



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

7423

BUENOS AIRES, 04 DIC 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-009220-13-5 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 prospectos y la información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ZYTIGA / ACETATO DE ABIRATERONA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 250 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 la Circular ANMAT N° 004/2013.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

7423

N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 216 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

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

DISPONE:

§ ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos y la información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada ZYTIGA / ACETATO DE ABIRATERONA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 250 mg, aprobada por Certificado N° 56.602 y Disposición N° 0474/12, propiedad de la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., cuyos textos constan de fojas 162 a 215, para los prospectos y de fojas 128 a 142, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0474/12 los prospectos autorizados por las fojas 162 a 179 y la



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 7423

información para el paciente autorizada por las fojas 128 a 132, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 56.602 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, la información para el paciente y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-009220-13-5

DISPOSICIÓN N°

js

7423

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....**7423** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 56.602 y de acuerdo a lo solicitado por la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ZYTIGA / ACETATO DE ABIRATERONA,
Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 250 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 0474/12.-

§ Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-012546-11-6.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos, información para el paciente.-	Anexo de Disposición Nº 6193/12.-	Prospectos de fs. 162 a 215, corresponde desglosar de fs. 162 a 179. Información para el paciente de fs. 128 a 142, corresponde desglosar de fs. 128 a 132.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM
a la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., Titular del Certificado de
Autorización N° 56.602 en la Ciudad de Buenos Aires, a los
días.....,del mes de.....
04 DIC 2013

Expediente N° 1-0047-0000-009220-13-5

DISPOSICIÓN N°

js

7 4 2 3

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

Q

PROYECTO DE PROSPECTO

ZYTIGA®
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
 Comprimidos

Industria canadiense

Venta bajo receta archivada

Administración por vía oral

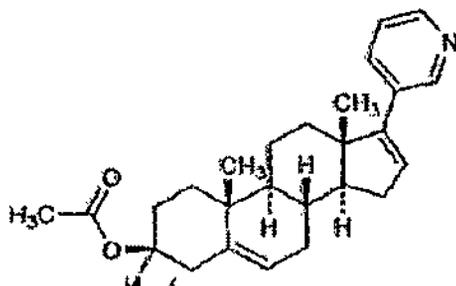
FORMULA CUALI Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene:

Acetato de Abiraterona	250	mg
Excipientes		
Lactosa monohidrato	198.65	mg
Croscarmelosa sódica	42.90	mg
Povidona	35.75	mg
Lauril sulfato de sodio	28.60	mg
Celulosa microcristalina	141.22	mg
Dióxido de silicio coloidal	7.15	mg
Estearato de magnesio	10.73	mg

DESCRIPCIÓN

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



Dr. Luis A. Piñero
 Director Médico y Regulatorio
 Apoderado
 Janssen Cilag - Latinoamérica Sur

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.
 FARM. HUEI PING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA

7423



El acetato de abiraterona es un polvo cristalino de color blanco a blanquecino higroscópico. Su fórmula molecular es $C_{23}H_{33}NO_2$ su peso molecular es 319,55. El acetato de abiraterona es un compuesto lipofílico con un coeficiente de partición octanol-agua de 5,12 (Log P) y es prácticamente insoluble en agua. El pKa de nitrógeno aromático es 5,19.

Los excipientes de los comprimidos son lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, povidona, lauril sulfato de sodio, estearato de magnesio, y dióxido de silicio coloidal.

ACCION TERAPEUTICA

Inhibidor de la biosíntesis de andrógenos.

INDICACIONES

ZYTIGA en combinación con prednisona está indicado para:

- El tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que son asintomáticos o levemente sintomáticos después del fracaso de la terapia de deprivación androgénica.
- El tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CRPC, *por sus siglas en ingles*) que han recibido previamente quimioterapia con docetaxel.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de Acción

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

La CYP17 cataliza dos reacciones secuenciales: 1) la conversión de pregnenolona y progesterona a sus derivados 17 α -hidroxi por la actividad de la 17 α -hidroxilasa y 2) la posterior formación de dehidroepiandrosterona (DHEA) y androstenediona, respectivamente, por actividad de la C17, 20 liasa. La DHEA y androstenediona son andrógenos y precursores de la testosterona. La inhibición de la CYP17 por la abiraterona también puede resultar en una mayor producción de mineralocorticoides por las glándulas suprarrenales (*véase Advertencias y Precauciones*).

El carcinoma de próstata sensible a andrógenos responde al tratamiento que disminuye los niveles de andrógenos. Las terapias de privación de andrógenos, tales como el tratamiento con agonistas de LHRH o la orquiectomía, disminuyen la producción de andrógenos en los testículos pero no afectan la producción de andrógenos por las glándulas suprarrenales o en el tumor.

ZYTIGA disminuyó los niveles de testosterona sérica y otros andrógenos en los pacientes del

Dr. Luis A. Pilego
Director Médico y Regulatorio
Aprobado
Janssen Cilag, Latinoamérica Sur

JANSSEN-CILAG FARMACÉUTICA S.A.
FARM. P. PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA

estudio clínico de fase 3 controlado con placebo. No es necesario controlar el efecto de ZYTIGA en los niveles séricos de testosterona.

Se pueden observar cambios en los niveles del antígeno prostático específico (PSA, *por sus siglas en inglés*) pero no han indicado correlación con un beneficio clínico en cada paciente en particular.

Efectos farmacodinámicos

ZYTIGA® reduce la concentración sérica de testosterona y otros andrógenos hasta niveles inferiores a los alcanzados utilizando agonistas LHRH solos o mediante orquiectomía. Esto se produce por la inhibición selectiva de la enzima CYP17, necesaria para la biosíntesis de andrógenos. El antígeno prostático específico (PSA) sirve como biomarcador en pacientes con cáncer de próstata. En un estudio clínico fase 3, con pacientes en los que había fracasado un tratamiento previo de quimioterapia con taxanos, el 38 % de los pacientes tratados con ZYTIGA presentó reducción de al menos el 50 % del PSA con respecto al nivel basal, frente al 10 % de los tratados con placebo.

La eficacia de ZYTIGA® se estableció en dos estudios clínicos multicéntricos aleatorizados de fase 3, comparado con placebo (estudios COU-AA-301 y COU-AA-302) en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración. El estudio COU-AA-302 incluyó pacientes asintomáticos o ligeramente sintomáticos que no recibieron quimioterapia previa, mientras que el estudio COU-AA-301 incluyó pacientes que se sometieron previamente a quimioterapia con taxano. En ambos estudios, los pacientes utilizaron un agonista de la LHRH o fueron tratados previamente con orquiectomía. En el grupo de tratamiento activo, se administró ZYTIGA con una dosis diaria de 1000 mg en combinación con prednisona o prednisolona a dosis bajas de 5 mg dos veces al día. Los pacientes en la rama control recibieron placebo y dosis bajas de prednisona o prednisolona de 5 mg dos veces al día.

