéutica (ver “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

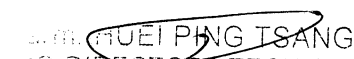
Combinación de abiraterona y prednisona/prednisolona con Ra-223

El tratamiento con abiraterona y prednisona/prednisolona en combinación con Ra-223 está contraindicado (ver “Contraindicaciones”) debido a un aumento del riesgo de fracturas y una tendencia a una mayor mortalidad entre los pacientes con cáncer de próstata asintomáticos o levemente sintomáticos, tal como se observó en los ensayos clínicos.

Se recomienda que el tratamiento posterior con Ra-223 no se inicie durante al menos 5 días después de la última administración de ZYTIGA® en combinación con prednisona/prednisolona.

Specialist: CPB

HA approval date:


M. GUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

MAF revision: FCO

QC: BDM

AR_ABIR_FCT_500mg_P1_EUP1 Dec-19_V2.0+D_es

IF-2020-15204470-APN-DGA#ANMAT

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Efecto de los alimentos sobre acetato de abiraterona

La administración con alimentos aumenta significativamente la absorción del acetato de abiraterona. No se ha establecido la eficacia y la seguridad cuando se administra con alimentos, por lo tanto, este medicamento no se debe tomar con alimentos (ver “Posología y forma de administración” y “Propiedades farmacocinéticas”).

Interacciones con otros medicamentos

Posibilidad de que otros medicamentos afecten a la exposición de abiraterona

En un estudio clínico de interacción farmacocinética en sujetos sanos pretratados con rifampicina, un inductor potente del CYP3A4, 600 mg una vez al día durante 6 días seguido de una única dosis de acetato de abiraterona de 1.000 mg, el AUC_∞ plasmática media de abiraterona se redujo un 55%.

Se recomienda evitar los inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital, Hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]) durante el tratamiento a menos que no exista alternativa terapéutica.

En un estudio clínico independiente de interacción farmacocinética en sujetos sanos, la co-administración con ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A4, no tuvo un efecto clínico significativo en la farmacocinética de abiraterona.

Posibilidad de que afecte a la exposición de otros medicamentos

Abiraterona es un inhibidor de las enzimas hepáticas metabolizadoras CYP2D6 y CYP2C8.

En un estudio realizado para evaluar los efectos del acetato de abiraterona (administrado conjuntamente con prednisona) en una sola dosis de dextrometorfano, un sustrato del CYP2D6, la exposición sistémica (AUC) de dextrometorfano aumentó en aproximadamente 2,9 veces. El AUC₂₄ del dextrometorfano, el metabolito activo de dextrometorfano, aumentó aproximadamente un 33 %.

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

En un estudio de interacción CYP2C8 fármaco-fármaco en sujetos sanos, el AUC de pioglitazona aumentó un 46% y los AUCs de M-III y M-IV, los metabolitos activos de pioglitazona, disminuyeron un 10% cada uno cuando pioglitazona se administró conjuntamente con una dosis única de 1.000 mg de acetato de abiraterona. Aunque estos resultados indican que no se espera un aumento clínicamente significativo en la exposición cuando se combina ZYTIGA® con medicamentos que se eliminan principalmente por el CYP2C8, cuando se utilicen concomitantemente, se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos de toxicidad relacionados con un sustrato del CYP2C8 con un índice terapéutico estrecho.

In vitro, los metabolitos principales sulfato de abiraterona y N-óxido de sulfato de abiraterona demostraron que inhiben la absorción hepática del transportador OATP1B1 y como consecuencia esto

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUEI PING TSA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

MAF revision: FCO

QC: BDM

AR_ABIR_FCT_500mg_PL_EUP_Dos-19_V2.0+D_es

IF-2020-15204470-APN-DGA#ANMAT

Página 13 de 35

Página 22 de 28

puede aumentar las concentraciones de medicamentos eliminados por el OATP1B1. No hay datos clínicos disponibles para confirmar la interacción basada en el transportador.

