



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

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

DISPOSICIÓN N° 8783

BUENOS AIRES, 27 JUL 2017

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-001287-17-4 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 autorización para importar la nueva concentración: ACETATO DE ABIRATERONA 500 mg en la forma farmacéutica comprimidos recubiertos; para la especialidad medicinal denominada: ZYTIGA, inscrita en el REM con el Certificado N° 56.602.

Que las actividades de elaboración, producción, fraccionamiento, importación, exportación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran regidas por la Ley 16.463 y los Decretos Nros. 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios Nros. 1890/92 y 177/93.

Que la presente solicitud se encuadra en los términos legales de los Artículos 4to, 14 y concordantes del Decreto N° 150/92.

Que la nueva concentración de la especialidad medicinal antedicha habrá de importarse de FRANCIA - ITALIA; como país de origen y es elaborada en FRANCIA, observándose su consumo en un país que integra el Anexo I del Decreto N° 150/92.

VP
MOA



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

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

DISPOSICIÓN N° 8783

Que de acuerdo a lo establecido en la Disposición 5755/96, los métodos de control de calidad del producto terminado, para especialidades medicinales importadas de un país del Anexo I, serán solicitados y evaluados por el Instituto Nacional de Medicamentos.

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

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

Que se actúa en virtud a las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y el Decreto N° 101 de fecha 16 de diciembre del 2015.

Por ello;

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA**

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A. importar, fraccionar, distribuir y comercializar la nueva concentración: ACETATO DE ABIRATERONA 500 mg, en la forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, para la especialidad medicinal denominada ZYTIGA.

Handwritten signature and initials
MOA



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

DISPOSICIÓN N° 8783

ARTICULO 2.- Acéptase los datos característicos para la nueva concentración:
ACETATO DE ABIRATERONA 500 mg según lo descrito en el Anexo de
Autorización de Modificaciones que forma parte integrante de la presente
Disposición.

ARTICULO 3.- Acéptase el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones el
cual forma parte de la presente y el que deberá agregarse al Certificado N°
56.602 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º.- Inscríbese la nueva concentración autorizada en el Registro
Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.


ARTICULO 5º.- Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado,
haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición
conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para el paciente y
Anexo de Autorización de Modificaciones, gírese a la Dirección de Gestión de
Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente.

Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-001287-17-4

DISPOSICIÓN N° **8783**

mb


Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

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

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**8783**, a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 56.602 la nueva forma farmacéutica solicitada por la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A. para la especialidad medicinal denominada ZYTIGA, otorgada según Disposición N° 0474/12, tramitado por expediente N° 1-0047-0000-012546-11-6.

Nombre Comercial: ZYTIGA.

Genérico/s: ACETATO DE ABIRATERONA.

Forma Farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Clasificación ATC: L02BX03.

Vías de Administración: ORAL.

Indicaciones: Está indicado en combinación con prednisona para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico, resistente a la castración, en pacientes que: son asintomáticos o levemente sintomáticos después del fracaso de la terapia de deprivación de andrógenos. - han recibido quimioterapia previa conteniendo docetaxel después del fracaso de la terapia de deprivación de andrógenos.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Concentración/es: ACETATO DE ABIRATERONA 500 mg.

Handwritten signature and initials: *LP*, *MDA*



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

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

Excipientes: Núcleo: Fase intragranular: Lactosa monohidrato 253.2 mg, Croscarmelosa de sodio 22.4 mg; Solución aglutinante: Hipromelosa 2910 15 mPa.s 16.8 mg, Lauril sulfato de sodio 5.6 mg; Fase extra granular: Celulosa microcristalina silicificada 184.8 mg, Croscarmelosa de sodio 56.0 mg, Lauril sulfato de sodio 56.0 mg, Sílice coloidal anhidro 8.4 mg, Estearato de magnesio 16.8 mg; Recubrimiento: Opadry II Morado 85F90093 33.6 mg, Agua Purificada c.s.

Origen del Producto: sintético.

Envase/s Primario/s: Frasco de polietileno de alta densidad, opaco, provisto de un tapón de polipropileno.

Presentación: 60 comprimidos recubiertos.

Contenido por Unidad de Venta: 1 frasco conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de Conservación: Almacenar a 15° C -30° C.

Condición de Expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

País de Origen de Elaboración, integrante País Anexo I según Decreto 150/92: FRANCIA.

Nombre o razón social del establecimiento elaborador (dirección): PATHEON FRANCE S.A.S., 40 BOULEVARD DE CHAMPARET, BOURGOIN JALLIEU, FRANCIA.



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

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

Nombre o razón social del establecimiento de control de calidad (dirección):
JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A. - Ruta 8, km 63.5 - Pilar - Provincia de
Buenos Aires. República Argentina.

Proyecto de Rótulos 230 a 232, información para paciente 233 a 253,
Prospectos a fojas 254 a 319; a desglosar las fojas 230, 233 a 239, 254 a
275, los que formarán parte de la presente disposición.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización
Nº 56.602.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones de la firma
JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., Titular del Certificado de Autorización
Nº 56.602, en la Ciudad de Buenos Aires, a los..... días, del
mes..... **27 JUL 2017**

Expediente Nº 1-0047-0000-001287-17-4

DISPOSICION Nº: **8 7 8 3**

mb

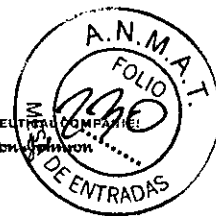

Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

NOTA

Producto: ZYTIGA® 500 mg
Nro de registro: 56.602

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANY
OF Johnson & Johnson



PROYECTO DE RÓTULO

8 7 8 3

ZYTIGA® 500 mg
ACETATO DE ABIRATERONA
Comprimidos recubiertos

27 JUL 2017

Venta bajo receta archivada

Composición Cualitativa-Cuantitativa:

Cada comprimido recubierto contiene:

Acetato de Abiraterona.....500 mg
Excipientesc.s.

Excipientes:

Los ingredientes inactivos en el núcleo del comprimido son dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, hipromelosa, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, celulosa microcristalina silicificada, y lauril sulfato de sodio. El recubrimiento de los comprimidos contiene óxido de hierro negro, óxido de hierro rojo, macrogol 3350, alcohol polivinílico, talco, y dióxido de titanio.

Presentación: 60 comprimidos recubiertos

Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones: (Ver prospecto adjunto)

Condiciones de Almacenamiento: Almacenar a 15-30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

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, (1428) Buenos Aires, Argentina
Director Técnico: Georgina Rodríguez, Farmacéutica-Bioquímica.

FARM. HNELPING SCANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

MORA

Producto: ZYTIGA® 500 mg
Nro de registro: 56.602

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANY
OF Johnson & Johnson



87813

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ZYTIGA® 500 mg
ACETATO DE ABIRATERONA
Comprimidos recubiertos

Este inserto es un resumen y no le indicará todo sobre ZYTIGA®. Contactar a su médico si tiene alguna pregunta sobre el fármaco.

ACERCA DE ESTE MEDICAMENTO

Para qué se utiliza este medicamento:

ZYTIGA®, en combinación con prednisona se utiliza para tratar el cáncer de próstata que se ha diseminado a otras partes del cuerpo en:

- Pacientes adultos que son asintomáticos o levemente sintomáticos después del fracaso de la terapia de privación de andrógenos, o
- Pacientes adultos que han tenido tratamiento previo contra el cáncer con docetaxel después del fracaso de la terapia de privación de andrógenos.

Los pacientes asintomáticos se definen como pacientes que pueden no tener cambios notorios en la salud. Los pacientes levemente sintomáticos pueden mostrar síntomas o cambios en la salud como dolor óseo o fatiga.

Cómo funciona este medicamento:

ZYTIGA® detiene la producción de andrógenos en su cuerpo. Esto puede retardar el crecimiento del cáncer de próstata. ZYTIGA® puede ayudar a retrasar la disminución en sus niveles de actividad diaria y puede ayudar a retrasar la necesidad de medicamentos para tratar su dolor por el cáncer.

Cuando su cáncer de próstata se disemina más allá de la próstata a otras partes del cuerpo, esto se conoce como cáncer de próstata metastásico o cáncer avanzado.

Los andrógenos son un grupo de hormonas, y la testosterona pertenece a este grupo. La testosterona es el tipo principal de andrógeno. Los andrógenos promueven el crecimiento de las células cancerígenas. Por esta razón, es importante mantener estas hormonas a "niveles de castración" (niveles extremadamente bajos) para detener el crecimiento del cáncer.

ZYTIGA® ayuda a bloquear la producción incluso de cantidades pequeñas de andrógenos en los tres lugares donde se produce: testículos, glándulas suprarrenales y el propio tumor del cáncer de próstata.

Specialist: SF

MAF revision: MAG

QC: BDM

HA approval date:

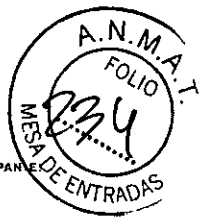
AR_ABIR_FCT_500 mg_Pal_CAN Aug-16_V.4 D-2016-260_S_es

FARM. HUELFINO PSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.108

MCA

Producto: ZYTIGA® 500 mg
Nro de registro: 56.602

Janssen  PHARMACEUTICAL COMPANY
of Johnson & Johnson



8783

Cuándo no debe utilizarse este medicamento:

- Si es alérgico (hipersensible) al acetato de abiraterona o alguno de los otros ingredientes de ZYTIGA®.
- ZYTIGA® no deber ser tomado por mujeres que están embarazadas o que podrían estar embarazadas.

Cuál es el ingrediente activo de este medicamento:

Acetato de abiraterona

Cuáles son los ingredientes no activos de este medicamento:

ZYTIGA® 500 mg comprimido recubierto: dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, hipromelosa, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, celulosa microcristalina silicificada, y lauril sulfato de sodio. El recubrimiento de los comprimidos contiene: óxido de hierro negro, óxido de hierro rojo, macrogol 3350, alcohol polivinílico, talco, y dióxido de titanio.

Cuál es la forma farmacéutica del medicamento:

Comprimido recubierto de 500 mg.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Advertencias y precauciones serias

- ZYTIGA® no se ha estudiado en pacientes con problemas hepáticos severos y moderados.
- Se han reportado casos de insuficiencia hepática. Algunos de ellos fueron fatales (ver a continuación para mayor información).