Farmacocinética

La farmacocinética de abiraterona y del acetato de abiraterona se ha estudiado en individuos sanos y en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CRPC). *In vivo*, el acetato de abiraterona se convierte en abiraterona. En los estudios clínicos, las concentraciones plasmáticas del acetato de abiraterona se encontraron por debajo de los niveles detectables (<0,2 ng/ml) en >99% de las muestras analizadas.

Absorción

La mediana del tiempo para alcanzar concentraciones plasmáticas máximas de abiraterona es de 2 horas luego de la administración oral de acetato de abiraterona a pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración. Se observa acumulación de abiraterona en el estado estacionario, con una exposición dos veces superior (AUC en estado estacionario) en comparación con una dosis única de 1.000 mg de acetato de abiraterona.

Los valores de estado estacionario (media \pm SD) de la C_{max} fueron de 226 ± 178 ng/ml y del AUC fueron 1173 ± 690 ng.hr/mL con la dosis de 1.000 mg diaria en pacientes con CRPC metastásico. No se observó ninguna desviación importante de la proporcionalidad de la dosis en el rango de dosis de 250 mg a 1.000 mg.

Dr. Luis A. Piñeyro
Director Médico y Regulatorio
Aprobado
Janssen-Cilag - Latinoamérica Sur

JANSSEN-CILAG FARMACÉUTICA S.A.
FARM. P. P. TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA



La exposición sistémica de abiraterona aumenta cuando el acetato de abiraterona se administra con alimentos. La C_{max} y el $AUC_{0-\infty}$ de la abiraterona fueron aproximadamente 5 veces mayores, respectivamente, cuando el acetato de abiraterona se administró con una comida de bajo contenido graso (7% de grasa, 300 calorías) y aproximadamente 17 y 10 veces mayores, respectivamente, cuando el acetato de abiraterona se administró con una comida de alto contenido graso (57% de grasa, 825 calorías). Dada la variación normal en el contenido y la composición de las comidas, la administración de ZYTIGA con las comidas puede dar lugar a exposiciones elevadas y altamente variables. Por lo tanto, no se deben consumir alimentos durante por lo menos dos horas antes y una hora después de tomar la dosis de ZYTIGA. Los comprimidos deben tragarse enteros con agua [véase *Posología y Administración*].

Distribución y unión a proteínas

Abiraterona se une altamente (>99%) a las proteínas plasmáticas humanas, la albúmina y la glucoproteína ácida alfa 1. El volumen de distribución aparente en el estado de equilibrio (media \pm SD) es de $19,669 \pm 13,358$ L. Los estudios *in vitro* indican que a concentraciones clínicamente relevantes, el acetato de abiraterona y la abiraterona no son sustratos de la P-glicoproteína (P-gp) y que el acetato de abiraterona es un inhibidor de la P-gp. No se han realizado estudios con otras proteínas transportadoras.

Metabolismo

Luego de la administración oral de 14 C-acetato de abiraterona en cápsula, el acetato de abiraterona se hidroliza a abiraterona (metabolito activo). Es probable que la conversión se realice a través de la actividad esterasa (no se han identificado las esterasas) y no esté mediada por los CYP. Los dos principales metabolitos circulantes de abiraterona en el plasma humano son el sulfato de abiraterona (inactivo) y el abiraterona sulfato N-Oxido (inactivo), que representan alrededor del 43% de la exposición cada uno. CYP3A4 y SULT2A1 son las enzimas que intervienen en la formación de abiraterona sulfato N-oxido y SULT2A1 está involucrada en la formación de sulfato de abiraterona.

Excreción

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

Pacientes con insuficiencia hepática

La farmacocinética de abiraterona fue examinada en individuos con insuficiencia hepática inicial leve ($n = 8$) o moderada ($n = 8$) (clase A y B de Child-Pugh, respectivamente) y en 8 individuos de control sanos con función hepática normal. La exposición sistémica a abiraterona después de una dosis oral única de 1000 mg administrada en ayunas aumentó

Dr. Luis A. Pilego
Director Médico y Regulatorio
Apodado
Janssen-Cilag, Latinoamérica Sur

JANSSEN-CILAG PHARMACEUTICALS S.A.
FARM. HUI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA

aproximadamente 1,1 veces y 3,6 veces en pacientes con insuficiencia hepática inicial leve y moderada, respectivamente. La vida media de abiraterona se prolonga a aproximadamente 18 horas en individuos con insuficiencia hepática leve y aproximadamente 19 horas en individuos con insuficiencia hepática moderada. ZYTIGA no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática inicial grave (Clase C de Child-Pugh) [véase *Posología y Administración y Uso en poblaciones específicas*]. No hay datos sobre seguridad y eficacia clínica de dosis múltiples de acetato de abiraterona cuando se administró a pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa (Child-Pugh Clase B o C). Ningún ajuste de la dosis puede ser pronosticado. ZYTIGA deberá ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada, solo si el beneficio claramente sobrepasa al posible riesgo (ver secciones *Posología y Administración – Insuficiencia Hepática y Advertencias y Precauciones – Hepatotoxicidad e Insuficiencia Hepática*)

Pacientes con insuficiencia renal

La farmacocinética de abiraterona se estudió en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) en hemodiálisis (n = 8) y en individuos de control con función renal normal (n = 8). El cohorte ESRD del estudio recibió una dosis única de 1000 mg de ZYTIGA en ayunas una hora después de la diálisis, y las muestras para el análisis farmacocinético se recolectaron hasta 96 horas posteriores a la dosis. La exposición sistémica a la abiraterona después de una dosis oral única de 1000 mg no aumentó en los individuos con enfermedad renal en etapa terminal que reciben diálisis en comparación con los individuos con función renal normal (véase *Uso en Poblaciones Específicas*).

Interacciones medicamentosas

Los estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos demostraron que la abiraterona es un inhibidor potente de CYP1A2, CYP2D6 y CYP2C8 y un inhibidor moderado de CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4/5.

En un estudio *in vivo* de interacción fármaco-fármaco, la C_{max} y el AUC del dextrometorfano (sustrato de CYP2D6) aumentaron 2,8 y 2,9 veces, respectivamente, cuando se administraron 30 mg de dextrometorfano con 1000 mg de acetato de abiraterona diarios (más 5 mg de prednisona dos veces al día). El AUC para el dextrometorfano, el metabolito activo del dextrometorfano, aumentó aproximadamente 33% [véase *Interacciones Medicamentosas*].