Uso con medicamentos que prolongan el intervalo QT

Debido a que el tratamiento de deprivación de andrógenos puede prolongar el intervalo QT, se recomienda precaución cuando se administre ZYTIGA® con medicamentos que prolongan el intervalo QT o medicamentos capaces de inducir *torsades de pointes* tales como antiarrítmicos de clase IA (por ejemplo quinidina, disopiramida) o de clase III (por ejemplo amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacino, antipsicóticos, etc.

Uso con Espironolactona

Espironolactona se une al receptor androgénico y puede elevar los niveles del antígeno prostático específico (PSA). No está recomendado el uso con ZYTIGA® (ver “Propiedades farmacodinámicas”).

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

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

Anticoncepción en hombres y mujeres

Se desconoce si la abiraterona o sus metabolitos están presentes en el semen. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, debe utilizar un preservativo. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer en edad fértil, debe utilizar preservativo conjuntamente con otro método anticonceptivo eficaz. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver “Datos preclínicos sobre seguridad”).

Embarazo

ZYTIGA® no se debe utilizar en mujeres y está contraindicado en mujeres embarazadas o que puedan estarlo (ver “Contraindicaciones” y “Datos preclínicos sobre seguridad”).

Lactancia

ZYTIGA® no está indicado en mujeres.

Fertilidad

La abiraterona afectó a la fertilidad de ratas macho y hembra, pero estos efectos fueron totalmente reversibles (ver “Datos preclínicos sobre seguridad”).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de ZYTIGA® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

En un análisis de las reacciones adversas en el conjunto de estudios Fase III de ZYTIGA®, las reacciones adversas que se observaron en $\geq 10\%$ de los pacientes fueron edema periférico, hipopotasemia, hipertensión, infección urinaria, y elevación de la alanina aminotransferasa y/o elevación de la aspartato aminotransferasa.

Specialist: CPB

Farm. HUEILING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

MAF revision: FCO

QC: BDM

HA approval date:

AR_ABIR_FCT_500mg_PL_EUPL Dec-19_V2.0+D_es

Página 125 de 355

Página 23 de 28

Otras reacciones adversas importantes incluyen, trastornos cardiacos, hepatotoxicidad, fracturas y alveolitis alérgica.

ZYTIGA® puede causar hipertensión, hipopotasemia y retención de líquidos como consecuencia farmacodinámica de su mecanismo de acción. En los ensayos Fase III, las reacciones adversas esperadas a los mineralocorticoides se observaron con más frecuencia en los pacientes tratados con acetato de abiraterona que en los que recibieron placebo: hipopotasemia 18% frente al 8 %; hipertensión 22% frente al 16% y retención de líquidos (edema periférico) 23% frente al 17%, respectivamente. En los pacientes tratados con acetato de abiraterona, se observaron hipopotasemia Grado 3 y 4 de CTCAE (versión 4.0) en el 6% y el 2% de los pacientes, hipertensión arterial Grado 3 y 4 de CTCAE (versión 4.0) en el 8% y el 5% de los pacientes, y retención de líquidos (edema periférico) Grados 3 y 4 en el 1% y el 1% de los pacientes, respectivamente. Las reacciones a los mineralocorticoides generalmente se controlaron bien con tratamiento médico. El uso simultáneo de un corticosteroide reduce la incidencia y la intensidad de estas reacciones adversas (ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Tabla de reacciones adversas

En los estudios de pacientes con cáncer de próstata avanzado metastásico que estaban tomando un análogo de la LHRH, o que se habían sometido a una orquiectomía, se administró ZYTIGA® a una dosis de 1.000 mg diarios en combinación con prednisona o prednisolona a dosis bajas (5 ó 10 mg al día, dependiendo de la indicación).