ZYTIGA® se debe tomar con el estómago vacío ya que los alimentos pueden incrementar el nivel de ZYTIGA® en sangre y esto puede ser dañino. No comer ningún alimento sólido o líquido dos horas antes de tomar ZYTIGA® y por lo menos una hora después de tomar ZYTIGA®.

ANTES de utilizar ZYTIGA® comunique a su médico si:

- Presenta o ha presentado presión arterial alta o niveles bajos de potasio en sangre
- Presenta o ha presentado insuficiencia cardíaca, ataque cardíaco u otros problemas cardíacos
- Presenta problemas hepáticos
- Presenta o ha presentado problemas suprarrenales

Specialist: SF

MAF revision: MAG

QC: BDM

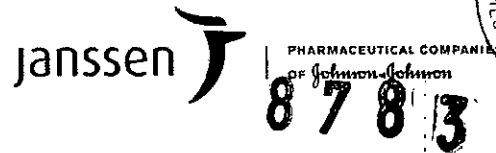
HA approval date:

AR_ABIR_FCT_500 mg_Pal_CAN Aug-16_V.4+ D-2016-260_S_es

FARM. HUI-PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

MOR

Producto: ZYTIGA® 500 mg
Nro de registro: 56.602



ZYTIGA® puede afectar su hígado. Raramente, puede ocurrir fallo en el funcionamiento del hígado (denominada insuficiencia hepática aguda), la cual puede conducir a la muerte. Hable con su médico si desarrolla un color amarillo en la piel u ojos, oscurecimiento de la orina o náuseas o vómitos severos, ya que podrían ser signos o síntomas de problemas hepáticos. Cuando esté tomando ZYTIGA® su médico analizará su sangre para identificar cualquier efecto de ZYTIGA® en su hígado.

ZYTIGA® puede dañar al feto. Los pacientes varones deben usar preservativo y otro método anticonceptivo efectivo cuando tienen actividad sexual con una mujer embarazada o que puede quedar embarazada mientras toman ZYTIGA® y por una semana después de la última dosis de ZYTIGA®.

ZYTIGA® no debe usarse en pacientes menores de 18 años de edad.

INTERACCIONES CON ESTE MEDICAMENTO

Informe a su médico si está tomando o si ha tomado recientemente algún otro medicamento. Esto incluye medicamentos obtenidos sin receta médica, incluyendo medicamentos a base de plantas medicinales.

Comuníquese a su médico, si está tomando fenitoína, carbamacepina, rifampicina, rifabutina, fenobarbital o hierba de San Juan debido a que estos medicamentos pueden disminuir el efecto de ZYTIGA®. Esto puede conducir a que ZYTIGA® no funcione tan bien como debería.

USO APROPIADO DE ESTE MEDICAMENTO

Siempre tome ZYTIGA® exactamente como su médico se lo indica. Si no está seguro del uso del medicamento, consultar su médico.

Dosis usual:

La dosis usual es dos comprimidos recubiertos de 500 mg (1 g) por vía oral una vez al día.

ZYTIGA® se debe tomar con el estómago vacío

- No ingerir ningún alimento sólido o líquido dos horas antes de tomar ZYTIGA® y por lo menos una hora después de tomar ZYTIGA®. Tomar ZYTIGA® con alimentos causa que el cuerpo absorba más medicamento de lo necesario y esto puede ser dañino.
- Tomar los comprimidos enteros con un vaso de agua.
- No romper los comprimidos
- ZYTIGA® se toma con un medicamento llamado prednisona para ayudar a manejar las reacciones adversas potenciales como líquidos en sus piernas o pies y debilidad muscular, calambres musculares o latidos cardiacos fuertes (palpitaciones) que pueden ser signos de niveles bajos de

Specialist: SF

MAF revision: MAG

QC: BDM

HA approval date:

AR_ABIR_FCT_500 mg_Pal_CAN Aug-16_V.4+D-2016-260_S_es

FARM. HUIZING ISANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA

APODERADA

Página 3 de 7

MAT. NAC. N° 13.168

MOA

Producto: ZYTIGA® 500 mg
Nro de registro: 56.602

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANY
OF Johnson & Johnson



potasio en la sangre (ver sección Reacciones adversas y qué hacer con ellas). Tomar la prednisona exactamente como su médico se lo indicó.

Sobredosis

8783

En caso de sobredosis con el medicamento, contactar al profesional de la salud o al servicio de emergencia del hospital más cercano, incluso si no hay síntomas.

Dosis omitidas:

Si olvida tomar ZYTIGA® o prednisona, tome su dosis normal el siguiente día.

Si olvida tomar ZYTIGA® o prednisona por más de un día, contactarse con su médico inmediatamente.

REACCIONES ADVERSAS Y QUÉ HACER CON ELLAS

Como todos los medicamentos, ZYTIGA® puede causar reacciones adversas, aunque no todos los pacientes pueden experimentarlas. Las siguientes reacciones adversas pueden ocurrir con este medicamento:

Muy común (afecta a más de 1 cada 10 personas):

- Líquido en las piernas o pies (edema), niveles bajos de potasio en la sangre. Si nota alguna de las siguientes reacciones adversas: debilidad muscular, calambres musculares o latidos cardíacos fuertes (palpitaciones). Éstos pueden ser signos de que el nivel de potasio en su sangre es bajo. Deje de tomar ZYTIGA® y vea a su médico inmediatamente.
- Inflamación o dolor de las articulaciones, dolor muscular, sofocos y tos
- Infección del tracto urinario
- Diarrea
- Fatiga
- Constipación
- Vómitos
- Síntomas similares al de un resfrío común, como secreción o congestión nasal o dolor de garganta
- Contusión
- Insomnio
- Dificultad para respirar
- Anemia

Común (afecta a menos de 1 cada 10 personas):

- Niveles altos de grasa en su sangre
- Incrementos en las pruebas de función hepática
- Dolor de pecho, latidos cardíacos irregulares, latidos cardíacos rápidos e insuficiencia cardíaca
- Presión arterial elevada

Specialist: SF

MAF revision: MAG

QC: BDM

HA approval date:

AR_ABIR_FCT_500 mg_Pal_CAN Aug-16_V.4+ D-2016-260_S_es

PHARM. HUI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

1708

Producto: ZYTIGA® 500 mg
 Nro de registro: 56.602



PHARMACEUTICAL COMPANY
 OF Johnson & Johnson



87813

- Infección de las vía respiratorias superior e inferior
- Molestia estomacal
- Síntomas similares a la gripe
- Incremento del peso
- Frecuencia urinaria
- Ruptura de hueso (fractura)
- Indigestión
- Presencia de sangre en su orina
- Erupción y lesiones de la piel
- Caídas
- Hematomas

Poco común (afecta a menos de 1 cada 100 personas)

- Problemas de la glándula suprarrenal

Reporte post-comercialización con frecuencia desconocida

- Irritación pulmonar - Los síntomas pueden incluir dificultad para respirar, tos y fatiga.
- Degradación del tejido muscular y debilidad muscular y/o dolor muscular
- Fallo en el funcionamiento del hígado (insuficiencia hepática aguda)

Si alguna de las reacciones adversas se agrava, o si nota alguna reacción adversa no descrita en este folleto, informar a su médico.

REACCIONES ADVERSAS GRAVES, CUÁN FRECUENTEMENTE OCURREN Y QUÉ HACER CON ELLAS

Síntoma / efecto		Hable con su médico		Deje de tomar el medicamento y llame a su médico
		Sólo si es severo	En todos los casos	
Muy común	Niveles bajos de potasio en sangre (como se describió anteriormente)		✓	
	Líquido en sus piernas o pies		✓	
	Ardor al orinar u orina turbia		✓	
Común	Dolor de pecho		✓	
	Trastornos del latido cardiaco		✓	
	Frecuencia cardiaca rápida		✓	

Specialist: SF

MAF revision: MAG

QC: BDM

HA approval date:

AR_ABIR_FCT_500 mg_Pal_CAN Aug-16_V.4+ D-2016-260_S_es

MOA

FARM. HUI PING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 MAT. NAC. N° 13.168

Producto: ZYTIGA® 500 mg
Nro de registro: 56.602

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANY
OF Johnson & Johnson



8783

Desconocido	Dificultad para respirar		✓	
	Degradación del tejido muscular y debilidad muscular y/o dolor muscular		✓	
	Fallo en el funcionamiento del hígado (piel u ojos de color amarillo, oscurecimiento de la orina o náuseas o vómitos severos)		✓	

Esta no es una lista completa de las reacciones adversas. Para cualquier reacción adversa no esperada, mientras está tomando ZYTIGA®, contactar a su médico.

CÓMO ALMACENAR ESTE MEDICAMENTO

Los comprimidos de ZYTIGA® deben almacenarse a 15-30°C. Mantener fuera del alcance de los niños. No utilizar ZYTIGA® después de la fecha de vencimiento que se declara en la etiqueta. La fecha de vencimiento se refiere al último día del mes.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües o en los desechos del hogar. Eliminar cualquier producto no utilizado o material de desecho de acuerdo con los requerimientos locales. Si no está seguro de cómo desechar los medicamentos que ya no se necesita, consulte a su farmacéutico. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

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

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

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)

Specialist: SF

MAF revision: MAG

QC: BDM

HA approval date:

AR_ABIR_FCT_500 mg_Pal_CAN Aug-16_V.4+ D-2016-260_S_es

FARM. HUKI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

Página 6 de 7

MGA

Producto: ZYTIGA® 500 mg
Nro de registro: 56.602

Janssen 

PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson



8 7 8 3

Importado por:

Janssen Cilag Farmacéutica S.A., Mendoza 1259, (1428) Buenos Aires, Argentina
Director Técnico: Georgina Rodríguez, Farmacéutica-Bioquímica.

Centro de atención al cliente:

Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com

Por teléfono: Argentina: 0800-122-0238

Fecha de última revisión:

11

11

11

Specialist: SF

MAF revision: MAG

QC: BDM

HA approval date:

AR_ABIR_FCT_500 mg_Pal_CAN Aug-16_V.4+ D-2016-260_S_es

MOR

FARM. HUBI PINO FERNANDEZ
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

Producto: ZYTIGA® 500 mg
Nro de registro: 56.602

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANY
OF Johnson & Johnson



8783

PROYECTO DE PROSPECTO

ZYTIGA® 500 mg
ACETATO DE ABIRATERONA
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Acetato de Abiraterona.....500 mg
Excipientesc.s.