No se observó un aumento en la exposición sistémica de la teofilina en un estudio clínico que determinó los efectos de 1000 mg de acetato de abiraterona diarios (más 5 mg de prednisona dos veces al día) sobre una dosis única de 100 mg de teofilina, el sustrato de CYP1A2.

Abiraterona es un sustrato del CYP3A4, *in vitro*. No se han evaluado *in vivo* los efectos de los potentes inhibidores o inductores del CYP3A4 sobre la farmacocinética de la abiraterona. Deben evitarse o utilizarse con precaución los potentes inhibidores e inductores del CYP3A4 [véase *Interacciones Medicamentosas*].

Prolongación del intervalo QT

En un estudio abierto, multicéntrico, de grupo único, 33 pacientes con CRPC metastásico recibieron ZYTIGA por vía oral en una dosis de 1000 mg una vez al día por lo menos 1 hora


 Dr. Luis A. Pileggi
 Director Médico y Regulatorio
 Apoderado
 Janssen Cilag Latinoamérica Sur


 JANSSEN-CILAG FARMACÉUTICA S.A.
 FARM. HUI PING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA

antes o 2 horas después de una comida en combinación con 5 mg de prednisona por vía oral dos veces al día. Las evaluaciones hasta el Día 2 del Ciclo 2 no indicaron grandes cambios en el intervalo QTc (es decir, > 20 ms) desde el inicio. Sin embargo, no se pueden excluir pequeños aumentos en el intervalo QTc (es decir, <10 ms) debido a acetato de abiraterona a causa de las limitaciones del diseño del estudio.

Toxicología PRECLINICA

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

El acetato de abiraterona no fue carcinogénico en un estudio de 6-meses en ratón transgénico (Tg.rasH2). En un estudio de carcinogenicidad de 24-meses en ratas, el acetato de abiraterona incrementó la incidencia de neoplasias intersticiales en los testículos. Este hallazgo se considera relacionado con la acción farmacológica de la abiraterona y la rata específica. El acetato de abiraterona no fue carcinogénico en ratas hembras. El acetato de abiraterona y la abiraterona no indujeron mutaciones en el ensayo de mutagénesis microbiana (Ames) y no fue clastogénico en el ensayo citogenético *in vitro* con linfocitos humanos primarios ni en el ensayo *in vivo* de micronúcleos en ratas.

Estudios de fertilidad y estudios toxicológicos de desarrollo fueron conducidos con Acetato de Abiraterona en ratas. En ratas macho dosificadas por 4 semanas a ≥ 30 mg/kg/día, fueron observados una reducción en los pesos de los órganos del sistema reproductivo, una disminución en el recuento de esperma, motilidad de esperma reducida, morfología de esperma alterada y una disminución en la fertilidad. Una recuperación completa de la fertilidad fue observada después de 8 semanas, mientras que la motilidad y morfología del esperma se recuperaron completamente luego de 16 semanas. En ratas hembra dosificadas por 2 semanas hasta el día 7 del embarazo a > 30 mg/kg/día, acetato de abiraterona redujo la fertilidad, la cual se revirtió completamente después de un período de recuperación de 4 semanas.

Los hallazgos en los estudios de fertilidad en ratas machos y hembras fueron consistentes con la actividad farmacológica de la abiraterona.

En un estudio toxicológico de desarrollo en la rata, dosificadas desde día 6 hasta día 17 del embarazo, acetato de abiraterona no fue teratogénica a niveles de dosis de hasta 100 mg/kg/día (aproximadamente 40% de la exposición clínica humana basada en AUC). Acetato de abiraterona a 10 mg/kg/día (aproximadamente 3% de la exposición clínica humana basada en AUC) resultó en reducción de supervivencia fetal y peso fetal y cambios a órganos genitales externos que fueron relacionados al efecto farmacológico de abiraterona.

Toxicología y/o farmacología en animales

En los estudios de 13 y 26 semanas realizados en ratas y en los estudios de 39 semanas realizados en monos, se presentó una reducción en los niveles circulantes de testosterona con acetato de abiraterona en aproximadamente la mitad de la exposición clínica humana basada en el AUC. Como resultado, se observaron disminuciones en el peso de los órganos y toxicidades en el aparato reproductor masculino y femenino, las glándulas suprarrenales, hígado, glándula pituitaria (ratas solamente) y las glándulas mamarias masculinas. Los


 Dr. Luis A. Piliago
 Director Médico y Regulatorio
 Apoderado
 Janssen Cilag - Latinoamérica Sur


 JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA S.A.
 FARM HUEL P. S. TSANG
 CO-DIRECTORA TECNICA

cambios en los órganos reproductores son compatibles con la actividad farmacológica antiandrogénica del acetato de abiraterona. Se observó un aumento en la incidencia de cataratas en ratas, dependiente de la dosis, a las 26 semanas a partir de ≥ 50 mg/kg/día (1,14 veces la exposición clínica humana basada en el AUC). En el estudio de 39 semanas con monos, no se observaron cataratas con las dosis más elevadas (2 veces la exposición clínica basada en el AUC). Todas las otras toxicidades asociadas con el acetato de abiraterona se revirtieron o resolvieron parcialmente después de un periodo de recuperación de 4 semanas.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada de ZYTIGA es de 1000 mg administrados por vía oral una vez al día en combinación con 5 mg de prednisona administrados por vía oral dos veces al día. ZYTIGA debe tomarse con el estómago vacío. No se deben consumir alimentos durante por lo menos dos horas antes y una hora después de tomar la dosis de ZYTIGA [véase *Farmacología Clínica*]. Los comprimidos deben tragarse enteros con agua.

Lineamientos para la modificación de la dosis

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve preexistente. No hay datos sobre seguridad y eficacia clínica de dosis múltiples de acetato de abiraterona cuando se administró a pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa (Child-Pugh Clase B o C). Ningún ajuste de la dosis puede ser pronosticado. ZYTIGA deberá ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada, y solo si el beneficio claramente sobrepasa al posible riesgo (ver secciones *Advertencias y Precauciones – Hepatotoxicidad e Insuficiencia Hepática y Farmacocinética – Pacientes con insuficiencia hepática*).