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

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

Tabla 7: Reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos y postcomercialización

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa y frecuencia
Infecciones e infestaciones	muy frecuentes: infección urinaria frecuentes: sepsis
Trastornos endocrinos	poco frecuentes: insuficiencia adrenal
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	muy frecuentes: hipopotasemia frecuentes: hipertrigliceridemia
Trastornos cardiacos	frecuentes: insuficiencia cardíaca*, angina de pecho, fibrilación auricular, taquicardia poco frecuentes: otras arritmias no conocida: infarto de miocardio, prolongación del intervalo QT (ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo” y “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”)
Trastornos vasculares	muy frecuentes: hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	raras: alveolitis alérgica ^a
Trastornos gastrointestinales	muy frecuentes: diarrea frecuentes: dispepsia

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA
MAF revision: FCO
QC: BDM

AR_ABIR_FCT_500 mg_PL_EUPL Dec-19_V2.0+D_es

IF-2020-15204470-APN-DGA#ANMAT

Trastornos hepato biliares	muy frecuentes: elevación de la alanina aminotransferasa y/o elevación de la aspartato aminotransferasa ^b raras: hepatitis fulminante, insuficiencia hepática aguda
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	frecuentes: exantema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	poco frecuentes: miopatía, rabdomiólisis
Trastornos renales y urinarios	frecuentes: hematuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	muy frecuentes: edema periférico
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	frecuentes: fracturas**

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

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

^a Notificaciones espontáneas procedentes de la experiencia postcomercialización.

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

En pacientes tratados con acetato de abiraterona se observaron las siguientes reacciones adversas Grado 3 de CTCAE (versión 4.0): hipopotasemia 5%; infecciones urinarias 2%; elevación de la alanina aminotransferasa y/o elevación de la aspartato aminotransferasa 4%; hipertensión 6%; fracturas 2%; edema periférico, insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular, un 1 % en cada caso. En < 1 % de los pacientes se observó hipertrigliceridemia Grado 3 de CTCAE (versión 4.0) y angina de pecho. En < 1 % de los pacientes se observó infección urinaria, elevación de la alanina aminotransferasa y/o elevación de la aspartato aminotransferasa, hipopotasemia, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular y fracturas Grado 4 de CTCAE (versión 4.0).

Se observó una mayor incidencia de hipertensión e hipopotasemia en la población hormonosensible (estudio 3011). Se notificó hipertensión en 36,7% de los pacientes en la población hormonosensible (estudio 3011) en comparación con 11,8% y 20,2% en los estudios 301 y 302, respectivamente. Se observó hipopotasemia en 20,4% de los pacientes en la población hormonosensible (estudio 3011) en comparación con 19,2% y 14,9% en el 301 y 302, respectivamente.

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

Descripción de algunas reacciones adversas

Reacciones cardiovasculares

En los tres ensayos fase III se excluyó a los pacientes con hipertensión no controlada, cardiopatía clínicamente significativa manifestada por infarto de miocardio o episodios trombóticos arteriales en los últimos 6 meses, angina grave o inestable, o insuficiencia cardíaca de Clase III o IV de la NYHA (estudio 301) o insuficiencia cardíaca de Clase II a IV (estudios 3011 y 302) o fracción de eyección cardíaca < 50 %. Todos los pacientes incluidos en el estudio (tanto los que recibieron principio activo como placebo) recibieron simultáneamente tratamiento de deprivación de andrógenos, predominantemente con el uso de análogos de la LHRH, que se ha asociado a diabetes, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte cardíaca súbita. La incidencia de reacciones adversas cardiovasculares en los estudios de fase III en los pacientes tratados con acetato de abiraterona frente a los tratados con placebo

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

MAF revision: FCO

QC: BDM

AR_ABIR_FCT_500 mg_PL_EUPL Dec-19_V2.0+D_es

IF-2020-15204470-APN-DGA#ANMAT

fue: fibrilación auricular 2,6% frente al 2,0%, taquicardia 1,9% frente al 1,0%, angina de pecho 1,7 % frente al 0,8 %, insuficiencia cardíaca 0,7% frente al 0,2% y arritmia 0,7% frente al 0,5%.