Excipientes:

Los ingredientes inactivos en el núcleo del comprimido son dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, hipromelosa, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, celulosa microcristalina silicificada, y lauril sulfato de sodio. El recubrimiento de los comprimidos contiene óxido de hierro negro, óxido de hierro rojo, macrogol 3350, alcohol polivinílico, talco, y dióxido de titanio.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

INDICACIONES

ZYTIGA® está indicado en combinación con prednisona para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico (cáncer de próstata resistente a la castración) en pacientes que:

- Son asintomáticos o levemente sintomáticos después del fracaso de la terapia de deprivación de andrógenos
- Han recibido quimioterapia previa conteniendo docetaxel después del fracaso de la terapia de deprivación de andrógenos

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad):

En los estudios de Fase 3 con ZYTIGA®, el 75% de los pacientes asintomáticos o levemente sintomáticos y el 71% de los pacientes tratados previamente con docetaxel tenían 65 años de edad o más. Mientras que el 34% de los pacientes asintomáticos o levemente sintomáticos y el 28% de los pacientes previamente tratados con docetaxel tenían 75 años y más. No se observaron diferencias generales en la seguridad o eficacia entre estos pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes.

Specialist: SF

MAF revision: MAG

QC: BDM

HA approval date:

AR_ABIR_FCT_500 mg_Ph_CAN Aug-16_V.4+D-2016-260_S_es

FARM. HUI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

MOA

Producto: ZYTIGA® 500 mg
Nro de registro: 56.602

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANY
of Johnson & Johnson



8783

Pacientes pediátricos:

ZYTIGA® no se ha estudiado en niños.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Acetato de abiraterona (ZYTIGA®) se convierte *in vivo* a abiraterona, un inhibidor de la biosíntesis de los andrógenos. Específicamente la abiraterona inhibe selectivamente la enzima 17 α -hidroxilasa/C17,20-liasa (CYP17). La expresión de esta enzima es necesaria para la biosíntesis de los andrógenos en los tejidos testiculares, suprarrenales y tejidos prostáticos tumorales. La enzima cataliza la conversión de la pregnenolona y progesterona a los precursores de testosterona, DHEA y androstenediona, respectivamente, mediante la 17- α -hidroxilación y rotura del enlace C17,20. La inhibición del CYP17 también produce un incremento de la producción de mineralocorticoides por las glándulas suprarrenales (ver sección *Advertencias y Precauciones*, Hipertensión, hipocalcemia y retención de líquidos debido al exceso de mineralocorticoides).

El carcinoma prostático sensible a los andrógenos responde al tratamiento que disminuye los niveles de los andrógenos. Las terapias de privación de andrógenos, como el tratamiento con agonistas de la GnRH u orquiectomía, disminuyen la producción de los andrógenos en los testículos pero no afecta la producción de los andrógenos por las glándulas suprarrenales o en el tumor. ZYTIGA® disminuye la testosterona sérica y otros andrógenos en los pacientes hasta niveles menores que aquéllos alcanzados sólo por el uso de los agonistas de la GnRH o por orquiectomía. Los ensayos comerciales de testosterona tienen una sensibilidad inadecuada para detectar el efecto de ZYTIGA® en los niveles séricos de la testosterona; por lo tanto, no es necesario monitorear el efecto de ZYTIGA® en los niveles séricos de la testosterona.

Se pueden observar cambios en los niveles séricos del antígeno específico de la próstata (PSA) pero no han demostrado relacionarse con el beneficio clínico en los pacientes individuales.

Farmacodinamia

Electrofisiología cardiaca: Se realizó un estudio abierto, multicéntrico, no controlado, de brazo único para la evaluación del ECG en 33 pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que fueron castrados médicamente (N=28) o quirúrgicamente (N=5). Los pacientes tuvieron registros en serie del ECG en el periodo basal y en el día 1 del primer y segundo ciclo de 28 días de tratamiento con acetato de abiraterona 1g/día más prednisona 5 mg dos veces al día. En el estado estacionario en el día 1 del ciclo 2, el intervalo QTc se acortó significativamente en la mayoría de los puntos cronológicos de evaluación, con una disminución máxima media de -10,7 (90% del CI -14,8; -6,5) ms desde el periodo basal a las 24 horas después de la administración.

Specialist: SF

MAF revision: MAG

QC: BDM

HA approval date:

AR_ABIR_FCT_500 mg_PhI_CAN Aug-16_V.4+D-2016-260_S_es

FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

Página 2 de 22

M-50

Producto: ZYTIGA® 500 mg

Nro de registro: 56.602

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANY
OF Johnson & Johnson



La privación de andrógenos está asociada con la prolongación del QTc. En este estudio el promedio del intervalo QTc fue 435-440 ms en el periodo basal y el 57,6% de los participantes presentaron valores del QTc en el periodo basal > 450 ms antes del inicio con acetato de abiraterona. Debido a que los participantes en este ensayo ya tenían privación de los andrógenos, los resultados de este estudio no se pueden extrapolar a poblaciones no castradas.

Antagonistas del receptor de mineralocorticoide: A los pacientes en los ensayos clínicos pivotaes (COU-AA-302 y COU-AA-301) no se les permitió utilizar la espironolactona, antagonista del receptor de mineralocorticoide, con ZYTIGA® ya que la espironolactona tiene la capacidad de unirse y activar el receptor de andrógenos de tipo salvaje, lo cual podría estimular la progresión de la enfermedad. Se debe evitar el uso de espironolactona con ZYTIGA®.

Uso previo de ketoconazol: En base a la experiencia de un ensayo temprano con acetato de abiraterona, se podrían esperar menores tasas de respuesta en los pacientes tratados previamente con ketoconazol para cáncer de próstata.

Farmacocinética

Después de la administración de acetato de abiraterona, se ha estudiado la farmacocinética de abiraterona y acetato de abiraterona en participantes sanos, pacientes con cáncer de próstata metastásico y participantes sin cáncer con insuficiencia hepática o renal. El acetato de abiraterona se convierte rápidamente *in vivo* a abiraterona, un inhibidor de la biosíntesis de los andrógenos. En estudios clínicos, las concentraciones plasmáticas de acetato de abiraterona estuvieron por debajo de los niveles detectables (<0,2 ng/ml) en > 99% de las muestras analizadas.

Absorción: Los valores del AUC y C_{max} en los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración fueron 979 ngh/ml y 216,5 ng/ml, respectivamente. Además, se observó una gran variabilidad inter-paciente en los participantes sanos y los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración.

Se observó una reducción de la depuración en los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración (33%) en comparación con los participantes sanos. Esta reducción podría traducirse en un incremento promedio del 40% de la exposición prevista de la población promedio en los pacientes en relación con los participantes sanos, pero este incremento se podría confundir con los efectos de las medicaciones concomitantes y las condiciones de ingesta de alimentos. Esta diferencia no se considera clínicamente relevante.

Después de la administración oral de acetato de abiraterona en ayunas, el tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima de abiraterona es aproximadamente 2 horas en los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración.

La exposición sistémica de abiraterona se incrementa cuando se administra acetato de abiraterona con los alimentos. La C_{max} y el AUC de abiraterona fue aproximadamente 7 veces y 5 veces mayor, respectivamente, cuando se administró acetato de abiraterona con un alimento de bajo contenido graso

Specialist: SF

MAF revision: MAG

QC: BDM

HA approval date:

AR_ABIR_FCT_500 mg_Ph_CAN Aug-16_V.4+D-2016-260_S_es

FARM. HUI LEUNG TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

MOR

Producto: ZYTIGA® 500 mg
Nro de registro: 56.602

Janssen

PHARMACEUTICAL
OF Johnson & Johnson



8783

(7% grasa, 300 calorías) y aproximadamente 17 y 10 veces mayor, respectivamente, cuando se administró acetato de abiraterona con un alimento de alto contenido graso (57% grasa, 825 calorías).

Considerando, la variación normal en el contenido y composición de los alimentos, tomar ZYTIGA® con los alimentos tiene el potencial de causar exposiciones altamente variables. Por lo tanto, ZYTIGA® **debe tomarse con el estómago vacío**. No se debe consumir alimentos sólidos o líquidos por lo menos dos horas antes de tomar ZYTIGA® y por lo menos una hora después de tomar ZYTIGA®. Los comprimidos recubiertos deben tomarse enteros con agua (ver sección *Posología y Modo de Administración*).

Distribución: La unión a proteínas plasmáticas de ¹⁴C-abiraterona en el plasma humano es 99,8%. El volumen de distribución aparente es aproximadamente 5630 L, sugiriendo que la abiraterona se distribuye extensamente en los tejidos periféricos. Los estudios *in vitro* muestran que a concentraciones clínicamente relevantes, el acetato de abiraterona y la abiraterona no son sustratos de la P-glucoproteína (P-gp). Estudios *in vitro* muestran que el acetato de abiraterona es un inhibidor de la P-gp. No se han realizado estudios con otras proteínas transportadoras.

Metabolismo: Después de la administración oral de acetato de ¹⁴C-abiraterona en cápsulas, el acetato de abiraterona se hidroliza rápidamente al metabolito activo abiraterona. Esa reacción no es mediada por la enzima CYP pero se plantea que podría ocurrir vía una esterasa no identificada. La abiraterona luego experimenta un metabolismo incluyendo sulfatación, hidroxilación y oxidación principalmente en el hígado. Esto causa la formación de dos metabolitos inactivos principales circulantes en plasma, sulfato de abiraterona y N-óxido sulfato de abiraterona, cada uno representando aproximadamente el 43% de la radioactividad total. La formación del N-óxido sulfato de abiraterona es catalizada predominantemente por la CYP3A4 y SULT2A1 mientras que la formación de sulfato de abiraterona es catalizada por la SULT2A1.

Excreción: La media de la vida media de abiraterona en el plasma es aproximadamente 15 horas en base a los datos de los participantes sanos y aproximadamente 12 horas en base a los datos de los pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración. Después de la administración oral de acetato de ¹⁴C-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 acetato de abiraterona inalterado y abiraterona (aproximadamente 55% y 22% de la dosis administrada, respectivamente).

Condiciones y poblaciones especiales

El efecto de los factores intrínsecos como la edad y el peso corporal se han evaluado usando enfoques de farmacocinética poblacional y ningún efecto estadísticamente significativo fue evidente para alguna de estas covariables.