En el caso de pacientes con insuficiencia hepática inicial moderada (Clase B de Child-Pugh), reducir la dosis recomendada de ZYTIGA a 250 mg una vez al día. Se prevé que una dosis diaria de 250 mg en pacientes con insuficiencia hepática moderada genere un área bajo la curva de concentración (AUC) similar al AUC observado en pacientes con una función hepática normal que reciben 1000 mg una vez al día. Sin embargo, no existen datos clínicos con la dosis de 250 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada y se recomienda tener precaución. En el caso de pacientes con insuficiencia hepática moderada, monitorear la ALT, AST y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con una frecuencia semanal durante el primer mes, cada dos semanas para los siguientes dos meses de tratamiento y una vez por mes en lo sucesivo. Si se producen elevaciones en la ALT y/o AST mayores a 5 veces el límite superior normal (LSN) o en la bilirrubina total mayores a 3 veces el LSN en pacientes con insuficiencia hepática moderada inicial, suspender ZYTIGA y no tratar nuevamente a los pacientes con ZYTIGA [véase *Uso en Poblaciones Específicas y Farmacología Clínica*].

Evitar ZYTIGA en pacientes con insuficiencia hepática grave inicial (Clase C de Child-Pugh) ya que ZYTIGA no se ha estudiado en esta población y no se puede predecir un ajuste de dosis.

Dr. Luis A. Piliaga
Director Médico y Regulatorio
Apoderado
Janssen Cilag - Latinoamérica Sur

JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A.
FARM. HUEL PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA

7/17/13



Hepatotoxicidad

En el caso de pacientes que desarrollan hepatotoxicidad durante el tratamiento con ZYTIGA (alaninaaminotransferasa [ALT] y/o aspartatoaminotransferasa [AST] mayores a 5 veces el LSN o bilirrubina total mayor a 3 veces el LSN), interrumpir el tratamiento con ZYTIGA [véase *Advertencias y Precauciones*]. El tratamiento se puede reiniciar a una dosis reducida de 750 mg una vez al día luego de que los valores de las pruebas de la función hepática hayan regresado a los iniciales del paciente o a la AST y ALT menor o igual a 2,5 veces el LSN y la bilirrubina total menor o igual a 1,5 veces el LSN. En el caso de pacientes que reanudan el tratamiento, monitorear las transaminasas séricas y la bilirrubina con una frecuencia mínima de una vez cada dos semanas durante tres meses y una vez por mes en lo sucesivo.

Si se vuelve a manifestar hepatotoxicidad con la dosis de 750 mg una vez al día, se puede reiniciar el tratamiento con una dosis reducida de 500 mg una vez al día luego de que los valores de las pruebas de la función hepática hayan regresado a los iniciales del paciente o a la AST y ALT menor o igual a 2,5 veces el LSN y la bilirrubina total menor o igual a 1,5 veces el LSN.

Si se vuelve a manifestar hepatotoxicidad con la dosis reducida de 500 mg una vez al día, suspender el tratamiento con ZYTIGA. Se desconoce la seguridad del reinicio de tratamiento en pacientes que desarrollan valores de AST o ALT mayores o iguales a 20 veces el LSN y/o de bilirrubina mayores o iguales a 10 veces el LSN.

CONTRAINDICACIONES

Embarazo

ZYTIGA puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. ZYTIGA está contraindicado en mujeres que están o pueden quedar embarazadas. Si se utiliza este medicamento durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras toma este medicamento, se le debe advertir sobre el peligro potencial para el feto.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Hipertensión, hipocalcemia y retención de líquidos debido a exceso de mineralocorticoides

ZYTIGA puede causar hipertensión, hipocalcemia y retención de líquidos como consecuencia de un aumento en los niveles de mineralocorticoides provocado por la inhibición de CYP17 [véase *Reacciones Adversas y Farmacología Clínica*]. La administración concomitante de un corticosteroide inhibe la acción de la corticotropina (ACTH), lo cual provoca una reducción en la incidencia y gravedad de estas reacciones adversas. Se debe utilizar con cuidado al tratar pacientes con enfermedades subyacentes que pudieran verse afectadas con aumentos en la presión arterial, hipocalcemia o retención de líquidos; como por ejemplo, aquellos con insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio reciente o arritmia ventricular. ZYTIGA debe ser utilizado con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular. No se estableció la seguridad de ZYTIGA en pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) <50% o insuficiencia cardíaca de Clase III o IV según la Asociación del corazón de Nueva York (NYHA) (en el estudio 301) o insuficiencia cardíaca de Clase II a IV

Dr. Luis A. Diego
Director Médico y Regulatorio
Apoderado
Janssen Cilag - Latinoamérica Sur

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.
WU HUI PANG TSANG
DIRECTORA TECNICA

7/12/12



de la NYHA (en el estudio 302) ya que estos pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos aleatorizados. Monitorear a los pacientes por hipertensión, hipocalcemia y retención de líquidos por lo menos una vez al mes. Controlar la hipertensión y la correcta hipocalcemia antes y durante el tratamiento con ZYTIGA

Insuficiencia corticosuprarrenal

Se ha informado insuficiencia corticosuprarrenal en los estudios clínicos realizados en pacientes que recibieron ZYTIGA en combinación con prednisona luego de la interrupción de esteroides diarios y/o con estrés o infección concurrente. Utilizar con cuidado y monitorear por síntomas y signos de insuficiencia corticosuprarrenal, especialmente en los pacientes a los que se les retira la prednisona, se les reduce la dosis de prednisona o experimentan estrés inusual. Los síntomas y signos de insuficiencia corticosuprarrenal pueden estar enmascarados por reacciones adversas asociadas con exceso de mineralocorticoides que se observaron en pacientes tratados con ZYTIGA. Si estuviera clínicamente indicado, realizar las pruebas adecuadas para confirmar el diagnóstico de insuficiencia corticosuprarrenal. Se puede indicar una dosis mayor de corticosteroides antes, durante y después de situaciones estresantes [véase *Advertencias y Precauciones*]

Hepatotoxicidad e Insuficiencia Hepática

Han ocurrido aumentos marcados en las enzimas hepáticas que llevaron a la interrupción del fármaco o modificación de la dosis [véase *Reacciones Adversas*]. Medir los niveles de las transaminasas séricas (ALT y AST) y de la bilirrubina antes de comenzar el tratamiento con ZYTIGA, cada dos semanas durante los primeros tres meses de tratamiento y una vez por mes en lo sucesivo. En el caso de pacientes con insuficiencia hepática moderada inicial que reciben una dosis reducida de ZYTIGA de 250 mg, medir los niveles de ALT, AST y bilirrubina antes de comenzar el tratamiento, una vez por semana durante el primer mes, cada dos semanas durante los siguientes dos meses de tratamiento y una vez por mes en lo sucesivo. Medir inmediatamente los niveles séricos totales de bilirrubina, AST y ALT si se desarrollan síntomas o signos clínicos que sugieran hepatotoxicidad. Las elevaciones de AST, ALT o bilirrubina con respecto a los valores iniciales del paciente debe monitorearse con mayor frecuencia. Si los valores de AST o ALT se elevan en algún momento por encima de cinco veces el LSN, si o los valores de bilirrubina se elevan por encima de tres veces el LSN, interrumpir el tratamiento con ZYTIGA y monitorear de cerca la función hepática.