Hepatotoxicidad

Se ha notificado hepatotoxicidad con elevación de ALT, AST y bilirrubina total en pacientes tratados con acetato de abiraterona. En los ensayos clínicos Fase III se notificó hepatotoxicidad de Grados 3 y 4 (por ejemplo, un incremento de ALT o AST $> 5 \times$ LSN o incremento de bilirrubina $> 1,5 \times$ LSN) en aproximadamente el 6 % de los pacientes que recibieron acetato de abiraterona, generalmente en los 3 meses siguientes al inicio del tratamiento. En el ensayo 3011, se observó hepatotoxicidad de Grado 3 ó 4 en el 8,4% de los pacientes tratados con ZYTIGA®. Diez pacientes tratados con ZYTIGA® suspendieron el tratamiento por hepatotoxicidad; dos presentaron hepatotoxicidad de Grado 2, seis tuvieron hepatotoxicidad de Grado 3 y dos hepatotoxicidad de Grado 4. Ningún paciente falleció por hepatotoxicidad en el estudio 3011. En los ensayos clínicos Fase III, los pacientes con valores basales ya elevados de ALT o AST tuvieron más probabilidades de presentar elevaciones en las pruebas de función hepática que los que empezaron el estudio con valores normales. Cuando los valores de ALT o AST se elevaron $> 5 \times$ LSN, o la bilirrubina se elevó $> 3 \times$ LSN, se interrumpió o se suspendió el tratamiento con acetato de abiraterona. En dos casos se produjeron importantes incrementos en las pruebas de función hepática (ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo”). Estos dos pacientes con función hepática basal normal presentaron elevaciones de la ALT o la AST de 15 a 40 \times LSN y elevaciones de la bilirrubina de 2 a 6 \times LSN. Tras la retirada del tratamiento, se normalizaron los resultados de las pruebas de la función hepática de ambos pacientes y en un paciente se pudo reanudar el tratamiento sin que reaparecieran las elevaciones. En el estudio 302, se observaron elevaciones de la ALT o la AST de Grado 3 ó 4 en 35 (6,5 %) pacientes tratados con acetato de abiraterona. Las elevaciones de las aminotransferasas se resolvieron en todos los pacientes excepto en 3 casos (2 pacientes con nuevas metástasis hepáticas múltiples y 1 paciente con elevación de la AST alrededor de 3 semanas después de la última dosis de acetato de abiraterona). En los ensayos clínicos Fase III se notificaron suspensiones del tratamiento debido a aumentos de la ALT y la AST o función hepática anormal en el 1,1% de los pacientes tratados con acetato de abiraterona y en el 0,6% de los tratados con placebo; no se notificaron muertes por episodios de hepatotoxicidad.


En los ensayos clínicos, el riesgo de hepatotoxicidad disminuyó al excluir a los pacientes con hepatitis basal o anomalías significativas basales de las pruebas de función hepática. En el ensayo 3011, se excluyeron los pacientes con valores basales de ALT y AST $> 2,5 \times$ LSN, bilirrubina $> 1,5 \times$ LSN o aquellos con hepatitis vírica activa o sintomática o enfermedad hepática crónica; ascitis o trastornos hemorrágicos secundarios a disfunción hepática. En el ensayo 301, se excluyó a los pacientes con valores basales de ALT y AST $\geq 2,5 \times$ LSN en ausencia de metástasis hepáticas y $> 5 \times$ LSN en presencia de metástasis hepáticas. En el ensayo 302, no pudieron participar los pacientes con metástasis hepáticas y se excluyó a los que tenían valores basales de ALT y AST $\geq 2,5 \times$ LSN. Los resultados anormales en las pruebas de función hepática obtenidos en pacientes que participaron en ensayos clínicos recibieron una respuesta contundente, consistente en la interrupción del tratamiento y su reanudación únicamente cuando las pruebas de la función hepática se normalizaban y retornaban a los valores basales del paciente (ver “Posología y forma de administración”). El tratamiento no se reanudó en pacientes con elevaciones de la ALT o la AST $> 20 \times$ LSN. No se ha establecido la seguridad de la reanudación del tratamiento en dichos pacientes. Se desconoce el mecanismo de hepatotoxicidad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas 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 notificación.