Población pediátrica: No se ha investigado acetato de abiraterona en participantes pediátricos.

Género: Toda la información del estudio clínico hasta el momento se deriva de participantes varones.

Specialist: SF

MAF revision: MAG

QC: BDM

HA approval date:

AR_ABIR_FCT_500 mg_PhI_CAN Aug-16_V.4+D-2016-260_S_es

FARM HUEI PING TRANG
CO-DIRECTORA
AFODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

MOA

Producto: ZYTIGA® 500 mg
Nro de registro: 56.602

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANY
of Johnson & Johnson



8783

Insuficiencia hepática: La farmacocinética de abiraterona se evaluó en participantes no-mCRPC con insuficiencia hepática pre-existente leve (N=8) o moderada (N=8) (Clases A y B de Child-Pugh, respectivamente) y en participantes sanos control (N=8). La exposición sistémica (AUC) a abiraterona después de una dosis oral única de 1 g se incrementó en aproximadamente 1,1 veces y 3,6 veces en participantes con insuficiencia hepática pre-existente leve y moderada, respectivamente. La semivida media de abiraterona se prolongó en aproximadamente 13 horas en los participantes sanos hasta aproximadamente 18 horas en los participantes con insuficiencia hepática leve, y hasta aproximadamente 19 horas en los participantes con insuficiencia hepática moderada. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con mCRPC con insuficiencia hepática pre-existente leve. No se debe utilizar ZYTIGA® en pacientes con insuficiencia hepática pre-existente moderada o severa. La seguridad de ZYTIGA® no se ha estudiado en pacientes con mCRPC con insuficiencia hepática moderada o severa (Clase B o C del Child-Pugh) en el periodo basal.

En los pacientes que desarrollaron hepatotoxicidad durante el tratamiento con ZYTIGA®, puede ser necesario suspender del tratamiento y ajustar la dosis (Ver sección *Posología y Modo de Administración y Advertencias y Precauciones*).

Insuficiencia renal: La farmacocinética de abiraterona después de la administración de una dosis oral única de 1 g de acetato de abiraterona se comparó en los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal con un programa estable de hemodiálisis (N=8) frente a los participantes control con función renal normal (N=8). La exposición sistémica a abiraterona después de una dosis oral única de 1 g no se incrementó en los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal con diálisis.

La administración de ZYTIGA® a pacientes con insuficiencia renal incluyendo insuficiencia renal severa no requiere ajuste de la dosis (ver sección *Posología y Modo de Administración*).

Polimorfismo genético: No se ha evaluado el efecto de las diferencias genéticas en la farmacocinética de abiraterona.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Dosis recomendada y ajuste de la dosis

La dosis recomendada de ZYTIGA® es 1 g (dos comprimidos recubiertos de 500 mg) como dosis única diaria que **debe tomarse con el estómago vacío**. No se debe consumir alimentos sólidos o líquidos por lo menos dos horas antes de tomar la dosis de ZYTIGA® y por lo menos una hora después de tomar la dosis de ZYTIGA®. Los comprimidos recubiertos deben tomarse enteros con agua.

ZYTIGA® se utiliza con dosis bajas de prednisona. La dosis recomendada de prednisona es 10 mg al día.

Specialist: SF

MAF revision: MAG

QC: BDM

HA approval date:

AR_ABIR_FCT_500 mg_PhI_CAN Aug-16_V.4+D-2016-260_S_es

PHARM. HUEY-PING ISANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

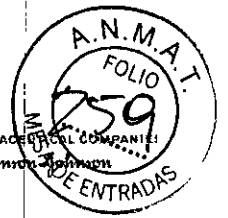
Página 5 de 22

MCA

Producto: ZYTIGA® 500 mg
Nro de registro: 56.602

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANY
OF Johnson & Johnson



Los pacientes que inician el tratamiento con ZYTIGA® y que estaban recibiendo un agonista de la GnRH deben continuar recibiendo un agonista de la GnRH.

Se debe medir la transaminasa y la bilirrubina sérica antes de iniciar el tratamiento con ZYTIGA® cada dos semanas durante los primeros tres meses del tratamiento y posteriormente de forma mensual. Se debe monitorear mensualmente la presión arterial, el potasio sérico y la retención de líquidos (ver sección *Advertencias y Precauciones*, Cardiovascular, Hipertensión, hipocalcemia y retención de líquidos debido al exceso de mineralocorticoides).

Dosis omitida

En el caso que se omita una dosis al día de ZYTIGA® o prednisona, se debe continuar el tratamiento el siguiente día con la dosis diaria usual.

Ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática

No se debe utilizar ZYTIGA® en pacientes con insuficiencia hepática pre-existente moderada o severa (ver sección *Propiedades Farmacológicas*).

No es necesario ajustar la dosis para los pacientes con insuficiencia hepática pre-existente leve.

Para los pacientes que desarrollan hepatotoxicidad durante el tratamiento con ZYTIGA® (la transaminasas séricas, ALT o AST se elevan por encima de 5 veces el límite superior normal o la bilirrubina se eleva 3 veces el límite superior normal) el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente hasta que las pruebas de la función hepática se normalicen (ver sección *Advertencias y Precauciones*, Hepático).

Se puede reiniciar el tratamiento después que las pruebas de la función hepática en el paciente hayan retornado a los valores basales, administrando una dosis reducida de 500 mg (un comprimido recubierto de 500 mg) una vez al día. En los pacientes que están reiniciando el tratamiento, se debe monitorear las transaminasas séricas y la bilirrubina como mínimo cada dos semanas durante tres meses y posteriormente de forma mensual. Si vuelve a producirse hepatotoxicidad a la dosis reducida de 500 mg al día, discontinuar el tratamiento con ZYTIGA®. Las dosis reducidas no deben tomarse con los alimentos (ver sección *Posología y Modo de Administración*, Dosis recomendada y ajuste de la dosis).

Si los pacientes desarrollan hepatotoxicidad severa (ALT 20 veces el límite superior normal) en cualquier momento durante la terapia, se debe discontinuar ZYTIGA® y no se debe volver a tratar a los pacientes con ZYTIGA®.

Discontinuar permanentemente el tratamiento con ZYTIGA® en los pacientes que desarrollan una elevación concurrente de la ALT mayor a 3 veces el límite superior normal y de la bilirrubina total mayor a 2 veces el límite superior normal en ausencia de obstrucción biliar u otras causas responsables de la elevación concurrente.

Specialist: SF

MAF revision: MAG

QC: BDM

HA approval date:

AR_ABIR_FCT_500 mg_PhI_CAN Aug-16_V.4+D-2016-260_S_es

FARM. HUELING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

página 6 de 22

MORA

Producto: ZYTIGA® 500 mg
Nro de registro: 56.602

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANY
OF Johnson & Johnson



87813

Ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de la dosis para los pacientes con insuficiencia renal.

CONTRAINDICACIONES

- Pacientes hipersensibles al principio activo o a cualquier excipiente en la formulación o componente del envase. Para un listado completo, ver la sección *Composición Cualitativa Cuantitativa*.
- Mujeres que están embarazadas o pueden potencialmente estar embarazadas.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Advertencias y Precauciones Serias

- ZYTIGA® no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa y moderada (ver *Advertencias y Precauciones*, Poblaciones especiales, Pacientes con insuficiencia hepática)
- Hepatotoxicidad, incluyendo casos fatales (ver *Advertencias y Precauciones*, Hepático).

General

Los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) deben administrarse durante el tratamiento con ZYTIGA® o los pacientes deben haber sido tratados previamente con orquiectomía.

ZYTIGA® se debe tomar con el estómago vacío. No se debe consumir alimentos sólidos o líquidos por lo menos dos horas antes de tomar la dosis de ZYTIGA® y por lo menos una hora después de tomar la dosis de ZYTIGA®. La C_{max} y $AUC_{0-\infty}$ (exposición) de Abiraterona se mostraron hasta 17 y 10 veces más elevadas, respectivamente, cuando una dosis única de acetato de abiraterona se administró con alimentos en comparación con el estado en ayunas. No se ha evaluado la seguridad de estas exposiciones incrementadas cuando se toman dosis múltiples de acetato de abiraterona con alimentos (ver *Interacciones Farmacológicas*, *Interacciones Fármaco-Alimento*, *Posología y Modo de Administración*, y *Propiedades Farmacológicas*).

Toxicología reproductiva

En estudios de fertilidad en ratas macho y hembra, acetato de abiraterona redujo la fertilidad lo cual fue completamente reversible en 4 a 16 semanas después de detener la administración de acetato de abiraterona. En un estudio de toxicidad en el desarrollo en la rata, acetato de abiraterona afectó el embarazo incluyendo la reducción del peso fetal y la supervivencia. Se observaron efectos en los genitales externos aunque acetato de abiraterona no fue teratogénico. En estos estudios de toxicidad en el desarrollo y en la fertilidad realizados en ratas, todos los efectos se relacionaron con la actividad farmacológica de abiraterona.

Carcinogénesis y mutagénesis

Acetato de abiraterona no fue carcinogénico en un estudio de 6 meses en ratones transgénicos (Tg.rasH2). En un estudio de carcinogenicidad de 24 meses en ratas, acetato de abiraterona aumentó la

Specialist: SF

MAF revision: MAG

QC: BDM

HA approval date:

AR_ABIR_FCT_500 mg_PhI_CAN Aug-16_V.4+D-2016-260_S_es

MCA

FARM. HUEL PING-FSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

Producto: ZYTIGA® 500 mg
Nro de registro: 56.602

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANY
OF Johnson & Johnson



incidencia de neoplasias de célula intersticial en los testículos. Este hallazgo se considera relacionado con la acción farmacológica de abiraterona. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo. Acetato de abiraterona no fue carcinogénico en ratas hembra.

Acetato de abiraterona y abiraterona carecieron de potencial genotóxico en el panel estándar de las pruebas de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo*.

Cardiovascular

ZYTIGA® se debe utilizar con precaución en los pacientes con un antecedente de enfermedad cardiovascular. La seguridad de los pacientes con infarto de miocardio o eventos tromboticos arteriales en los últimos 6 meses, angina severa o inestable o fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) <50% o insuficiencia cardiaca de Clase III o IV de la New York Heart Association (en el estudio de pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico [mCRPC] con tratamiento previo con docetaxel) o insuficiencia cardiaca de Clase II a IV de la New York Heart Association (en el estudio de pacientes con mCRPC asintomático o levemente sintomático) no se ha establecido debido a que estos pacientes fueron excluidos de los estudios pivotaes.

Hipertensión, hipocalemia y retención de líquidos debido al exceso de mineralocorticoides

Antes del tratamiento con ZYTIGA®, se debe controlar la hipertensión y se debe corregir la hipocalemia.

ZYTIGA® puede causar hipertensión, hipocalemia y retención de líquidos (ver *Reacciones Adversas*) como consecuencia de niveles incrementados de mineralocorticoides que resultan de la inhibición del CYP17 (ver *Propiedades Farmacológicas*, Mecanismo de acción). La co-administración de un corticosteroide suprime el efecto de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), resultando en una reducción en la incidencia y severidad de estas reacciones adversas. Se requiere precaución al tratar a los pacientes cuyas condiciones médicas subyacentes podrían verse comprometidas por incrementos potenciales de la presión arterial, hipocalemia o retención de líquidos, por ejemplo, aquéllos con insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio reciente o arritmia ventricular. La presión arterial, los niveles de potasio en suero y la retención de líquidos deben monitorearse lo menos mensualmente.

Retirada de corticosteroides y respuesta a situaciones de estrés

Se recomienda precaución si es necesario retirar la administración de prednisona a los pacientes. Se debe realizar monitoreo por insuficiencia adrenocortical. Si se continúa con la administración de ZYTIGA® después del retiro de los corticosteroides, se debe monitorear a los pacientes por síntomas de exceso de mineralocorticoides.

En los pacientes que están recibiendo prednisona y se encuentren sometidos a estrés inusual (por ejemplo, cirugía, trauma o infecciones severas) se puede indicar el aumento de la dosis de un corticosteroide antes, durante y después de la situación de estrés.

Hepático

Specialist: SF

MAF revision: MAG

QC: BDM

HA approval date:

AR_ABIR_FCT_500 mg_PhI_CAN Aug-16_V.4+D-2016-260_S_es

FARM. HUEI PING TSANG

CO-DIRECTORA TÉCNICA

APODERADA

MAT. NAC. N° 13.168

Página 8 de 22

7002

Producto: ZYTIGA® 500 mg
Nro de registro: 56.602

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANY
OF Johnson & Johnson

8783



Insuficiencia hepática

ZYTIGA® no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa preexistente (ver *Advertencias y Precauciones*, Poblaciones especiales, y Monitoreo y pruebas de laboratorio, y *Propiedades Farmacológicas*).

Hepatotoxicidad

Se han reportado casos de insuficiencia hepática aguda y hepatitis fulminante (incluyendo resultados fatales) durante la experiencia post-comercialización (ver Recuadro de *Advertencias y Precauciones Serias y Reacciones Adversas*, Reacciones adversas al fármaco post-comercialización).

Se produjeron incrementos marcados en las enzimas hepáticas que condujeron a la discontinuación del medicamento o a la modificación de la dosis en los estudios clínicos controlados (ver *Reacciones Adversas*). Se deben medir los niveles de transaminasas en suero (ALT y AST) y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con ZYTIGA® cada dos semanas durante los primeros tres meses de tratamiento posteriormente una vez al mes. Medir de forma inmediata la bilirrubina total en suero y las transaminasas en suero (ALT y AST) si se desarrollan síntomas o signos clínicos que sugieran hepatotoxicidad. Si en cualquier momento, las transaminasas en suero (ALT y AST) se elevan por encima de 5 veces el límite superior normal o si la bilirrubina se eleva por encima de 3 veces el límite superior normal, el tratamiento con ZYTIGA® debe interrumpirse inmediatamente y se debe monitorear estrechamente la función hepática.

El tratamiento con ZYTIGA® se puede reanudar solo después de que las pruebas de función hepática hayan retornado a los valores basales del paciente y a un nivel de dosis reducido (ver *Posología y Modo de Administración*).

Discontinuar permanentemente ZYTIGA® en los pacientes que desarrollan una elevación concurrente de ALT mayor a 3 veces el límite superior normal y bilirrubina total mayor 2 veces el límite superior normal en ausencia de obstrucción biliar u otras causas responsables de la elevación concurrente (ver *Posología y Modo de Administración*).

Si los pacientes desarrollan hepatotoxicidad severa (ALT o AST 20 veces el límite superior normal) en cualquier momento durante la terapia, se debe discontinuar ZYTIGA® y los pacientes no deben ser tratados nuevamente con ZYTIGA®.

Uso con la quimioterapia

No se ha establecido la seguridad y eficacia del uso concomitante de ZYTIGA® con quimioterapia citotóxica.

Efectos en el músculo esquelético

Se han reportado casos de miopatía en pacientes tratados con ZYTIGA®. Algunos pacientes tuvieron rabdomiolisis con insuficiencia renal. La mayoría de los casos se desarrollaron dentro del primer mes de tratamiento y se recuperaron después del retiro de ZYTIGA®. Se recomienda precaución en los

Specialist: SF

MAF revision: MAG

QC: BDM

HA approval date:

AR_ABIR_FCT_500 mg_PhI_CAN Aug-16_V.4+D-2016-260_S_es

FARM. HUELPI PINGUISANO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 23.168

Página 9 de 22

MORA

Producto: ZYTIGA® 500 mg
Nro de registro: 56.602

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANY
OF Johnson & Johnson



87813

pacientes tratados concomitantemente con fármacos conocidos por estar asociados con miopatía rdbdomiolisis.

Poblaciones especiales

Mujeres embarazadas: ZYTIGA® está contraindicado en mujeres embarazadas o que potencialmente pueden estar embarazadas (ver *Contraindicaciones*).

No existen datos en humanos sobre el uso de ZYTIGA® en el embarazo y ZYTIGA® no debe usarse en mujeres potencialmente fértiles. El uso materno de un inhibidor del CYP17 se espera que produzca cambios en los niveles hormonales que podrían afectar el desarrollo del feto (ver *Contraindicaciones*). En base a los estudios en animales, existe un potencial de daño fetal.

Se desconoce si la abiraterona o sus metabolitos están presentes en el semen. Se requiere el uso de preservativo si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer potencialmente fértil, se requiere el uso de preservativo junto con otro método anticonceptivo efectivo. Estas medidas son necesarias durante el tratamiento y por una semana después del tratamiento con ZYTIGA®.

Mujeres en periodo de lactancia: ZYTIGA® no está destinado para el uso en mujeres. Se desconoce si el acetato de abiraterona o sus metabolitos se excretan en la leche materna humana.

Pacientes pediátricos (< 18 años de edad): ZYTIGA® no se ha estudiado en niños.

Pacientes de edad avanzada (> 65 años de edad): En los estudios de Fase 3 con ZYTIGA®, el 75% de los pacientes asintomáticos o levemente sintomáticos y el 71% de los pacientes tratados previamente con docetaxel tenían 65 años y más. Mientras que el 34% de los pacientes asintomáticos o levemente sintomáticos y el 28% de los pacientes previamente tratados con docetaxel tenían 75 años y más. No se observaron diferencias generales en la seguridad o eficacia entre estos pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes.

Pacientes con insuficiencia hepática: Los pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa pre-existente no deben recibir ZYTIGA®. ZYTIGA® no ha sido estudiado en pacientes con mCRPC con insuficiencia hepática moderada o severa (Clase B o C de Child-Pugh) en la basal. Para los pacientes que desarrollan hepatotoxicidad durante el tratamiento, se puede requerir la suspensión del tratamiento o ajuste de la dosis (ver *Advertencias y Precauciones, Posología y Modo de Administración y Propiedades Farmacológicas, Condiciones y poblaciones especiales*).

Pacientes con insuficiencia renal: No es necesario un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal (ver *Posología y Modo de Administración*).

Monitoreo y pruebas de laboratorio

Specialist: SF

MAF revision: MAG

QC: BDM

HA approval date:

AR_ABIR_FCT_500 mg_PhI_CAN Aug-16_V.4+D-2016-260_S_es

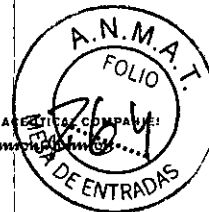
FARM. HUI PING PSAN
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

708

Producto: ZYTIGA® 500 mg
Nro de registro: 56.602

Janssen 

PHARMACEUTICAL COMPANY
OF JANSSEN PHARMACEUTICALS



Se debe medir las transaminasas y la bilirrubina en suero antes de iniciar el tratamiento con ZYTIGA®, cada dos semanas durante los primeros tres meses de tratamiento y posteriormente una vez al mes. Se debe monitorear mensualmente la presión arterial, potasio en suero y la retención de líquidos (ver *Advertencias y Precauciones*).

Se recomienda precaución si es necesario retirar la prednisona a los pacientes. Se debe realizar monitoreo por insuficiencia adrenocortical. Si se continúa con la administración de ZYTIGA® después de retirar los corticosteroides, se debe monitorear a los pacientes por síntomas de exceso de mineralocorticoides (ver *Advertencias y Precauciones*, Retirada de corticosteroides y respuesta a situaciones de estrés).

Interacciones Farmacológicas

Resumen

Los estudios *in vitro* indicaron que el CYP3A4 y la SULT2A1 son las isoenzimas principales involucradas en el metabolismo de la abiraterona. Abiraterona es un inhibidor de las enzimas hepáticas CYP2C8 y CYP2D6 metabolizadoras del fármaco (ver Interacciones Fármaco-Fármaco).

Interacciones Fármaco-Fármaco

Potencial de otros ingredientes medicinales de afectar ZYTIGA®

Inductores de CYP3A4: Basado en datos *in vitro*, el metabolito activo abiraterona es un sustrato del CYP3A4. En un estudio de interacción farmacocinética clínica en participantes sanos pre-tratados con un inductor fuerte de CYP3A4 (rifampicina, 600 mg al día por 6 días) seguido de una dosis única de acetato de abiraterona 1000 mg, el AUC_∞ promedio de abiraterona en plasma disminuyó en 55%. Se debe evitar los inductores fuertes de CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamecepina, rifampicina, rifabutina, fenobarbital) durante el tratamiento con ZYTIGA®. Si se debe co-administrar a los pacientes un inductor fuerte de CYP3A4, se debe realizar una evaluación cuidadosa de la eficacia clínica ya que no existen datos clínicos que recomienden un ajuste de dosis apropiado.

Inhibidores de CYP3A4: En un estudio de interacción farmacocinética clínica, se administró a participantes sanos ketoconazol, un inhibidor fuerte del CYP3A4, 400 mg al día por 6 días. No se demostró un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de abiraterona después de la co-administración de una dosis única de acetato de abiraterona, 1000 mg en el día 4.

Potencial de ZYTIGA® para afectar otros fármacos

Specialist: SF

MAF revision: MAG

QC: BDM

HA approval date:

AR_ABIR_FCT_500 mg_PhI_CAN Aug-16_V.4+D-2016-260_S_es

FARM. HUE
CO-DIRECTOR
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

Página 11 de 22

MCA

Producto: ZYTIGA® 500 mg
Nro de registro: 56.602

Janssen

PHARMACEUTICAL DIVISION
OF Johnson & Johnson



CYP1A2: En un estudio clínico para determinar los efectos del acetato de abiraterona (más prednisona) en una dosis única de teofilina, un sustrato de CYP1A2, no se observó un incremento en la exposición sistémica de teofilina. **0783**

CYP2D6: En el mismo estudio para determinar los efectos del acetato de abiraterona (más prednisona) en una dosis única del dextrometorfano, un sustrato CYP2D6, la exposición sistémica (AUC) de dextrometorfano aumentó en aproximadamente 200%. El AUC₂₄ para dextrometorfano, el metabolito activo de dextrometorfano aumentó en aproximadamente 33%.

ZYTIGA® es un inhibidor de la enzima hepática CYP2D6 metabolizadora del fármaco. Se aconseja tener cuidado cuando ZYTIGA® se administra con fármacos activados por o metabolizados por CYP2D6, particularmente con fármacos que tienen un índice terapéutico estrecho. Se debe considerar la reducción de la dosis de los fármacos con un índice terapéutico estrecho metabolizados por CYP2D6.

CYP2C8: En un ensayo de interacción medicamentosa de CYP2C8 en participantes sanos, el AUC de pioglitazona aumentó en 46% y los AUC para M-III y M-IV, los metabolitos activos de la pioglitazona, sustrato CYP2C8, disminuyeron en 10% cada uno cuando se administró una dosis única de pioglitazona junto con una dosis única de 1000 mg de acetato de abiraterona. Aunque ZYTIGA® es un inhibidor del CYP2C8, estos resultados indican que no se esperan incrementos clínicamente significativos en la exposición cuando ZYTIGA® se combina con fármacos que se eliminan predominantemente por el CYP2C8. Los pacientes deben ser monitoreados respecto a los signos de toxicidad relacionados a un sustrato del CYP2C8 con un índice terapéutico estrecho si se utiliza concomitantemente con ZYTIGA®.

CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4/5: Los estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos demostraron que abiraterona fue un inhibidor moderado de CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4/5. No se han realizado estudios clínicos DDI para confirmar estos hallazgos *in vitro*.

OATP1B1: *In vitro*, abiraterona y sus metabolitos principales demostraron la inhibición del transportador de captación hepática OATP1B1 y como consecuencia las concentraciones de los fármacos que se eliminan mediante OATP1B1 pueden aumentar. No se cuenta con datos clínicos para confirmar la interacción basada en el transportador.

Interacciones Fármaco - Alimento

La administración de ZYTIGA® con alimentos aumenta significativamente la absorción del acetato de abiraterona. La eficacia y seguridad de ZYTIGA® administrada con alimentos no han sido establecidas. **ZYTIGA® no debe tomarse con alimentos sólidos o líquidos** (ver *Posología y Modo de Administración y Propiedades Farmacológicas*, Farmacocinética).

Interacciones Fármaco - Medicamentos a base de plantas medicinales

Specialist: SF

MAF revision: MAG

QC: BDM

HA approval date:

AR_ABIR_FCT_500 mg_Phi_CAN Aug-16_V.4+D-2016-260_S_es

FARM. HUEIPING ISANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

MOA

Producto: ZYTIGA® 500 mg
Nro de registro: 56.602

Janssen

PHARMACEUTICALS
OF JANSSEN



La co-administración de ZYTIGA® con la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) puede potencialmente reducir las concentraciones plasmáticas de ZYTIGA®. Se debe evitar el uso concomitante de la hierba de San Juan o productos que contienen la hierba de San Juan.

Interacciones Fármaco - Estilo de vida

No se han realizado estudios de los efectos de ZYTIGA® en la capacidad para conducir o utilizar máquinas. No se prevé que ZYTIGA® afecte la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen de las reacciones adversas al fármaco

En los datos combinados de los estudios pivotaes de Fase 3, las reacciones adversas más comunes observadas con ZYTIGA® son edema periférico, hipocalcemia, infección del tracto urinario, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, dispepsia, hematuria, hipertensión y fracturas. Las reacciones adversas de ZYTIGA® más comunes que condujeron a la intervención clínica fueron la elevación de la AST y la elevación de las ALT. Las reacciones adversas al fármaco más comunes que resultaron en la discontinuación del fármaco fueron el aumento de la alanina aminotransferasa y el aumento de la aspartato aminotransferasa (cada una en <1% de pacientes que tomaban ZYTIGA®). ZYTIGA® puede causar hipertensión, hipocalcemia y retención de líquidos como una consecuencia farmacodinámica de su mecanismo de acción. Generalmente, estos efectos debido al exceso de mineralocorticoides se trataron médicamente con éxito. El uso concomitante de un corticosteroide reduce la incidencia y severidad de estas reacciones adversas al fármaco (ver *Advertencias y Precauciones*).

Reacciones adversas al fármaco en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones muy específicas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica y no deben compararse con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco. La información sobre reacciones adversas al fármaco a partir de los ensayos clínicos es útil para identificar los eventos adversos relacionados al fármaco y para aproximar las tasas.

Estudio de Fase 3, controlado con placebo en pacientes con mCRPC levemente sintomáticos o asintomáticos (Estudio 302)

En un estudio clínico de fase 3, multicéntrico, controlado con placebo en pacientes con mCRPC levemente sintomáticos o asintomáticos que estaban usando un agonista de GnRH o que fueron previamente tratados con orquiectomía, ZYTIGA® se administró a una dosis de 1 g al día en combinación con prednisona en dosis baja (10 mg al día) en el brazo de tratamiento activo. Se administró placebo más prednisona en dosis baja (10 mg al día) a los pacientes control. La mediana de duración de tratamiento con ZYTIGA® fue 13,8 meses y 8,3 meses para el placebo.

Specialist: SF

MAF revision: MAG

QC: BDM

HA approval date:

AR_ABIR_FCT_500 mg_PhI_CAN Aug-16_V.4+D-2016-260_S_es

FARM. HUI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

MCA

Producto: ZYTIGA® 500 mg
 Nro de registro: 56.602



PHARMACEUTICAL DIVISION
 OF JOHNSON & JOHNSON



878131

Las reacciones adversas más comunes de todos los grados observadas con ZYTIGA® en comparación con el placebo fueron dolor o molestia articular (32% vs. 27%), edema periférico (25% vs. 20%), sofocos (22% vs. 18%), diarrea (22% vs. 18%), hipertensión (22% vs. 13%), tos (17% vs. 14%), hipocalcemia (17% vs. 13%), infección del tracto respiratorio superior (13% vs. 8%), dispepsia (11% vs. 5%), hematuria (10% vs. 6%), nasofaringitis (11% vs. 8%), vómitos (13% vs. 11%), fatiga (39% vs. 34%), constipación (23% vs. 19%), contusión (13% vs. 9%), insomnio (14% vs. 11%), anemia (11% vs. 9%) y disnea (12% vs. 10%).

Las reacciones adversas al fármaco graves más comúnmente observadas con ZYTIGA® en comparación con el placebo fueron infección del tracto urinario (1,5% vs. 0,6%), hipocalcemia (0,4% vs. 0,2%) y hematuria (1,8% vs. 0,7%).

Las reacciones adversas más comunes que condujeron a una intervención clínica con ZYTIGA® en comparación con el placebo fueron elevación de la AST (4,2% vs. 0,6%) y elevación de la ALT (5,2% vs. 0,7%). Se observaron efectos mineralocorticoides previstos más comúnmente en los pacientes tratados con ZYTIGA® versus pacientes tratados con placebo: hipocalcemia (17% vs. 13%), hipertensión (22% vs. 13%) y retención de líquidos (edema periférico) (25% vs. 20%), respectivamente. En los pacientes tratados con ZYTIGA®, se observaron hipocalcemia de Grado 3 y 4 e hipertensión de Grados 3 y 4 en 2% y 4% de los pacientes, respectivamente.

Tabla 1: Reacciones adversas al fármaco que ocurrieron en el estudio de Fase 3 en pacientes con mCRPC asintomáticos o levemente sintomáticos (estudio 302) a una tasa de incidencia de ≥ 2% (todos los grados) en el Grupo de ZYTIGA®

Clasificación por órganos y sistemas / MedDRA Término preferido (TP)	ZYTIGA® 1 g diario con prednisona N=542			Placebo con prednisona N=540		
	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Trastornos cardíacos						
Insuficiencia cardíaca ^a	10 (1,9%)	4 (0,8%)	1 (0,2%)	1 (0,2%)	0	0
Angina de pecho ^b	14 (2,6%)	2 (0,4%)	0	6 (1,1%)	2 (0,4%)	0
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración						
Edema periférico	134 (24,7%)	2 (0,4%)	0	108 (20,0%)	5 (0,9%)	0
Fatiga	212 (39,1%)	12 (2,2%)	0	185 (34,3%)	9 (1,7%)	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	117 (21,6%)	5 (0,9%)	0	96 (17,8%)	5 (0,9%)	0
Dispepsia	60 (11,1%)	0	0	27 (5,0%)	1 (0,2%)	0
Constipación	125 (23,1%)	2 (0,2%)	0	103 (19,1%)	3 (0,6%)	0

Specialist: SF

MAF revision: MAG

QC: BDM

HA approval date:

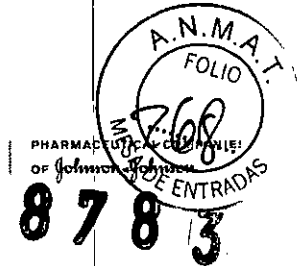
AR_ABIR_FCT_500 mg_PhI_CAN Aug-16 V.4+D-2016-260_S_es