Solamente se puede reiniciar el tratamiento con ZYTIGA en un nivel de dosis reducido luego de que los valores de las pruebas de la función hepática hayan regresado a los iniciales del paciente o a la AST y ALT menor o igual a 2,5 veces el LSN y la bilirrubina total menor o igual a 1,5 veces el LSN [véase *Posología y Administración*].

Se desconoce la seguridad del reinicio de tratamiento con ZYTIGA en pacientes que desarrollan valores de AST o ALT mayores o iguales a 20 veces el LSN y/o de bilirrubina mayores o iguales a 10 veces el LSN.

No hay datos sobre seguridad y eficacia clínica de dosis múltiples de acetato de abiraterona cuando se administró a pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa (ChildPugh

D^r. Luis A. Priego
Director Médico y Regulatorio
Apuerado
Janssen Cilag - Latinoamérica Sur

7423



En un estudio de interacción de farmacocinética clínica en sujetos sanos, co-administración de ketoconazol, un fuerte inhibidor de CYP3A4, no tuvo efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de abiraterona.

Uso en poblaciones específicas

Embarazo

[Véase Contraindicaciones]

ZYTIGA está contraindicado en mujeres que están o pueden quedar embarazadas mientras reciben el medicamento. Si se utiliza este medicamento durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras toma este medicamento, se le debe advertir sobre el peligro potencial para el feto y el riesgo potencial de perder el embarazo. Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas durante el tratamiento con ZYTIGA

Madres lactantes

ZYTIGA no está indicado para usarse en mujeres. Se desconoce si el acetato de abiraterona se excreta en la leche materna. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche materna, y debido al potencial de reacciones adversas serias de ZYTIGA en lactantes, se debe tomar la decisión si se discontinúa la lactancia o la administración del fármaco, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

Uso pediátrico

ZYTIGA no está indicado en niños.

Uso geriátrico

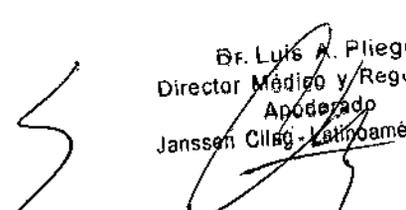
De la cantidad total de pacientes en los estudios de fase 3 con ZYTIGA, el 73% de los pacientes tenían 65 años o más y el 30% de los pacientes tenían 75 años o más. No se observaron diferencias globales en la seguridad o eficacia entre estos pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes.

Pacientes con insuficiencia hepática

Se estudió la farmacocinética de la abiraterona en individuos con insuficiencia hepática inicial leve (n = 8) o moderada (n = 8) (Clase A y B de Child-Pugh, respectivamente) y en 8 individuos sanos de control con función hepática normal. La exposición sistémica (AUC) de la abiraterona luego de una dosis diaria oral de 1000 mg de ZYTIGA aumentó aproximadamente 1,1 veces y 3,6 veces en los individuos con insuficiencia hepática inicial leve y moderada, respectivamente, en comparación con los individuos con función hepática normal.

No se necesita un ajuste de la dosis para los pacientes con insuficiencia hepática inicial leve. Reducir la dosis recomendada de ZYTIGA a 250 mg una vez al día en los pacientes con insuficiencia hepática inicial moderada (Case B de Child-Pugh). Suspender el tratamiento con ZYTIGA si se presentan elevaciones en la ALT o AST >5 veces el LSN o en la bilirrubina total >3 veces el LSN en pacientes con insuficiencia hepática inicial moderada [véase Posología y Administración y Farmacología Clínica]

Dr. Luis A. Pliego
Director Médico y Regulatorio
Apoderado
Janssen Cilag - Latinoamérica Sui



JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA S.A.
FARM HUE PANG TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA



No se ha estudiado la seguridad de ZYTIGA en pacientes con insuficiencia hepática inicial grave. Estos pacientes no deben recibir ZYTIGA.

En el caso de pacientes que desarrollan hepatotoxicidad durante el tratamiento, puede requerirse su interrupción y un ajuste de la dosis [véase *Posología y Administración, Advertencias y Precauciones y Farmacología Clínica*]

Pacientes con insuficiencia renal

En un estudio de insuficiencia renal especializado, la media de los parámetros farmacocinéticos fueron comparables entre los individuos sanos con función renal normal (N = 8) y aquellos con una enfermedad renal en etapa terminal (ESRD, *por sus siglas en ingles*) o hemodiálisis (N = 8) luego de una dosis oral única de 1000 mg de ZYTIGA. No se necesita un ajuste de dosis para los pacientes con insuficiencia renal [véase *Posología y Administración y Farmacología Clínica*]

REACCIONES ADVERSAS

Lo siguiente se trata más detalladamente en otras secciones del prospecto:

- Hipertensión, hipocalcemia y retención de líquidos debido a exceso de mineralocorticoides [véase *Advertencias y Precauciones*].
- Insuficiencia corticosuprarrenal [véase *Advertencias y Precauciones*]
- Hepatotoxicidad [véase *Advertencias y Precauciones*]
- *Efecto de los alimentos* [véase *Advertencias y Precauciones*]
- *Uso con quimioterapia* [véase *Advertencias y Precauciones*]

Durante toda esta sección se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideraron estar razonablemente asociados con el uso de acetato de abiraterona en base a una valoración exhaustiva de la información disponible de evento adverso. Una relación causal con acetato de abiraterona no puede ser establecida de manera confiable en casos individuales. Más aún, debido a que los estudios clínicos son conducidos bajo condiciones ampliamente variables, las tasas observadas de reacciones adversas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser directamente comparadas a las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y puede no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Experiencia de los estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se llevaron a cabo bajo condiciones ampliamente variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

ZYTIGA se administró en una dosis de 1000 mg diarios en combinación con 5 mg de prednisona dos veces al día en las ramas de tratamiento activo de estudios clínicos de fase 3 multicéntrico y controlado con placebo realizado en pacientes con cáncer de próstata

Dr. Luis A. Priego
Director Médico y Regulatorio
Apoderado
Janssen Cilag - Latinoamérica Sur

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.
FARM. HWEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA

7725



metastásico resistente a la castración que se encontraban usando un agonista de la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH) o fueron tratados previamente con orquiectomía. Se administró placebo más 5 mg de prednisona dos veces al día para controlar a los pacientes. Pacientes enrolados en el estudio 301 habían recibido quimioterapia previa con docetaxel; pacientes enrolados en el estudio 302 eran asintomáticos o levemente sintomáticos. La mediana de la duración del tratamiento con ZYTIGA fue de 8 meses en el estudio 301; y 13.8 meses en el estudio 302.