Specialist: CPB

HA approval date:


 Farm. HUET PING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA

MAF revision: FCO

QC: BDM

AR_ABIR_FCT_500 mg_PI_EU1 Dec-19_V2.0+D_es

IF-2020-15204470-APN-DGA#ANMAT

Producto: ZYTIGA® 500 mg

Nro de registro: 56.602



SOBREDOSIS

La experiencia de sobredosis con ZYTIGA® en humanos es limitada.

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

PRESENTACIÓN

ZYTIGA® 500 mg comprimidos recubiertos se encuentra disponible en frascos de polietileno de alta densidad provistos de un tapón de polipropileno, conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Almacenar a 15°C – 30°C.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. Este medicamento puede presentar un peligro para el medioambiente acuático (ver “Datos preclínicos sobre seguridad”).

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por: Patheon France S.A.S, 40 Boulevard de Champaret, Bourgoin Jallieu, Francia y/o Janssen Cilag SpA., Via C. Janssen, Borgo San Michele, Latina, Italia (empaque primario y secundario).

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A. Mendoza 1259 - C1428DJG - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 56.602

Directora Técnica: Farm. Georgina Rodriguez

Centro de Atención al Cliente

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

MAF revision: FCO

QC: BDM

AR_ABIR_FCT_500 mg PI FUR Dec-19_V2.0+D_es

IF-2020-15204470-APN-DGA#ANMAT

Página 155 de 355

Página 27 de 28

Producto: ZYTIGA® 500 mg
Nro de registro: 56.602



Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com
Por teléfono: 0800 122 0238

® Marca Registrada

Fecha de última revisión:

Farm. ~~KUETTING TSANG~~
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Specialist: CPB

HA approval date:

IF-2020-15204470-APN-DGA#ANMAT

MAF revision: FCO

QC: BDM

AR_ABIR_FCT_500mg_PL14R1Des-19_V2.0+D_es

Página 15 de 25

Página 28 de 28



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-14817402 PROPS

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 55 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.06 20:33:19 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.06 20:33:21 -03:00

Producto: ZYTIGA® 500 mg
Nro de registro: 56.602



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ZYTIGA® 500 mg ACETATO DE ABIRATERONA Comprimidos recubiertos

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es ZYTIGA® y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar ZYTIGA®
3. Cómo tomar ZYTIGA®
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de ZYTIGA®
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es ZYTIGA® y para qué se utiliza

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

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

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

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar ZYTIGA®

No tome ZYTIGA®

- si es alérgico al acetato de abiraterona o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si es mujer, especialmente si está embarazada. ZYTIGA® se debe utilizar sólo en pacientes varones.

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUELENG TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

MAF revision: FCO
IF-2019-08900603-APN-DGA#ANMAT
QC: BDM IF-2020-15204470-APN-DGA#ANMAT
AR_ABIR_FCT_500 mg_PIL_EUPI Feb-19_V2.0+D_es

Producto: ZYTIGA® 500 mg

Nro de registro: 56.602



- si tiene una enfermedad grave en el hígado.
- en combinación con Ra-223 (el cual se usa para tratar el cáncer de próstata).

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

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar este medicamento:

- si tiene problemas de hígado
- si le han dicho que tiene la tensión arterial alta o insuficiencia cardíaca o niveles bajos de potasio en sangre (los niveles bajos de potasio en sangre pueden aumentar el riesgo de problemas del ritmo cardíaco)
- si ha tenido otros problemas de corazón o de los vasos sanguíneos
- si tiene un ritmo cardíaco rápido o irregular
- si tiene dificultad para respirar
- si ha engordado rápidamente
- si tiene hinchazón en los pies, tobillos o piernas
- si ha tomado en el pasado un medicamento conocido como ketoconazol para el cáncer de próstata
- sobre la necesidad de tomar este medicamento con prednisona o prednisolona
- sobre posibles efectos adversos en sus huesos
- si tiene un nivel alto de azúcar en sangre.

Informe a su médico si le han dicho que tiene cualquier trastorno del corazón o de los vasos sanguíneos, incluyendo problemas del ritmo cardíaco (arritmia), o está siendo tratado con medicamentos para estos trastornos.

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

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

ZYTIGA® no se debe administrar en combinación con Ra-223 debido a un posible aumento del riesgo de fractura ósea o muerte.

Si planea tomar Ra-223 después del tratamiento con ZYTIGA® y prednisona/prednisolona, usted debe esperar 5 días antes de empezar el tratamiento con Ra-223.

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

Análisis de sangre

ZYTIGA® puede afectar a su hígado aunque no tenga ningún síntoma. Mientras esté tomando este medicamento, su médico le hará análisis de sangre de forma periódica para controlar cualquier efecto en su hígado.

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUELPIPING TSUNG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

MAF revision: FCO

QC: BDM

AR_ABIR_FCT_500 mg_PIL_EUPI Feb-19_V2.0+D_es

IF-2019-38900403-APN-DGA#ANMAT
IF-2020-15204470-APN-DGA#ANMAT
Página 26 de 469

Página 195 de 355

Página 2 de 7

Producto: ZYTIGA® 500 mg
Nro de registro: 56.602



Niños y adolescentes

Este medicamento no se debe utilizar en niños ni adolescentes. Si un niño o un adolescente ingiere accidentalmente ZYTIGA®, debe acudir inmediatamente al hospital y llevar el prospecto con usted para enseñárselo al médico de urgencia.

Otros medicamentos y ZYTIGA®

Consulte a su médico antes de tomar ningún medicamento.

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto es importante porque ZYTIGA® puede aumentar los efectos de una serie de medicamentos incluyendo medicamentos para el corazón, tranquilizantes, medicamentos a base de plantas medicinales (por ejemplo, Hierba de San Juan) y otros. Su médico puede considerar cambiar la dosis de estos medicamentos. Además, algunos medicamentos pueden aumentar o disminuir los efectos de ZYTIGA®. Esto puede dar lugar a efectos adversos o a que ZYTIGA® no actúe tan bien como debería.

El tratamiento de privación de andrógenos puede aumentar el riesgo de problemas del ritmo cardiaco. Informe a su médico si usted está en tratamiento con medicamentos

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

Consulte con su médico si está tomando alguno de los medicamentos listados arriba.

ZYTIGA® con alimentos

- Este medicamento no se debe tomar con alimentos (ver sección 3, "Cómo tomar este medicamento").
- La toma de ZYTIGA® con alimentos puede provocar efectos adversos.

Embarazo y lactancia

ZYTIGA® no está indicado en las mujeres.

- **Este medicamento puede ser perjudicial para el feto si lo toma una mujer embarazada.**
- **Si mantiene relaciones sexuales con una mujer en edad fértil, debe utilizar un preservativo y otro método anticonceptivo eficaz.**
- **Si mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, debe utilizar un preservativo para proteger al feto.**

Conducción y uso de máquinas

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

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUÉLPING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

MAF revision: ECO
QC: BDM
AR_ABIR_FCT_500 mg_PIL_EUPI Feb-19_V2.0+D_es
IF-2019-08000403-APN-DGA#ANMAT
IF-2020-15204470-APN-DGA#ANMAT

Producto: ZYTIGA® 500 mg
Nro de registro: 56.602



ZYTIGA® contiene lactosa y sodio

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

3. Cómo tomar ZYTIGA®

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 es de 1.000 mg, (dos comprimidos) una vez al día.

Cómo tomar este medicamento

Tome este medicamento por vía oral.

- **No tome ZYTIGA® con alimentos.**
- **Tome ZYTIGA® como mínimo dos horas después de tomar cualquier alimento y no tome ningún alimento hasta al menos una hora después de tomar ZYTIGA® (ver sección 2, “ZYTIGA® con alimentos”).**
- Trague los comprimidos enteros con agua.
- No parta, ni mastique los comprimidos.
- ZYTIGA® se administra junto con un medicamento llamado prednisona o prednisolona. Tome prednisona o prednisolona siguiendo exactamente las instrucciones de su médico.
- Tendrá que tomar prednisona o prednisolona todos los días mientras esté tomando ZYTIGA®.
- Si tiene una urgencia médica, es posible que haya que ajustar la cantidad de prednisona o prednisolona que toma. Su médico le indicará si es necesario modificar la cantidad de prednisona o prednisolona que toma. No deje de tomar prednisona o prednisolona a menos que se lo indique su médico.

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

Si toma más ZYTIGA® del que debe

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

Si olvidó tomar ZYTIGA®

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

Si interrumpe el tratamiento con ZYTIGA®

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

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

4. Posibles efectos adversos

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUETHING TSANG
CO-DIRECTOR TÉCNICA
APODERADA

MAF revision: FCO 2019-08000403-APN-DGA#ANMAT
QC: BDM IF-2020-15204470-APN-DGA#ANMAT
AR_ABIR_FCT_500 mg_PIL_EUPI Feb-19_V2.0+D_es

Página 4 de 469

Página 199 de 355

Página 4 de 7

Producto: ZYTIGA® 500 mg
Nro de registro: 56.602



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

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

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

Otros efectos adversos son:

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

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

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

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

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

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

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

Irritación en el pulmón (también llamado alveolitis alérgica).

Fallo en el funcionamiento del hígado (también llamada insuficiencia hepática aguda).

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

Ataque al corazón, cambios en el electrocardiograma-ECG (prolongación QT).

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

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de ZYTIGA®

- Almacenar a 15°C - 30°C.
- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el estuche de cartón y en la etiqueta del frasco. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Specialist: CPB

Farm. HUEI PING TSANG
S.O. DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

MAF revision: FCO

QC: BDM

AR_ABIR_FCT_500 mg_PIL_EUPI Feb-19_V2.0+D_es

HA approval date:

Página 26 de 469

Página 201 de 355

Página 5 de 7

Producto: ZYTIGA® 500 mg
Nro de registro: 56.602



- No requiere condiciones especiales de conservación.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de ZYTIGA®

- El principio activo es acetato de abiraterona. Cada comprimido recubierto con película contiene 500 mg de acetato de abiraterona.
- Los demás componentes son lactosa monohidrato, croscarmelosa de sodio, hipromelosa 2910 15 mPa.s, lauril sulfato de sodio, celulosa microcristalina silicificada, sílice coloidal anhidro, estearato de magnesio (ver sección 2. "ZYTIGA® contiene lactosa y sodio"). El recubrimiento de los comprimidos contiene Opadry II Morado 85F90093.

Aspecto del producto y contenido del envase

- Los comprimidos de ZYTIGA® son morados, de forma ovalada, recubiertos con película, con "AA" grabado en una cara y "500" en la otra.
- Cada caja de 30 días contiene 60 comprimidos recubiertos en frascos de polietileno de alta densidad, opacos, provistos de un tapón de polipropileno.

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

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o

llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por:

- 1) PATHEON FRANCE S.A.S, 40 Boulevard de Champaret, Bourgoin Jallieu, Francia.
- 2) JANSSEN CILAG SpA., Via C. Janssen, Borgo San Michele, Latina, Italia (empaque primario y secundario)

Importado por JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A.
Mendoza 1259 - C1428DJG - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Venta bajo receta archivada.
Certificado N° 56.602
Director Técnico: Georgina Rodriguez, Farmacéutica-Bioquímica

Centro de Atención al Cliente

Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com

Por teléfono: 0800 122 0238

Specialist: CPB

HA approval date:

Farm. HUIE PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

MAF revision: FCO
IF-2019-08900603-APN-DGA#ANMAT
QC: BDM IF-2020-15204470-APN-DGA#ANMAT
AR_ABIR_FCT_500 mg_PIL_EUPI Feb-19_V2.0+D_es

Página 6 de 469

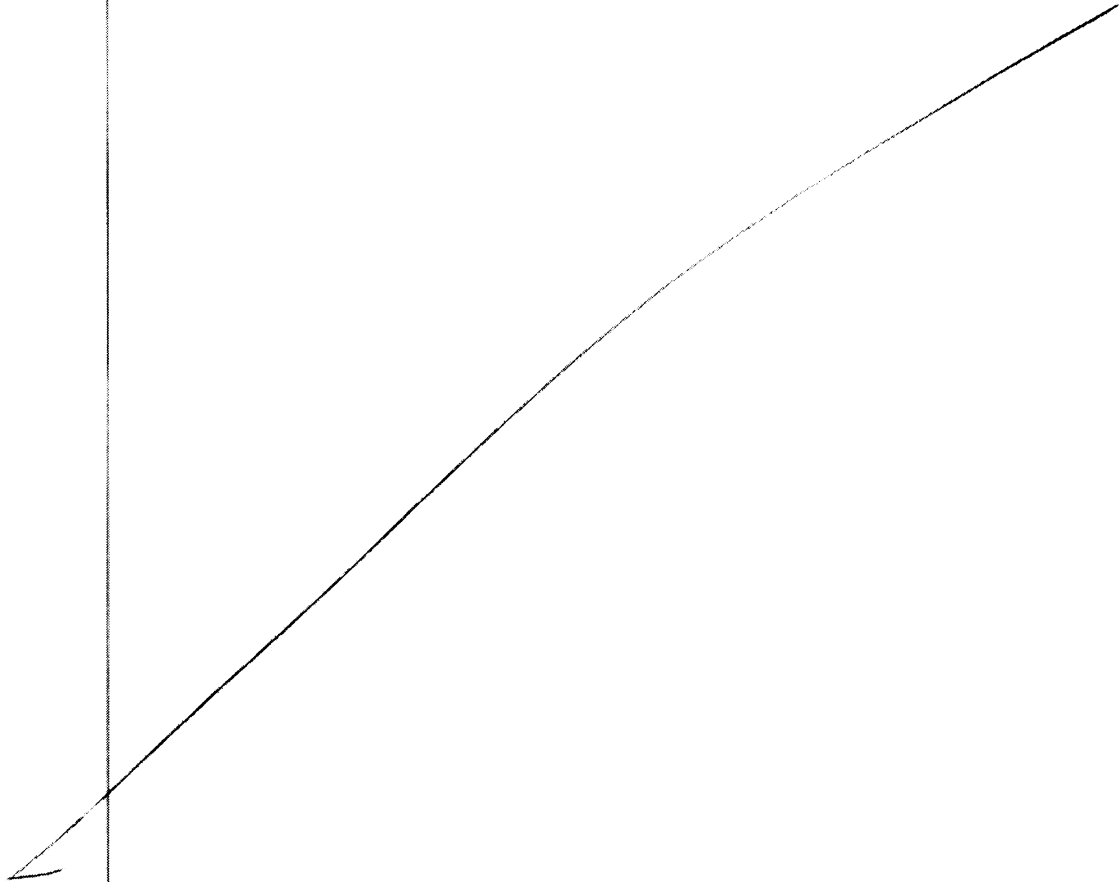
Página 203 de 355 Página 6 de 7

Producto: ZYTIGA® 500 mg
Nro de registro: 56.602



® Marca Registrada

Fecha de última revisión:




Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: FGO
IF-2019-08900603-APN-DGA#ANMAT
QC: BDM IF-2020-15204470-APN-DGA#ANMAT
AR_ABIR_FCT_500 mg_PIL_EUPI Feb-19_V2.0+D_es

Página 26 de 469

Página 205 de 355

Página 7 de 7



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-14817402 INF PAC

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.06 20:33:48 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.06 20:33:03 -03:00