FARM. HUE RING PHANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 MAT. NAC. N° 13.168

MORA

Producto: ZYTIGA® 500 mg
 Nro de registro: 56.602

Janssen



Vómitos	69 (12,7%)	4 (0,7%)	0	58 (10,7%)	0	0
Infecciones e infestaciones						
Infección del tracto respiratorio superior	69 (12,7%)	0	0	43 (8,0%)	0	0
Nasofaringitis ^a	58 (10,7%)	0	0	44 (8,1%)	0	0
Lesión, envenenamiento y complicaciones del procedimiento						
Contusión	72 (13,3%)	0	0	49 (9,1%)	0	0
Caída	32 (5,9%)	0	0	18 (3,3%)	0	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo						
Dolor o molestia articular ^c	172(31,7%)	11 (2,0%)	0	144 (26,7%)	11 (2,0%)	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición						
Hipocalemia	91 (16,8%)	12 (2,2%)	1 (0,2%)	68 (12,6%)	10 (1,9%)	0
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo						
Erupción	44 (8,1%)	0	0	20 (3,7%)	0	0
Lesión de la piel	19 (3,5%)	0	0	5(0,9%)	0	0
Trastornos psiquiátricos						
Insomnio	73 (13,5%)	1 (0,2%)	0	61 (11,3%)	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos	94 (17,3%)	0	0	73 (13,5%)	19 (0,2%)	0
Disnea	64 (11,8%)	11 (2,0%)	2 (0,4%)	52 (9,6%)	4 (0,7%)	1 (0,2%)
Trastornos renales y urinarios						
Hematuria	56 (10,3%)	7 (1,3%)	0	30 (5,6%)	3 (0,6%)	0
Trastornos vasculares						
Sofocos	121 (22,3%)	1 (0,2%)	0	98 (18,1%)	0	0
Hipertensión	117 (21,6%)	21 (3,9%)	0	71 (13,1%)	16 (3,0%)	0
Hematoma	19 (3,5%)	0	0	6(1,1%)	0	0

^aLa insuficiencia cardiaca también incluyó insuficiencia cardiaca congestiva, disminución de la fracción de eyección y disfunción ventricular izquierda

^bSe incluyó la angina de pecho debido a su relevancia clínica.

^cEl dolor o molestia articular incluyó: artralgia, artritis, bursitis, inflamación articular, rigidez articular, rango de movimiento articular disminuido, derrame articular, osteoartritis, osteoartritis espinal, tendinitis, artritis reumatoide.

Estudio de Fase 3 controlado con placebo en pacientes con mCRPC con tratamiento previo con docetaxel (Estudio 301)

Specialist: SF

MAF revision: MAG

QC: BDM

HA approval date:

AR_ABIR_FCT_500 mg_PhI_CAN Aug-16_V.4+D-2016-260_S'es

FARM. HUEL PINO
 CO-DIRECTOR

APODERADO
 MAT. NAC. N° 13.168

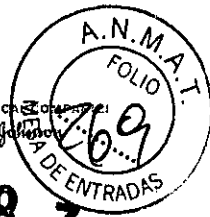
Página 15 de 22

MCA

Producto: ZYTIGA® 500 mg
Nro de registro: 56.602

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANY
OF Johnson & Johnson



8783

En un segundo estudio clínico de Fase 3 controlado con placebo, multicéntrico en pacientes con mCRPC que estaban usando un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) o que fueron previamente tratados con orquiectomía y previamente tratados con docetaxel, ZYTIGA® se administró a una dosis de 1 g al día en combinación con prednisona en dosis baja (10 mg al día) en el brazo de tratamiento activo; placebo más prednisona en dosis baja (10 mg al día) se administró a los pacientes de control. Los pacientes incluidos eran intolerantes o habían fracasado con hasta dos regímenes de quimioterapia previos, uno de los cuales contenía docetaxel. La duración del tratamiento promedio con ZYTIGA® fue 32 semanas y la duración del tratamiento con placebo fue 16 semanas.

Las reacciones adversas más comunes de todos los grados observadas con ZYTIGA® en comparación con el placebo fueron miopatía (36,3% vs. 30,9%), dolor o molestia articular (30,7% vs. 24,1%), edema periférico (24,9% vs. 17,3%), sofocos (19,0% vs. 16,8%), diarrea (17,6% vs. 13,5%), hipocalemia (17,1% vs. 8,4%), infección del tracto urinario (11,5% vs. 7,1%), y tos (10,6% vs. 7,6%).

Las reacciones adversas graves más comunes observadas con ZYTIGA® en comparación con el placebo fueron infección del tracto urinario (1,8% vs. 0,8%), fractura ósea (1,6% vs. 0,6%), e hipocalemia (0,8% vs. 0%).

Las reacciones adversas más comunes que condujeron a una intervención clínica con ZYTIGA® en comparación con el placebo fueron elevación de AST (1,4% vs. 0,5%), elevación de ALT (1,1% vs. 0%), hipocalemia (1,1% vs. 0,5%), infección del tracto urinario (0,9% vs. 0,3%), hipertensión (0,9% vs. 0,3%), insuficiencia cardíaca congestiva (0,5% vs. 0%), y angina de pecho (0,3% vs. 0%).

Se observaron efectos mineralocorticoides previstos más comúnmente en pacientes tratados con ZYTIGA® frente a pacientes tratados con placebo: hipocalemia (17% vs. 8%), hipertensión (9% vs. 7%) y retención de líquidos (edema periférico) (25% vs. 17%), respectivamente. En pacientes tratados con ZYTIGA®, se observó hipocalemia de Grados 3 y 4 e hipertensión de Grados 3 y 4 en el 4% y el 1% de los pacientes, respectivamente.

FARM. HUI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

Specialist: SF

MAF revision: MAG

QC: BDM

HA approval date:

AR_ABIR_FCT_500 mg_PhI_CAN Aug-16_V.4+D-2016-260_S_es

MSA

Tabla 2: Reacciones adversas al fármaco que ocurrieron en un estudio de fase 3 en pacientes con mCRPC con tratamiento previo con docetaxel (estudio 301) a una tasa de incidencia $\geq 2\%$ (todos los grados) en el grupo de ZYTIGA®

Clasificación por órganos y sistemas / MedDRA Término preferido (TP)	ZYTIGA® 1 g diario con prednisona N=791			Placebo con prednisona N=394		
	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Trastornos cardiacos						
Arritmia ^a	56 (7,0%)	7 (0,9%)	2 (0,2%)	15 (4,0%)	2 (0,5%)	1 (0,3%)
Insuficiencia cardiaca ^b	16 (2,0%)	12 (1,5%)	1 (0,1%)	4 (1,0%)	0	1 (0,3%)
Angina de pecho ^c	10 (1,3%)	2 (0,3%)	0	2 (0,5%)	0	0
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración						
Edema periférico	197 (24,9%)	11 (1,4%)	1 (0,1%)	68 (17,3%)	3 (0,8%)	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	139 (17,6%)	5 (0,6%)	0	53 (13,5%)	5 (1,3%)	0
Dispepsia	48 (6,1%)	0	0	13 (3,3%)	0	0
Lesión, envenenamiento y complicaciones del procedimiento						
Fracturas ^d	47 (5,9%)	8 (1,0%)	3 (0,4%)	9 (2,3%)	0	0
Infecciones e infestaciones						
Infección del tracto urinario	91 (11,5%)	17 (2,1%)	0	28 (7,1%)	2 (0,5%)	0
Infección del tracto respiratorio superior	43 (5,4%)	0	0	10 (2,5%)	0	0
Trastornos musculoesquelético y del tejido conectivo						
Dolor o molestia articular ^e	243 (30,7%)	37 (4,7%)	0	95 (24,1%)	17 (4,3%)	0
Miopatía ^f	287 (36,3%)	43 (5,4%)	2 (0,2%)	122 (30,9%)	14 (4,6%)	1 (0,3%)
Trastornos del metabolismo y la nutrición						
Hipocalcemia	135 (17,1%)	27 (3,4%)	3 (0,4%)	33 (8,4%)	3 (0,8%)	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos	84 (10,6%)	0	0	30 (7,6%)	0	0
Trastornos renal y urinario						
Frecuencia urinaria	57 (7,2%)	2 (0,3%)	0	20 (5,1%)	1 (0,3%)	0
Nocturia	49 (6,2%)	0	0	16 (4,1%)	0	0
Trastornos vasculares						
Sofocos	150 (19,0%)	2 (0,3%)	0	66 (16,8%)	1 (0,3%)	0

Specialist: SF

MAF revision: MAG

QC: BDM

HA approval date:

AR_ABIR_FCT_500 mg_PhI_CAN Aug-16_V.4+D-2016-260_S_es

FARM. HUI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

MAA

Producto: ZYTIGA® 500 mg
Nro de registro: 56.602

Janssen

PHARMACEUTICAL
OF Johnson & Johnson



8783

Hipertensión	67 (8,5%)	10 (1,3%)	0	27 (6,9%)	1 (0,3%)
--------------	-----------	-----------	---	-----------	----------

^a La arritmia incluyó: taquicardia, fibrilación auricular, arritmia, bradicardia, taquicardia supraventricular, taquicardia auricular, bloqueo atrioventricular completo, trastorno de la conducción, taquicardia ventricular, aleteo auricular, bradiarritmia

^b La insuficiencia cardiaca también incluyó insuficiencia cardiaca congestiva, fracción de eyección disminuida y disfunción ventricular izquierda.

^c Se incluyó la angina de pecho debido a su relevancia clínica.

^d Las fracturas incluyeron todas las fracturas con excepción de fractura patológica

^e El dolor o molestia articular incluyó: artralgia, artritis, artropatía, bursitis, inflamación articular, rigidez articular, rango de movimiento articular disminuido, efusión articular, anquilosis articular, osteoartritis, artritis reumatoide, osteoartritis espinal, espondilolistesis, tendinitis.

^f La miopatía incluyó: dolor musculoesquelético, rigidez musculoesquelética, dolor de pecho musculoesquelético, mialgia, debilidad muscular, molestia musculoesquelética, miopatía, molestia de extremidades, aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre, atrofia muscular, fatiga muscular, fasciculaciones, miopatía por esteroide.

Efectos cardiovasculares: Los Estudios de Fase 3 excluyeron a pacientes con hipertensión no controlada, enfermedad cardiaca clínicamente significativa evidenciada mediante infarto de miocardio, eventos tromboticos arteriales en los últimos 6 meses, angina severa o inestable o FEVI <50% o cardiopatía de Clase III o IV de la New York Heart Association (NYHA) (en pacientes con mCRPC con tratamiento previo con docetaxel) o cardiopatía de Clase II a IV de la NYHA (en pacientes con mCRPC asintomáticos o levemente sintomáticos). Todos los pacientes incluidos (pacientes tratados con activo y placebo) fueron tratados concomitantemente con terapia de privación de andrógenos (TDA), con uso predominantemente de agonistas GnRH, que ha sido asociado con diabetes, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte cardiaca súbita.

Las reacciones adversas cardiovasculares en pacientes asintomáticos o levemente sintomáticos se produjeron en el 16% de los pacientes que recibieron ZYTIGA® y en el 14% de los pacientes que recibieron placebo y en pacientes con exposición previa a docetaxel la incidencia fue del 11% en los pacientes que recibieron ZYTIGA® y 7% en los pacientes que recibieron placebo.

Hepatotoxicidad: Se ha reportado hepatotoxicidad asociada al fármaco con transaminasas en suero elevadas (ALT y AST) y bilirrubina total elevada en pacientes tratados con ZYTIGA®. Se reportaron elevaciones en la prueba de función hepática (incrementos de ALT o AST de >5X ULN o incrementos de la bilirrubina >1,5X ULN) en aproximadamente el 8% de los pacientes con mCRPC asintomáticos o levemente sintomáticos que recibieron ZYTIGA® y en aproximadamente el 2% de los pacientes con tratamiento previo con docetaxel que recibieron ZYTIGA®, típicamente durante los primeros 3 meses después de iniciar el tratamiento. En el estudio clínico de Fase 3 en pacientes con mCRPC con tratamiento previo con docetaxel, los pacientes cuyas ALT o AST basales estuvieron elevadas tuvieron mayor probabilidad de experimentar elevaciones en la prueba de función hepática que aquéllos que comienzan con valores normales. Cuando se observaron elevaciones de ALT o AST >5X ULN o elevaciones en la bilirrubina >3X ULN, ZYTIGA® se suspendió o discontinuó. En dos casos, se produjeron marcados incrementos en las pruebas de función hepática (ver *Advertencias y Precauciones*). Estos dos pacientes con función hepática basal normal experimentaron elevaciones de

Specialist: SF

MAF revision: MAG

QC: BDM

HA approval date:

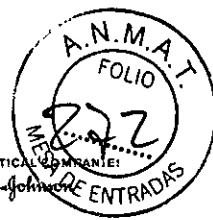
AR_ABIR_FCT_500 mg_PhI_CAN Aug-16_V.4+D-2016-260_S_es

MAG
MAGM. HUENING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.108

Producto: ZYTIGA® 500 mg
Nro de registro: 56.602

janssen

PHARMACEUTICAL COMPANY
OF Johnson & Johnson



ALT o AST de 15 a 40X ULN y elevaciones de bilirrubina de 2 a 6X ULN. Tras la interrupción de ZYTIGA®, ambos pacientes alcanzaron valores normales en sus pruebas de función hepática. Un paciente volvió a ser tratado con ZYTIGA®. No se observó recurrencia de las elevaciones en este paciente. En el estudio clínico de Fase 3 de pacientes con mCRPC asintomáticos o levemente sintomáticos, se observaron elevaciones de ALT o AST de Grado 3 o 4 en 35 (6,5%) pacientes tratados con ZYTIGA®. Las elevaciones de aminotransferasas se resolvieron en todos los pacientes excepto en 3 pacientes (2 con nueva metástasis múltiple de hígado y 1 con elevación de AST aproximadamente 3 semanas después de la última dosis de ZYTIGA®). Se reportaron discontinuaciones del tratamiento debido a incrementos de ALT o AST en el 1,7% y 1,3% de los pacientes tratados con ZYTIGA® y en el 0,2% y 0% de los pacientes tratados con placebo, respectivamente, no se reportaron muertes debido a eventos de hepatotoxicidad.

En los ensayos clínicos, el riesgo de hepatotoxicidad fue mitigado por la exclusión de pacientes con hepatitis activa o hepatitis de base o anomalías significativas de las pruebas de función hepática. En el ensayo en pacientes con mCRPC que habían recibido tratamiento previo con docetaxel, los pacientes con ALT y AST $\geq 2,5X$ ULN basal en ausencia de metástasis hepática y $>5X$ ULN en presencia de metástasis hepática fueron excluidos. En los estudios realizados con pacientes con mCRPC asintomáticos o levemente sintomáticos, aquellos con metástasis hepática fueron no elegibles y los pacientes con niveles basales de ALT y AST $\geq 2,5X$ ULN fueron excluidos. Las pruebas de función hepática anormales que se desarrollan en los pacientes que participaron en ensayos clínicos se manejaron mediante la interrupción del tratamiento y permitiendo el re-tratamiento sólo después que las pruebas de función hepática en el paciente retornaron a los valores basales (ver *Posología y Modo de Administración*). Los pacientes con elevaciones de ALT o AST $>20X$ ULN no fueron re-tratados. Se desconoce la seguridad del re-tratamiento en dichos pacientes.

Reacciones adversas al fármaco menos comunes en el ensayo clínico (<2%)

Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración: Enfermedad similar a la influenza

Investigaciones: Aumento de la creatinina en sangre, aumento de peso

Infecciones e infestaciones: Infección del tracto respiratorio inferior

Trastornos del metabolismo y la nutrición: Hipertrigliceridemia

Trastornos endócrinos: Insuficiencia suprarrenal

Hallazgos de química clínica y hematológicos anormales

La tabla 3 y tabla 4 muestran valores de laboratorio de interés de los ensayos de Fase 3 controlados con placebo.

Specialist: SF

MAF revision: MAG

QC: BDM

HA approval date:

AR_ABIR_FCT_500 mg_PhI_CAN Aug-16_V.4+D-2016-260_S_es

FARM. HUEI PING
CO-DIRECTOR
APODERADO
MAT. NAC. N° 13.108

Producto: ZYTIGA® 500 mg
 Nro de registro: 56.602



PHARMACEUTICAL COMPANY
 OF Johnson & Johnson

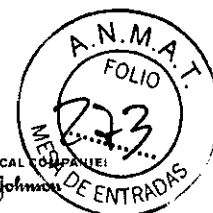


Tabla 3: Anormalidades de laboratorio seleccionadas de pacientes con mCRPC levemente sintomáticos o asintomáticos que recibieron ZYTIGA®

Parámetros químicos	ZYTIGA® 1 g al día con Prednisona N=542		Placebo con Prednisona N=540	
	Todos los grados %	Grado 3/4 %	Todos los grados %	Grado 3/4 %
ALT incrementada	41	6	28	1
AST incrementada	36	3	27	1
Bilirrubina incrementada	11	<1	4	<1
Hipocalcemia	14	2	8	1
Hipofosfatemia	26	5	14	2
Hipertrigliceridemia	22	0	17	0
Hipernatremia	30	<1	24	<1
Hipercalcemia	10	0	4	0
Linfopenia	36	7	30	0

Tabla 4: Anormalidades de laboratorio seleccionadas en pacientes con mCRPC con tratamiento previo con docetaxel que recibieron ZYTIGA®

Parámetros químicos	ZYTIGA® 1 g al día con Prednisona N=791		Placebo con Prednisona N=394	
	Todos los grados %	Grado 3/4 %	Todos los grados %	Grado 3/4 %
ALT incrementada	11	1	10	<1
AST incrementada	30	2	34	1
Bilirrubina incrementada	6	<1	3	0
Hipocalcemia	19	3	10	<1
Hipercolesterolemia	55	<1	48	<1
Niveles bajos de fósforo	23	7	15	5
Hipertrigliceridemia	62	<1	53	0

Reacciones adversas al fármaco post-comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso post-aprobación de ZYTIGA®. Debido a que estas reacciones se reportaron voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Specialist: SF

MAF revision: MAG

QC: BDM

HA approval date:

AR_ABIR_FCT_500 mg_Ph_CAN Aug-16_V.4+D-2016-260_S_es

FARM. HUMING TSANG
 CO-DIRECTORA TECNICA
 APODERADA
 MAT. NAC. N° 13.168

MAG

Producto: ZYTIGA® 500 mg
Nro de registro: 56.602

Janssen

PHARMACEUTICAL DIVISION
of Johnson & Johnson



Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: alveolitis alérgica

Trastornos musculoesquelético y del tejido conectivo: rabdomiolisis, miopatía

Trastornos hepato biliares: hepatitis fulminante, insuficiencia hepática aguda con muertes (ver el recuadro de *Advertencias y Precauciones Serias y Advertencias y Precauciones, Hepático*). 8783

SOBREDOSIFICACIÓN

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

No existe un antídoto específico. En el caso de una sobredosis, se debe detener la administración de ZYTIGA® y se deben tomar medidas generales de soporte, incluyendo el monitoreo de las arritmias. También, se debe evaluar 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, son comprimidos de color púrpura, ovalados marcados con "AA" en una cara y "500" en la otra.

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

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Almacenar a 15-30°C.

INSTRUCCIONES DE MANIPULACIÓN ESPECIALES

Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requerimientos locales.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 56.602

Specialist: SF

MAF revision: MAG

QC: BDM

HA approval date:

AR_ABIR_FCT_500 mg_Ph_CAN Aug-16_V.4+D-2016-260_S_es

FARM. HUEI PING JSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

MCA

Producto: ZYTIGA® 500 mg
Nro de registro: 56.602

Janssen 

PHARMACEUTICAL COMPANY
OF Johnson & Johnson



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)

8 7 8 3

Importado por:

Janssen Cilag Farmacéutica S.A., Mendoza 1259, (1428) Buenos Aires, Argentina
Director Técnico: Georgina Rodriguez, Farmacéutica-Bioquímica.

Centro de atención al cliente:

Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com

Por teléfono: Argentina: 0800-122-0238

Fecha de última revisión:


Specialist: SF

MAF revision: MAG

QC: BDM

HA approval date:

AR_ABIR_FCT_500 mg_PhI_CAN Aug-16_V.4+D-2016-260_S_es


FARM. HUELPE...
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

MAG