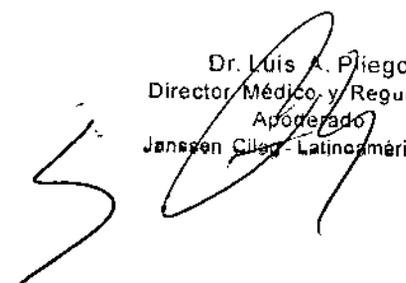
Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 5\%$) informadas en los estudios clínicos fueron inflamación o malestar de las articulaciones, hipocalcemia, edema, malestar muscular, sofocos, diarrea, infección de las vías urinarias, aumento de la alaninaaminotransferasa, aumento aspartatoaminotransferasa, dispepsia, tos, hematuria, hipertensión, arritmia, polaquiuria, nicturia, fracturas e infección de las vías respiratorias altas.

Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la suspensión del fármaco en los datos combinados de estudios de fase 3 fueron aumento de la aspartatoaminotransferasa y, aumento de la alaninaaminotransferasa (cada una en $< 1\%$ de los pacientes que recibieron ZYTIGA).

Las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio relacionadas con efectos mineralocorticoides se informaron más frecuentemente en los pacientes tratados con ZYTIGA que en los pacientes tratados con placebo: hipocalcemia 18% versus 11% , hipertensión 15% versus 11% y retención de líquidos (edema) 26% versus 20% , respectivamente. En los pacientes tratados con ZYTIGA, la hipocalcemia de grados 3 a 4 tuvo lugar en el 4% de pacientes y la hipertensión de grados 3 a 4 se informó en el 2% de los pacientes [véase *Advertencias y Precauciones*].

La Tabla 1 indica las reacciones adversas debido a ZYTIGA en el estudio 301 que ocurrieron con un aumento absoluto $\geq 2\%$ en la frecuencia en comparación con el placebo o fueron eventos de especial interés (exceso de mineralocorticoides, reacciones adversas cardíacas, y toxicidades hepáticas).

Tabla 1: Reacciones Adversas debido a ZYTIGA en un Estudio Fase 3 Controlado con Placebo (estudio 301)


Dr. Luis A. Pliego
Director Médico y Regulatorio
Apoderado
Janssen Cilag - Latinoamérica Sur


JANSSEN-CILAG-FARMACEUTICA S.A.
FARM HUI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA

Clasificación por sistema y órgano Reacción adversa	ZYTIGA con prednisona (N = 791)		Placebo con Prednisona (N = 394)	
	Todos los grados ¹ %	Grado 3 - 4 %	Todos los grados %	Grado 3 - 4 %
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Inflamación/malestar de las articulaciones ²	29,5	4,2	23,4	4,1
Malestar muscular ³	26,2	3,0	23,1	2,3
Trastornos generales				
Edema ⁴	26,7	1,9	18,3	0,8
Trastornos vasculares				
Sofocos	19,0	0,3	16,8	0,3
Hipertensión	8,5	1,3	6,9	0,3

Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	17,6	0,6	13,5	1,3
Dispepsia	6,1	0	3,3	0
Infecciones e infestaciones				
Infección de las vías urinarias	11,5	2,1	7,1	0,5
Infección de las vías respiratorias altas	5,4	0	2,5	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	10,6	0	7,6	0
Trastornos renales y urinarios				
Polaquiuria	7,2	0,3	5,1	0,3
Nicturia	6,2	0	4,1	0
Trastornos cardíacos				
Arritmia ⁵	7,2	1,1	4,6	1,0
Dolor o malestar en el pecho ⁶	3,8	0,5	2,8	0
Insuficiencia cardíaca ⁷	2,3	1,9	1,0	0,3

¹ Eventos adversos clasificados según CTCAE versión 3.0.

² Incluye los términos artritis, artralgia, inflamación de las articulaciones, rigidez de las articulaciones.

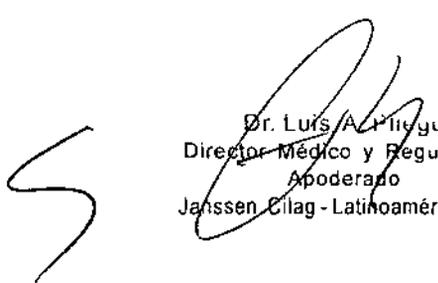
³ Incluye los términos espasmos musculares, dolor musculoesquelético, mialgia, molestar musculoesquelético y rigidez musculoesquelética.

⁴ Incluye los términos edema, edema periférico, edema con fovea y edema generalizado.

⁵ Incluye los términos arritmia, taquicardia, fibrilación auricular, taquicardia supraventricular, taquicardia auricular, taquicardia ventricular, aleteo auricular, bradicardia, bloqueo auriculoventricular completo, trastorno de la conducción, bradiarritmia.

⁶ Incluye los términos angina pectoris, dolor de pecho y angina inestable. El infarto o isquemia de miocardio ocurrió con mayor frecuencia en el grupo placebo que en el grupo de ZYTIGA (1,3% versus 1,1%, respectivamente). Incluye los términos insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, disfunción ventricular izquierda, shock cardiogénico, cardiomegalia, cardiomiopatía, y disminución de la fracción de eyección.

Las reacciones adversas debidas a ZYTIGA en estudio 302 que ocurrieron con un aumento absoluto $\geq 2\%$ en la frecuencia en comparación con el placebo son mostradas en la Tabla 2:


Dr. Luis A. Piyyu
Director Médico y Regulatorio
Apoderado
Janssen Cilag - Latinoamérica Sur


JANSSEN-CILAG-FARMACEUTICA S.A.
FARM HWEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA

Tabla 2: Reacciones adversas debido a ZYTIGA en el estudio 302 de Fase 3 controlado con placebo^a

Clasificación por clase y órgano Reacción adversa al fármaco	ZYTIGA con prednisona n=542 ^b		Placebo con prednisona n=540 ^b	
	Todos los grados %	Grado 3 - 4 %	Todos los grados %	Grado 3 - 4 %
Trastornos gastrointestinales				
Dispepsia	11.1	0	5.0	0.2
Trastornos hepatobiliares				
Aumento de alanina aminotransferasa	11.6	5.4	5.0	0.7
Aumento de aspartato aminotransferasa	10.7	3.0	4.8	0.9
Trastornos renales y urinarios				
Hematuria	10.3	1.3	5.6	0.6

^aTodos los pacientes estaban usando un agonista LHRH o se habían sometido a la orquiectomía.

^bn = pacientes evaluados para seguridad

Reacciones Adversas Cardiovasculares

En los estudios fase III 301 y 302 la mayoría de las arritmias fueron de grado 1 o 2. Hubo una muerte asociada con arritmia y un paciente con muerte súbita del grupo de ZYTIGA, y ninguna muerte en el grupo placebo. Hubo 7 muertes por paro cardio respiratorio o paro cardíaco en el grupo de ZYTIGA y 3 muertes en el grupo placebo. La isquemia de miocardio o infarto de miocardio produjo la muerte en 3 pacientes del grupo placebo y 2 muertes en el grupo de ZYTIGA. La insuficiencia cardíaca que provocó muerte tuvo lugar en 2 pacientes en el grupo de ZYTIGA y 1 paciente en el grupo placebo.

Hepatotoxicidad

Se ha informado hepatotoxicidad asociada al fármaco con elevación de ALT, AST y bilirrubina total en los pacientes tratados con ZYTIGA. En todos los estudios clínicos se informaron elevaciones en los valores de las pruebas de la función hepática (aumentos de ALT o AST >5 veces el LSN) en el 3.5% de los pacientes que recibieron ZYTIGA, generalmente durante los primeros 3 meses luego de iniciado el tratamiento. En el estudio 301, fase 3, los pacientes

Dr. Luis A. Pliego
Director Médico y Regulatorio
Apoderado
Janssen-Cilag - Latinoamérica Sur

JANSSEN-CILAG FARMACÉUTICA S.A.
FARM. HLEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA

con valores iniciales elevados de ALT o AST tuvieron más probabilidades de experimentar elevaciones en los valores de las pruebas de la función hepática que aquellos que comenzaron con valores normales. Se dejó de administrar o se suspendió ZYTIGA cuando se observaron elevaciones en los valores de la ALT o AST >5 veces el LSN o elevaciones en los valores de bilirrubina >3 veces el LSN. En dos oportunidades se presentaron aumentos marcados en las pruebas de la función hepática [véase *Advertencias y Precauciones*]. Estos dos pacientes con una función hepática normal al inicio, experimentaron elevaciones en los niveles de ALT o AST de 15 a 40 veces el LSN y elevaciones en los niveles de bilirrubina de 2 a 6 veces el LSN. Al discontinuar ZYTIGA, ambos pacientes tuvieron normalización de sus pruebas de función hepática y un paciente fue tratado nuevamente con ZYTIGA sin recurrencia de las elevaciones. En el estudio 302, las elevaciones grado 3 o 4 de ALT o AST fueron observadas en 35 (6.5%) pacientes tratados con ZYTIGA. Las elevaciones de aminotransferasase resolvieron en todos menos en 3 pacientes (2 con nuevas metastasis hepáticas múltiples y 1 con elevaciones de AST aproximadamente 3 semanas después de la última dosis de ZYTIGA). Las suspensiones del tratamiento debido al aumento de ALT y AST fueron reportadas en 1.7% y 1.3% de pacientes tratados con ZYTIGA y 0.2% y 0% de pacientes tratados con placebo, respectivamente. No se reportaron muertes debido al evento de hepatotoxicidad.

En el estudio 301, se excluyeron los siguientes pacientes de los estudios clínicos: pacientes con hepatitis o anomalías significativas de las pruebas de la función hepática, ALT y/o AST $\geq 2,5$ veces el LSN con ausencia de metástasis hepática y pacientes con niveles de ALT y/o AST >5 veces el LSN con presencia de metástasis hepáticas. En el estudio 302, pacientes con metástasis hepática no fueron elegibles y pacientes con niveles iniciales de ALT y/o AST $\geq 2,5$ veces el LSN fueron excluidos. Las pruebas anormales de la función hepática que se desarrollaron en los pacientes que participaron de los estudios clínicos se abordaron con la interrupción del tratamiento, modificación de la dosis y/o suspensión [véase *Posología y Administración y Advertencias y Precauciones*]. Los pacientes con elevaciones de la ALT o AST >20 veces el LSN no fueron tratados nuevamente.

Otras reacciones adversas

Se presentó insuficiencia adrenal en una tasa del 0.5% de los pacientes de la rama de abiraterona y a una tasa de 0.2% en los pacientes que tomaron placebo en los estudios fase 3.

Anomalías de laboratorio de interés

Las Tablas 3 y 4 indican los valores de laboratorio de interés de los estudios clínicos fase 3 controlado con placebo. En el estudio 301 Los valores séricos bajos de fósforo (7,2%) y potasio (5,3) grado 3-4 ocurrieron más frecuentemente en el grupo de ZYTIGA que en el grupo placebo. En el estudio 302 la alaninaaminotransferasa incrementada (5.7%) de grado 3-4, valores séricos bajos de fósforo (4.8%) ocurrieron más frecuentemente en el grupo de ZYTIGA que en el grupo placebo.

Dr. Luis A. Pineda
 Director Médico y Responsable
 Apoderado
 Janssen Citag - Latinoamérica Sur

JANSSEN-CITAG-FARMACEUTICA S.A.
 FARM. HUI PING TSANG
 CO-DIRECTORA TECNICA



Tabla 3: Anomalías de laboratorio de interés en el estudio 301

Anomalía de laboratorio	Abiraterona (N = 791)		Placebo (N = 394)	
	Todos los grados %	Grado 3 - 4 %	Todos los grados %	Grado 3 - 4 %
Triglicéridos elevados	62,5	0,4	53,0	0
AST elevada	30,6	2,1	36,3	1,5
Bajo nivel de potasio	28,3	5,3	19,8	1,0
Bajo nivel de fósforo	23,8	7,2	15,7	5,8
ALT elevada	11,1	1,4	10,4	0,8
Bilirrubina total elevada	6,6	0,1	4,6	0

Tabla 4: Anomalías de laboratorio de interés en el estudio 302

Anomalía de laboratorio	Abiraterona (N=542)		Placebo (N=540)	
	Todos los grados %	Grado 3 - 4 %	Todos los grados %	Grado 3 - 4 %
Triglicéridos elevados	21.6	0	17.4	0
AST elevada	36.2	2.6	26.5	0.6
Bajo nivel de potasio	14.4	1.7	8.1	1.1
Bajo nivel de fósforo	25.5	4.8	13.7	2.0
ALT elevada	40.8	5.7	28.0	0.7
Bilirrubina total elevada	11.3	0.2	4.4	0.2

Experiencia post-marketing

Debajo se describen las reacciones adversas del fármaco identificadas durante la experiencia post-marketing en base a reportes espontáneos con ZYTIGA. Las frecuencias se proporcionan de acuerdo a la siguiente convención:

Raro $\geq 1/10000$ y $< 1/1000$

Sistema/Grupo Sistémico: respiratorio, torácico y mediastinal

Raro: Alveolitis alérgica

SOBREDOSIFICACIÓN

La experiencia de sobredosis con zytiga en humanos es limitada. No hubo informes de sobredosis de ZYTIGA durante los estudios clínicos.

No existe un antídoto específico. En el caso de sobredosis, detener la administración de ZYTIGA y tomar las medidas generales de respaldo, incluyendo el monitoreo por arritmias e insuficiencia cardíaca y la evaluación de 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

Dr. Luis Arneque
 Director Médico y Regulatorio
 Apoderado
 Janssen-Cilag - Latinoamérica Sur

JANSSEN-CILAG FARMACÉUTICA S.A.
 FARM. HWEI PING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA

7 4 2 3



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

PRESENTACIÓN

Los comprimidos de ZYTIGA (acetato de abiraterona) de 250 mg son de color blanco a blanquecino, ovalados y con una cara marcada en relieve con la leyenda "AA250". Los comprimidos ZYTIGA de 250 mg se encuentran disponibles en frascos de polietileno de alta densidad con 120 comprimidos.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Almacenar de 20 °C a 25 °C con oscilaciones permitidas de 15 °C a 30 °C

INSTRUCCIONES PARA SU USO Y MANIPULACION

Basado en su mecanismo de acción, ZYTIGA puede dañar al feto en desarrollo. Por lo tanto, las mujeres que están o puedan estar embarazadas no deben manipular ZYTIGA sin protección, por ejemplo, guantes [véase *Uso en Poblaciones Específicas*].

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 56.602

Director Técnico: Miguel A. Larroca, Farmacéutico

Elaborado en PATHEON INC., 2100 SyntexCourt,
L5N 7K9 Mississauga, CANADÁ

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A.,
Mendoza 1259, (1428) Buenos Aires
ARGENTINA

® Marca Registrada

Fecha de última revisión: ___/___/___

Dr. Luis ...
Director Médico y Regulatorio
Apoderado
Janssen Cilag - Latinoamérica Sur

JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A.
FARM. HUI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA



**Prospecto: Información para el Paciente
ZYTIGA® Comprimidos
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg**

Industria canadiense

Venta bajo receta archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el 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 o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

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

Cuando tome este medicamento, es probable que su médico le recete 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. QUE NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR ZYTIGA

No tome ZYTIGA:

- Si es alérgico (hipersensible) al acetato de abiraterona o a cualquiera de los demás componentes de ZYTIGA (listados en la sección 6).
- Si está embarazada o cree que pudiera estarlo. Zytiga no se debe utilizar en mujeres.
- Si tiene una enfermedad grave en el hígado.

Dr. Luis A. Pliego
Director Médico y Regulatorio
Asesorado
Janssen-Cilag - Latinoamérica Sur

JANSSEN-CILIG FARMACEUTICA S.A.
FARM. HUI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA

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

Advertencias y precauciones

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

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

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 para controlar los efectos en su hígado.

Otros medicamentos y Zytiga

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar un medicamento.

Informe a su médico o farmacéutico 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 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.

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, y no se debe administrar a mujeres durante el período de lactancia del niño.

Dr. Luis
Director Médico y Asesor
Asesorado
Janssen Cilag - Latinoamérica Sur

JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA S.A.
FARM. H. E. P. NG TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA

- Las mujeres embarazadas o que crean que puedan estarlo deben llevar guantes si necesitan tocar o manipular ZYTIGA.
- Si mantiene relaciones sexuales con una mujer en edad fértil, debe utilizar un preservativo y otro método anticonceptivo eficaz. Si mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, debe utilizar un preservativo para proteger al feto.

Conducción y uso de máquinas

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

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 cuatro comprimidos, algo que deben tener en cuenta los pacientes que sigan una dieta pobre en sodio.

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

3. CÓMO TOMAR ZYTIGA

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

Cuánto debe tomar

La dosis recomendada es de 1.000 mg, (cuatro 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 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, además de prednisona o prednisolona.

Dr. Luis A. Pliego
 Director Médico y Regulatorio
 Apodado
 Janssen Cilag - Latinoamérica Sur

JANSSEN-CILAG-FARMACÉUTICA S.A.
 FARM. H. L. P. NG TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA

7 4 2 3



Uso en niños

Este medicamento no se debe administrar a niños ni adolescentes.

Si toma más ZYTIGA del que debiera

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 o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, ZYTIGA 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, tensión arterial alta, infección urinaria, diarrea.

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

Niveles altos de grasas en sangre, elevaciones en las pruebas de la función hepática, dolor en el pecho, trastornos del ritmo cardíaco, insuficiencia cardíaca, taquicardia, fracturas de huesos, 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), debilidad muscular y/o dolor muscular.

Otro efecto adverso clínicamente relevante, reportado raramente, fue irritación pulmonar (conocido como alveolitis alérgica).

Dr. Luis A. Pliego
Director Médico y Regulatorio
Aprobado
Janssen Cilag Latinoamérica Sur

JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A.
FARM. P. E. PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA

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.

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

5. CONSERVACIÓN DE ZYTIGA

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice ZYTIGA después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar por debajo de 30°C.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de ZYTIGA

El principio activo es acetato de abiraterona. Cada comprimido contiene 250 mg de acetato de abiraterona.

Los demás componentes son lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, povidona, lauril sulfato de sodio, estearato de magnesio y dióxido de silicio coloidal.

Contenido del envase

Los comprimidos se presentan en un frasco de plástico con un cierre de seguridad a prueba de niños. Cada frasco contiene 120 comprimidos.

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

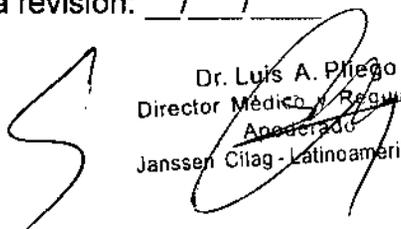
“Este producto está bajo el programa médico Plan de Gestión de Riesgos cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de pacientes”

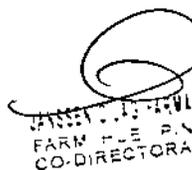
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 56.602

Elaborado en PATHEON INC., 2100 Syntex Court,
L5N 7K9 Mississauga, CANADÁ

Importado por Janssen Cilag Farmacéutica S.A.,
Mendoza 1259, (1428) Buenos Aires, ARGENTINA
Director Técnico: Miguel A. Larroca, Farmacéutico

Fecha de última revisión: / /


Dr. Luis A. Priego
Director Médico y Regulatorio
Aprobado
Janssen Cilag - Latinoamérica Sur


JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A.
FARM. P. S. TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA