



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-2640-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 19 de Marzo de 2018

Referencia: 1-0047-0000-012399-17-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-012399-17-1 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 e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ZYTIGA / ABIRATERONA ACETATO Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, ABIRATERONA ACETATO 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 Circular N° 4/13.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ZYTIGA / ABIRATERONA ACETATO Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, ABIRATERONA ACETATO 250 mg, el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2017-30227370-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2017-30227422-APN-DERM#ANMAT.

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

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-012399-17-1

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.03.19 09:35:21 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Ledo
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.03.19 09:35:23 -03'00'

Producto: ZYTIGA® 250 mg
Nro de registro: 56.602



PROYECTO DE PROSPECTO

ZYTIGA® ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg Comprimidos

Industria canadiense
Administración por vía oral

Venta bajo receta archivada

FORMULA CUALI Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene:

Acetato de Abiraterona 250 Mg

Excipientes

Lactosa monohidrato

Croscarmelosa sódica

Povidona

Lauril sulfato de sodio

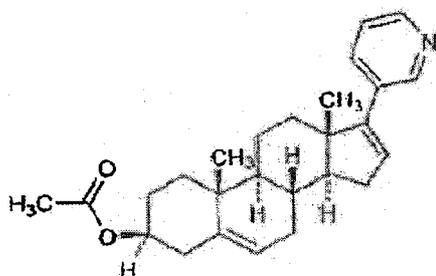
Celulosa microcristalina

Dióxido de silicio coloidal

Estearato de magnesio

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:



El acetato de abiraterona es un polvo cristalino de color blanco a blanquecino no higroscópico. Su fórmula molecular es C₂₆H₃₃NO₂ su peso molecular es 319,55. El acetato de abiraterona

Producto: ZYTIGA® 250 mg
Nro de registro: 56.602



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 Y USO

ZYTIGA es un inhibidor del CYP17 indicado para usar en combinación con prednisona para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración.

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 (ver *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 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.

Producto: ZYTIGA® 250 mg
Nro de registro: 56.602



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 (CPRC) luego de la administración de acetato de abiraterona. *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 993 ± 639 ng.hr/mL con la dosis de 1.000 mg diaria en pacientes con CPRC 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. Sin embargo, la exposición no se vio significativamente incrementada cuando la dosis se duplicó de 1.000 mg a 2.000 (8% de aumento en el AUC medio).

La exposición sistémica de abiraterona aumenta cuando el acetato de abiraterona es administrado con alimentos. En sujetos sanos, la C_{max} y el $AUC_{0-\infty}$ de la abiraterona fueron aproximadamente 7 y 5 veces mayores, respectivamente, cuando una dosis única de 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 una dosis única de acetato de abiraterona se administró con una comida de alto contenido graso (57% de grasa, 825 calorías) comparando con ayuno durante la noche. El $AUC_{0-\infty}$ de abiraterona fue aproximadamente 7 o 1,6 veces mayor, respectivamente, cuando una dosis única de acetato de abiraterona fue administrado 2 horas después o 1 hora antes de una comida de contenido graso medio (25% de grasa, 491 calorías) comparando con ayuno durante la noche. Exposiciones sistémicas de abiraterona en pacientes con CPRC metastásico, luego de dosis repetidas de acetato de abiraterona, fueron similares cuando acetato de abiraterona fue administrado con comidas de bajo contenido graso por 7 días, e incrementaron aproximadamente 2 veces cuando fue administrado con comidas de alto contenido graso por 7 días, comparado a cuando fue administrado al menos 2 horas luego de una comida y al menos 1 hora antes de una comida por 7 días.

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 (ver *Posología y Administración*).

Distribución y unión a proteínas

FARM. FIZIOLOGIA 370-ABEN.DERM#ANMAT
HE-2017-30227370-ABEN.DERM#ANMAT
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

Producto: ZYTIGA® 250 mg
Nro de registro: 56.602



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-gp y que el acetato de abiraterona es un inhibidor de la P-gp.

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 CPRC 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 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.

En otro ensayo, se evaluó la farmacocinética de abiraterona en pacientes (N=8) con insuficiencia hepática grave (Clase C de Child-Pugh) al inicio y en 8 sujetos control sanos con función hepática normal. La exposición sistémica (AUC) a la abiraterona aumentó en aproximadamente 7 veces en los sujetos con insuficiencia hepática grave al inicio en comparación con los sujetos con función hepática normal. Además, se halló que la media de la unión a proteínas fue menor en el grupo de insuficiencia hepática grave en comparación con el grupo de función hepática normal, lo cual resultó que la fracción libre del medicamento

Producto: ZYTIGA® 250 mg
Nro de registro: 56.602

Janssen  PHARMACEUTICAL COMPANIES
of Johnson & Johnson



aumente dos veces en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver *Posología y Administración y Uso en Poblaciones Específicas*).

Pacientes con insuficiencia renal

La farmacocinética de abiraterona se estudió en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) en tratamiento estable con 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 (ver *Uso en Poblaciones Específicas*).

Interacciones medicamentosas

Los estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos demostraron que la abiraterona tiene el potencial de inhibir CYP1A2, CYP2D6, CYP2C8 y en un menor grado 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 dextroorfano, el metabolito activo del dextrometorfano, aumentó aproximadamente 1.3 veces (ver *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.

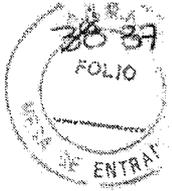
Abiraterona es un sustrato del CYP3A4, *in vitro*. En un estudio clínico de interacción farmacocinética en sujetos sanos pretratados con un inductor potente del CYP3A4, (rifampicina 600 mg una vez al día durante 6 días) seguido de una única dosis de acetato de abiraterona de 1000 mg, el AUC_{0-∞} plasmático medio de abiraterona se redujo un 55% (ver *Interacciones Medicamentosas*).

En un estudio clínico por separado de interacción farmacocinética en sujetos sanos, la administración concomitante con ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A4, no tuvo un efecto clínico significativo sobre la farmacocinética de abiraterona (ver *Interacciones Medicamentosas*).

En un estudio de interacción CYP2C8 fármaco-fármaco en sujetos sanos, el AUC de pioglitazona aumentó un 46% cuando la pioglitazona se administró conjuntamente con una dosis única de 1.000 mg de acetato de abiraterona (ver *Interacciones Medicamentosas*).

WIG TSANG
#2017-0227370-APN-DEMA#ANMAT
DERADA
NAC. N° 13.168
Página 5 de 28

Producto: ZYTIGA® 250 mg
Nro de registro: 56.602



In vitro, la abiraterona y sus metabolitos principales demostraron que inhiben la absorción hepática del transportador OATP1B1. No hay datos clínicos disponibles para confirmar la interacción basada en el transportador.

Prolongación del intervalo QT

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

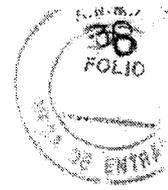
Se realizó un estudio de carcinogenicidad de dos años en ratas con dosis orales de acetato de abiraterona de 5, 15 y 50 mg/kg/día para machos y de 15, 50 y 150 mg/kg/día para hembras. El acetato de abiraterona aumentó la incidencia combinada de carcinomas y adenomas de células intersticiales de los testículos en todos los niveles de dosis estudiados. Este hallazgo se considera relacionado con la actividad farmacológica de la abiraterona. Las ratas se consideran más sensibles que los humanos para desarrollar tumores de células intersticiales en los testículos. El acetato de abiraterona no fue carcinógeno en ratas hembras con niveles de exposición de hasta 0,8 veces la exposición clínica en humanos basado en el AUC. El acetato de abiraterona no fue carcinógeno en un estudio de 6 meses en ratón transgénico (Tg.rasH2).

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.

ZYTIGA tiene el potencial de afectar la función reproductiva y la fertilidad en humanos basado en hallazgos en animales. En estudios de toxicidad a dosis repetidas realizados en ratas machos (de 13 y 26 semanas de duración) y monos (39 semanas), se observaron atrofia, aspermia/hipospermia e hiperplasia en el sistema reproductivo con ≥ 50 mg/kg/día en ratas y ≥ 250 mg/kg/día en monos, y fueron congruentes con la actividad antiandrogénica farmacológica de la abiraterona (ver *Toxicología Preclínica*). Estos efectos se observaron en ratas en exposiciones sistémicas similares a las de los humanos y en monos en exposiciones aproximadamente 0,6 veces el AUC en humanos.

En Estudios de fertilidad 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

Producto: ZYTIGA® 250 mg
Nro de registro: 56.602



disminución en el recuento de esperma, motilidad de esperma reducida, morfología de esperma alterada y una disminución en la fertilidad.

El apareamiento de las hembras no tratadas con machos que recibieron 30 mg/kg/día de acetato de abiraterona produjo una reducción del número de cuerpos lúteos, implantaciones y embriones vivos y una mayor incidencia de la pérdida previa a la implantación.

Efectos en ratas macho fueron reversibles luego de 16 semanas desde la última administración de acetato de abiraterona. En ratas hembra dosificadas por 2 semanas hasta el día 7 del embarazo a ≥ 30 mg/kg/día, tuvieron una mayor incidencia de los ciclos estrales irregulares o prolongados y pérdidas previas a la implantación (300 mg/kg/día). No hubo diferencias en el apareamiento, la fertilidad y los parámetros de crías en las ratas hembras que recibieron acetato de abiraterona. Los efectos en las ratas hembra fueron reversibles después de 4 semanas a partir de la última administración de acetato de abiraterona. La dosis de 30 mg/kg/día en ratas es de aproximadamente 0,3 veces la dosis recomendada de 1.000 mg/día en base al área de superficie corporal.

Toxicología y/o farmacología en animales

En los estudios de 13 y 26 semanas realizados en ratas y en los estudios de 13 y 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 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.

ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia y seguridad de ZYTIGA en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRC) que progresaron con el tratamiento de deprivación de andrógenos se demostró en dos estudios clínicos, de fase 3, multicéntricos, aleatorizados y controlados con placebo. Se excluyó de estos estudios a los pacientes que recibieron tratamiento previo con ketoconazol para cáncer de próstata y con antecedentes de trastornos de las glándulas suprarrenales o pituitaria. El uso concomitante de espironolactona no fue permitido durante el periodo del estudio.

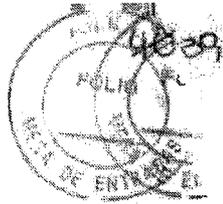
Estudio 1

Pacientes con CPRC metastásico que recibieron quimioterapia previa con docetaxel:

FARM. HUIE 2017-30227370-APN.DERM#ANMAT
DIRECCIÓN NACIONAL DE CONTROL Y REGISTRO DE FARMACOS
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168
página 7 de 28

Producto: ZYTIGA® 250 mg
Nro de registro: 56.602

Janssen  PHARMACEUTICAL COMPANY
OF Johnson & Johnson



Se aleatorizó un total de 1195 pacientes en una proporción 2:1 para recibir ZYTIGA por vía oral en una dosis de 1.000 mg una vez al día en combinación con 5 mg de prednisona por vía oral dos veces al día (N=797) o placebo una vez al día más 5 mg de prednisona por vía oral dos veces al día (N=398). Los pacientes aleatorizados para cualquier grupo debían continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad (definido como un aumento del 25% en el PSA con respecto al valor inicial del paciente/nadir junto con la progresión radiográfica definida por protocolo y la progresión sintomática o clínica), inicio de nuevo tratamiento, toxicidad no aceptable o retiro.

Las siguientes características demográficas y de enfermedad inicial del paciente estuvieron equilibradas entre los grupos de tratamiento. La mediana de edad fue de 69 años (rango de 39-95 años) y la distribución de raza fue del 93,3% caucásicos, 3,6% de raza negra, 1,7% asiáticos y 1,6% de otras razas. El 89% de los pacientes registrados tenían una puntuación del estado funcional del ECOG de 0-1 y el 45% tenía una puntuación del Cuestionario Breve del Dolor, Formulario Abreviado [*Brief Pain Inventory-Short Form*] ≥ 4 (peor dolor en las últimas 24 horas informado por el paciente). El 90% de los pacientes presentaba metástasis ósea y el 30% afectación visceral. El 70% de los pacientes tenían evidencia radiográfica de la progresión de la enfermedad y el 30% presentaba progresión de PSA solamente. El 70% de los pacientes había recibido un régimen previo de quimioterapia citotóxica y el 30% recibió dos regímenes.

El análisis provisional pre-especificado por protocolo se realizó después de 552 muertes y demostró una mejoría estadísticamente significativa en la supervivencia global de los pacientes tratados con ZYTIGA en comparación con los pacientes del grupo placebo (Tabla 1 y Figura 1). Se realizó una actualización del análisis de supervivencia cuando se observaron 775 muertes (97% del número planeado de muertes para el análisis final). Los resultados de este análisis fueron congruentes con los del análisis provisional (Tabla 1).

FARM. HUEI...
IC-2017-80227370-APN-DEPM#ANMAT
...PODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

Producto: ZYTIGA® 250 mg
 Nro de registro: 56.602

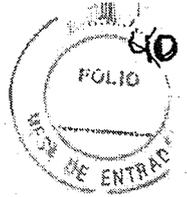


Tabla 1: Supervivencia Global de Pacientes Tratados con ZYTIGA o Placebo en combinación con Prednisona en el Estudio 1 (Análisis por Intención de Tratar)

	ZYTIGA (N=797)	Placebo (N=398)
Análisis de Supervivencia Primaria		
Muertes (%)	333 (42%)	219 (55%)
Mediana de supervivencia (meses) (IC del 95%)	14,8 (14,1, 15,4)	10,9 (10,2, 12,0)
Valor p ¹	<0,0001	
Índice de riesgo (IC del 95%) ²	0,646 (0,543, 0,768)	
Análisis de Supervivencia Actualizado		
Muertes (%)	501 (63%)	274 (69%)
Mediana de supervivencia (meses) (IC del 95%)	15,8 (14,8, 17,0)	11,2 (10,4, 13,1)
Índice de riesgo (IC del 95%) ²	0,740 (0,638, 0,859)	

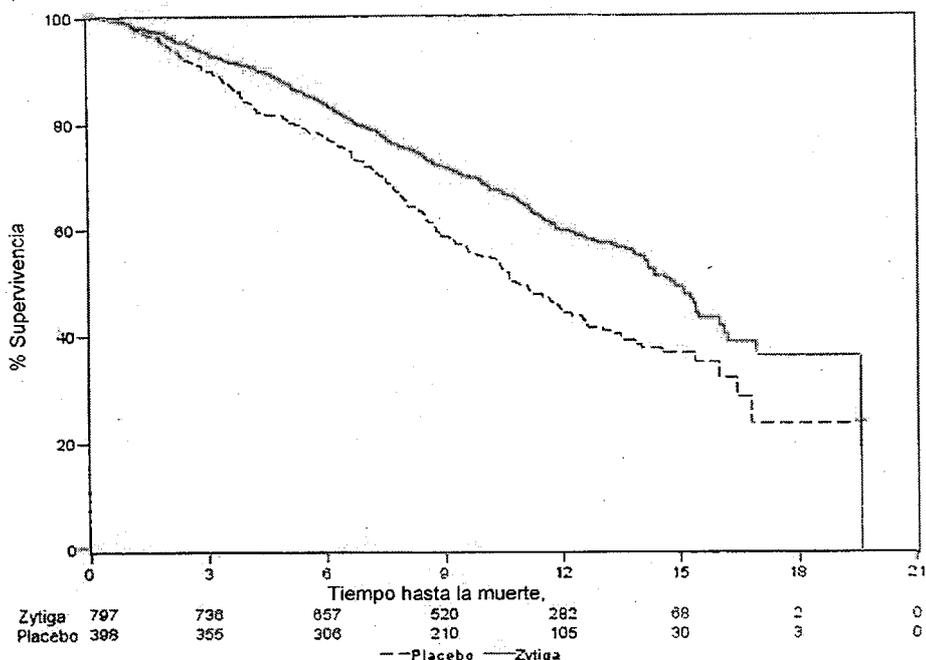
- ¹ El valor p se deriva de una prueba de rangos logarítmicos estratificada según la puntuación de estado funcional ECOG (0-1 vs. 2), puntuación del dolor (ausente vs. presente), número de regímenes previos de quimioterapia (1 vs. 2), y tipo de progresión de la enfermedad (PSA solo vs. radiológica).
- ² El índice de riesgo se deriva de un modelo proporcional estratificado de riesgos. Índice de riesgo <1 favorece a ZYTIGA

FARM. HUEI PING TSANG
 APODER. TECNICA
 MAT. NAC. N° 13.168
 2017-30227370-APN-DERM#ANMAT
 Página 9 de 28

Producto: ZYTIGA® 250 mg
Nro de registro: 56.602



Figura 1: Curvas de Supervivencia Global de Kaplan-Meier en el Estudio 1 (Análisis por Intención de Tratar)



Estudio 2

Pacientes con CPRC metastásico que no recibieron quimioterapia citotóxica previa

En el estudio 2 se aleatorizaron 1088 pacientes en una proporción 1:1 para recibir ZYTIGA en una dosis de 1.000 mg una vez al día (N=546) o placebo una vez al día (N=542). Ambos grupos recibieron concomitantemente 5 mg de prednisona dos veces por día. Los pacientes continuaron el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad radiográfica o clínica (quimioterapia citotóxica, radiación o tratamiento quirúrgico para el cáncer, dolor que requiere opioides crónicos o disminución del estado funcional del ECOG a 3 o más), toxicidad no aceptable o retiro. Se excluyó a los pacientes con dolor moderado o grave, uso de opiáceos para el dolor del cáncer o metástasis viscerales.

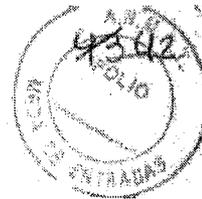
Las características demográficas de los pacientes estuvieron equilibradas entre los grupos de tratamiento. La mediana de edad fue de 70 años. La distribución de raza de los pacientes tratados con ZYTIGA fue del 95,4% caucásicos, 2,8% de raza negra, 0,7% asiáticos y 1,1% de otras razas. El 76% de los pacientes tenían una puntuación del estado funcional del ECOG de 0 y el 24% de 1. Los criterios de valoración de eficacia co-primaria fueron supervivencia global y supervivencia libre de progresión radiográfica (SLPr). La evaluación del dolor inicial fue de 0-1 (asintomática) en el 66% de los pacientes y de 2-3 (levemente sintomática) en el 26% de los pacientes según fuera definido por el Cuestionario Breve del Dolor, Formulario Abreviado [Brief Pain Inventory-Short Form] (peor dolor en las últimas 24 horas).

IF-2017-30227370-APN-DERM#ANMAT

Página 10 de 28

DR. HUI-PING TANG
COORDINADORA TECNICA
APODERADA
página 10 de 28

Producto: ZYTIGA® 250 mg
Nro de registro: 56.602



La supervivencia libre de progresión radiográfica se evaluó con el uso de estudios de imágenes secuenciales y se definió por identificación de barrido óseo de 2 o más nuevas lesiones óseas con confirmación (criterios del Grupo de Trabajo de Cáncer de Próstata 2, *Prostate Cancer Working Group-2*) y/o los criterios modificados de los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) para progresión de lesiones de tejidos blandos. El análisis de SLPr utilizó evaluación radiográfica de progresión centralmente revisada.

El análisis final planeado para la supervivencia global, conducido después de 741 muertes (mediana de seguimiento de 49 meses) demostró una mejora estadísticamente significativa de la supervivencia global en los pacientes tratados con ZYTIGA, en comparación con los pacientes tratados con placebo (Tabla 2 y Figura 2). El sesenta y cinco por ciento de los pacientes del grupo de ZYTIGA y 78% de los pacientes del grupo placebo utilizaron tratamientos posteriores que puede prolongar la supervivencia global en CPRC metastásico. ZYTIGA fue utilizado como un tratamiento posterior en el 13% de los pacientes del grupo de ZYTIGA y en 44% de los pacientes del grupo placebo.

Tabla 2: Supervivencia Global de Pacientes Tratados con ZYTIGA o Placebo en combinación con Prednisona en el Estudio 2 (Análisis por Intención de Tratar)

Supervivencia Global	ZYTIGA (N=546)	Placebo (N=542)
Muertes	354 (65%)	387 (71%)
Mediana de supervivencia (meses) (IC del 95%)	34,7 (32,7, 36,8)	30,3 (28,7, 33,3)
Valor p ¹	0,0033	
Índice de riesgo (IC del 95%) ²	0,81 (0,70, 0,93)	

¹ El valor p se deriva de una prueba de rangos logarítmicos estratificada según la puntuación de estado funcional ECOG (0 vs 1).

² El índice de riesgo se deriva de un modelo proporcional estratificado de riesgos. Índice de riesgo <1 favorece a ZYTIGA

FARM. HUIJAN
RE-2015-30227370-APN.DERM#ANMAT
APODERADA
MAT NAC N° 56.602

Producto: ZYTIGA® 250 mg
 Nro de registro: 56.602

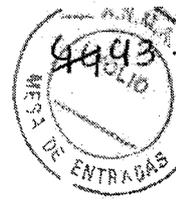
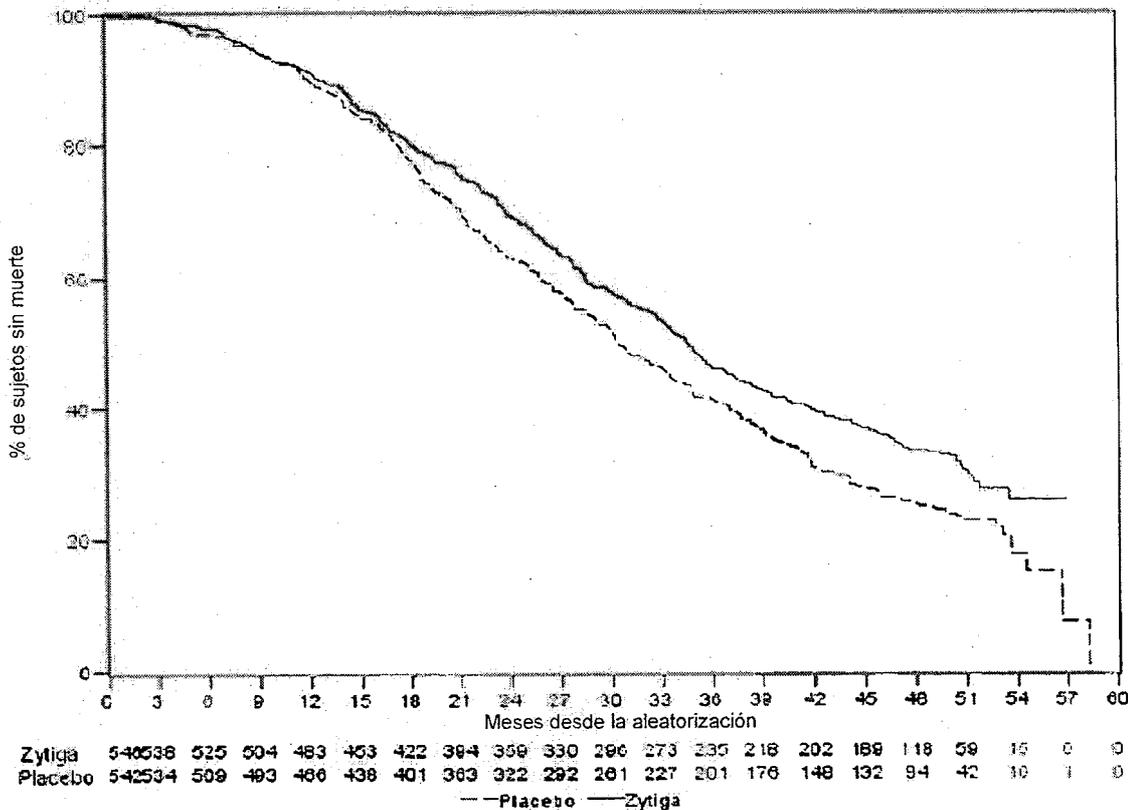


Figura 2 – Curvas de Supervivencia Global de Kaplan-Meier en el Estudio 2



En el análisis pre-especificado de SLPr, 150 (28%) pacientes tratados con ZYTIGA y 251 (46%) pacientes tratados con placebo tuvieron progresión radiográfica. Se observó una diferencia significativa en SLPr entre los grupos de tratamiento (Tabla 3 y Figura 3).

FARM. HUI PING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 MAT. NAC. N° 13
 IP-2017-30227370-APN-DERM#ANMAT
 Página 12 de 28

Producto: ZYTIGA® 250 mg
 Nro de registro: 56.602



Tabla 3: Supervivencia Libre de Progresión Radiográfica de los Pacientes Tratados con ZYTIGA o Placebo en Combinación con Prednisona en el Estudio 2 (Análisis por Intención de Tratar)

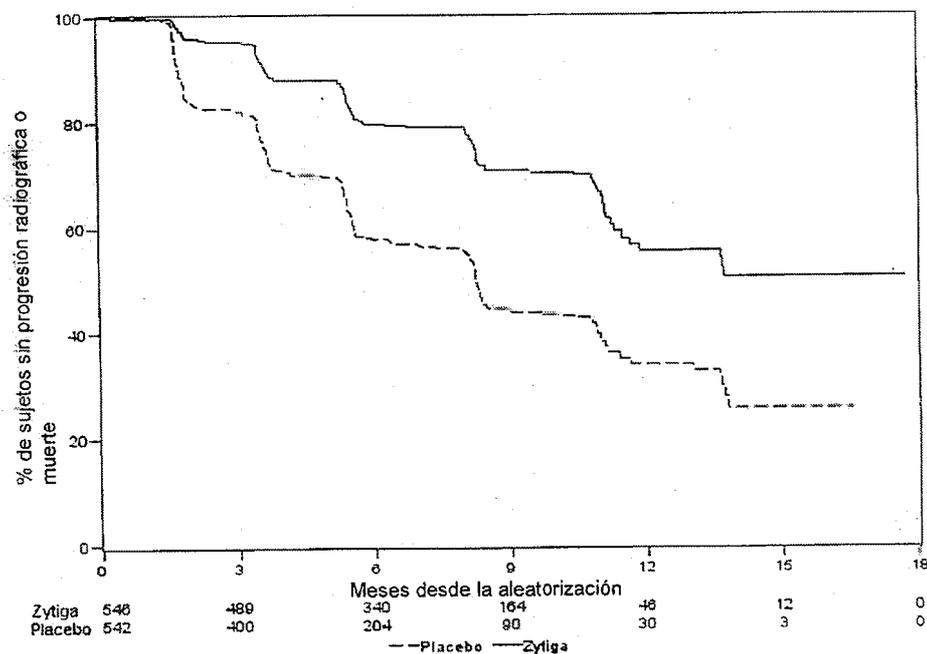
Supervivencia Libre de Progresión Radiográfica	ZYTIGA (N=546)	Placebo (N=542)
Progresión o muerte	150 (28%)	251 (46%)
Mediana de SLPr (meses) (IC del 95%)	NR (11,66, NR)	8,28 (8,12, 8,54)
Valor p ¹	<0,0001	
Índice de riesgo (IC del 95%) ²	0,425 (0,347, 0,522)	

NR=No alcanzado

¹ El valor p se deriva de una prueba de rangos logarítmicos estratificada según la puntuación de estado funcional ECOG (0 vs 1).

² El índice de riesgo se deriva de un modelo proporcional estratificado de riesgos. Índice de riesgo <1 favorece a ZYTIGA.

Figura 3 – Curvas de Supervivencia Libre de Progresión Radiográfica de Kaplan Meier en el Estudio 2 (Análisis por Intención de Tratar)



Los análisis de eficacia primaria se respaldan con los siguientes criterios de valoración definidos prospectivamente. La mediana de tiempo para el inicio de quimioterapia citotóxica

FARM. BULK. PREC. 2017-30227370-APN-DERM#ANMAT
 ANCLERADA
 MAT. NAC. N° 13.168

Producto: ZYTIGA® 250 mg
Nro de registro: 56.602



fue de 25,2 meses para los pacientes que recibieron ZYTIGA y de 16,8 meses para los pacientes que recibieron placebo (HR=0,580; IC del 95%: [0,487, 0,691], p<0,0001).

La mediana de tiempo para el uso de opiáceos para el dolor de cáncer de próstata no fue alcanzada para los pacientes que recibieron ZYTIGA y fue de 23,7 meses para los pacientes que recibieron placebo (HR=0,686; IC del 95%: [0,566, 0,833], p=0,0001). El tiempo para el resultado del uso de opiáceos fue respaldado por un retraso en la progresión del dolor informado por el paciente que favorece al grupo de ZYTIGA.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Posología recomendada

La dosis recomendada de ZYTIGA es de 1000 mg (cuatro comprimidos de 250 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 (ver *Farmacología Clínica*). Los comprimidos deben tragarse enteros con agua. No triturar ni masticar los comprimidos.

Lineamientos para la modificación de la dosis en Insuficiencia Hepática y Hepatotoxicidad

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 (ver *Uso en Poblaciones Específicas y Farmacología Clínica*).

Evitar la utilización de ZYTIGA en pacientes con insuficiencia hepática grave inicial (Clase C de Child-Pugh)

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 (ver

Producto: ZYTIGA® 250 mg
Nro de registro: 56.602

janssen  PHARMACEUTICAL COMPANY
of Johnson & Johnson



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.

Discontinuar permanentemente ZYTIGA en los pacientes que desarrollen una elevación simultánea de ALT mayor a 3 x LSN y bilirrubina total mayor a 2 x LSN en ausencia de obstrucción biliar u otras causas responsables de la elevación simultánea (ver *Advertencias y Precauciones*).

Lineamientos sobre la Modificación de la Dosis para Inductores Potentes del CYP3A4

Evitar el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A4 (p. ej., fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital) durante el tratamiento con ZYTIGA. Aunque no existen datos clínicos con este ajuste de dosis en pacientes que reciben inductores potentes del CYP3A4, debido a una posible interacción, si se debe administrar concomitantemente un inductor potente del CYP3A4, aumentar la frecuencia de administración de ZYTIGA a dos veces al día durante el período de administración concomitante (p. ej., de 1.000 mg una vez al día a 1.000 mg dos veces al día). Reducir la dosis a la dosis anterior y frecuencia si se suspende el inductor potente del CYP3A4 concomitante (ver *Interacciones Medicamentosas y Farmacología Clínica*).

CONTRAINDICACIONES

Embarazo

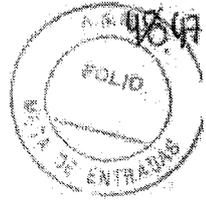
ZYTIGA puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. ZYTIGA no está indicado para usarse en mujeres. ZYTIGA está contraindicado en mujeres que están o pueden quedar embarazadas. Si se utiliza este medicamento durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras toma este medicamento, se le debe advertir sobre el peligro potencial para el feto y el posible riesgo de perder el embarazo (ver *Uso en Poblaciones Específicas*).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

FARMACIA FINE TSANG
O.D. 1F-2017-302273-70-APN-DERM#ANMAT
MAT. NAC. N° 13.160
Página 15 de 28

Producto: ZYTIGA® 250 mg
Nro de registro: 56.602

Janssen  PHARMACEUTICAL COMPANIES
of Johnson & Johnson



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

ZYTIGA puede causar hipertensión, hipopotasemia y retención de líquidos como consecuencia de un aumento en los niveles de mineralocorticoides provocado por la inhibición de CYP17 (ver *Farmacología Clínica*). En dos estudios clínicos aleatorizados se produjo hipertensión de grado 3 a 4 en el 2% de los pacientes, hipopotasemia de grado 3 a 4 en el 4% de los pacientes, y edema de grado 3 a 4 en el 1% de los pacientes tratados con ZYTIGA (ver *Reacciones Adversas*).

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, hipopotasemia 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 1) o insuficiencia cardíaca de Clase II a IV de la NYHA (en el estudio 2) ya que estos pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos aleatorizados (Ver *Estudios clínicos*). Monitorear a los pacientes por hipertensión, hipopotasemia y retención de líquidos por lo menos una vez al mes. Controlar la hipertensión y la correcta hipopotasemia antes y durante el tratamiento con ZYTIGA

Insuficiencia corticosuprarrenal

En los dos estudios clínicos aleatorizados se produjo insuficiencia suprarrenal en el 0,5% de los pacientes que recibieron ZYTIGA y en el 0,2% de los pacientes que recibieron placebo. Se ha informado insuficiencia corticosuprarrenal 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 (ver *Advertencias y Precauciones*).

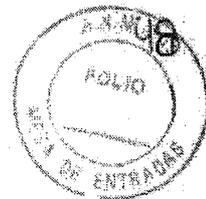
Hepatotoxicidad

En la experiencia post-comercialización, ha habido toxicidad hepática severa asociada a ZYTIGA, incluyendo hepatitis fulminante, insuficiencia hepática severa y muerte (ver *Reacciones Adversas*).

ANMAT
FOLIO
BOLETA DE ENTRADAS
FARM. N° 56.602
TECNICA
ENTRADA
MAT N° 13.168
Página 16 de 28
página 16 de 28

Producto: ZYTIGA® 250 mg
Nro de registro: 56.602

janssen  PHARMACEUTICALS COMPANY ES
of Johnson & Johnson



En los dos estudios clínicos aleatorizados se informaron aumentos en la ALT o AST de grado 3 ó 4 (al menos 5X LSN) en el 4% de los pacientes que recibieron ZYTIGA, generalmente durante los primeros 3 meses de iniciado el tratamiento. Los pacientes cuyos niveles basales de ALT o AST fueron elevados tuvieron más probabilidades de tener un aumento en la prueba hepática que aquellos que comenzaron con valores normales. La suspensión del tratamiento debido a aumentos en las enzimas hepáticas tuvo lugar en el 1% de los pacientes que recibieron ZYTIGA. No se informaron muertes claramente relacionadas con ZYTIGA debido a eventos de hepatotoxicidad. 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 (ver *Posología y Administración*).

Discontinuar permanentemente ZYTIGA en los pacientes que desarrollen una elevación simultánea de ALT mayor a 3 x LSN y bilirrubina total mayor a 2 x LSN en ausencia de obstrucción biliar u otras causas responsables de la elevación simultánea (ver *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.

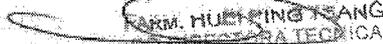
Interacciones Medicamentosas

Efectos de abiraterona sobre las enzimas metabolizadoras de fármacos

ZYTIGA es un inhibidor de la enzima hepática metabolizadora de fármacos CYP2D6 y CYP2C8. En un estudio de interacción fármaco-fármaco de CYP2D6, la C_{max} y el AUC del dextrometorfano (sustrato de CYP2D6) aumentaron 2,8 y 2,9 veces, respectivamente, cuando se administró dextrometorfano con 1000 mg de acetato de abiraterona y 5 mg de prednisona dos veces al día. Evitar la administración concomitante de acetato de abiraterona con sustratos

IF-2017-30227370-APN-DERM#ANMAT

Página 17 de 28


FARM. HUET-PING TSANG
FARMACIA TECNICA
APROBADA
página 17 de 28

Producto: ZYTIGA® 250 mg
Nro de registro: 56.602



de CYP2D6 que posean un índice terapéutico estrecho (es decir, tioridazina). Si no se pueden emplear tratamientos alternativos, actuar con precaución y considerar una reducción de la dosis del sustrato de CYP2D6 concomitante (ver *Farmacología Clínica*).

En un estudio de interacción CYP2C8 fármaco-fármaco en sujetos sanos, el AUC de pioglitazona (sustrato de CYP2C8) aumentó un 46% cuando la pioglitazona se administró conjuntamente con una dosis única de 1.000 mg de acetato de abiraterona. Por consiguiente, se debe controlar estrechamente a los pacientes por signos de toxicidad relacionados con un sustrato de CYP2C8 con un índice terapéutico estrecho si se emplea concomitantemente con ZYTIGA (ver *Farmacología Clínica*).

Fármacos que inhiben o inducen las enzimas CYP3A4

Basado en los datos in vitro, ZYTIGA es un sustrato del CYP3A4,

En un estudio dedicado a interacción de fármaco, la coadministración de rifampicina, un potente inductor del CYP3A4, disminuyó la exposición de abiraterona en un 55%. Evitar el uso de potentes inductores del CYP3A4 durante el tratamiento con ZYTIGA. Si se debe administrar concomitantemente un potente inductor del CYP3A4, aumentar la frecuencia de la dosis de ZYTIGA (ver *Posología y Forma de Administración y Farmacología Clínica*).

En un estudio dedicado de interacción de fármaco, la co-administración de ketoconazol, un fuerte inhibidor de CYP3A4, no tuvo efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de abiraterona (ver *Farmacología clínica*).

Uso en poblaciones específicas

Embarazo

Embarazo Categoría X (ver *Contraindicaciones*)

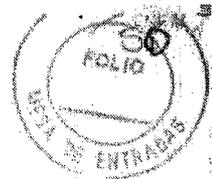
ZYTIGA puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada en base a su mecanismo de acción y hallazgos en animales. Debido a que no existen estudios adecuados y bien controlados con ZYTIGA en mujeres embarazadas y ZYTIGA no está indicado para usarse en mujeres, es importante saber que el uso materno de un inhibidor del CYP17 podría afectar el desarrollo del feto. El acetato de abiraterona causó toxicidad del desarrollo en ratas preñadas con exposiciones que fueron inferiores a las de los pacientes que recibieron la dosis recomendada.

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.

En un estudio de toxicidad del desarrollo embrionario en ratas, el acetato de abiraterona causó toxicidad para el desarrollo cuando se administró a dosis orales de 10, 30 ó 100 mg/kg/día

Producto: ZYTIGA® 250 mg
Nro de registro: 56.602

Janssen LABORATORIOS JANSSEN



durante todo el período de organogénesis (días gestacionales 6-17). Los hallazgos incluyeron letalidad embriofetal (aumento de las pérdidas posteriores a la implantación y reabsorciones y una disminución del número de fetos vivos), retardo del desarrollo fetal (efectos esqueléticos) y efectos urogenitales (dilación ureteral bilateral) en dosis ≥ 10 mg/kg/día, disminución de la distancia ano genital fetal en dosis ≥ 30 mg/kg/día, y la disminución del peso corporal fetal en dosis de 100 mg/kg/día. Las dosis ≥ 10 mg/kg/día causaron toxicidad maternal. Las dosis probadas en ratas resultaron en exposiciones sistémicas (AUC) de aproximadamente 0,03, 0,1 y 0,3 veces, respectivamente, el AUC en los pacientes.

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

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

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. Otra experiencia clínica informada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad en algunos individuos mayores.

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.

En otro ensayo, se evaluó la farmacocinética de abiraterona en pacientes (N=8) con insuficiencia hepática grave (Clase C de Child-Pugh) al inicio y en 8 sujetos control sanos con función hepática normal. La exposición sistémica (AUC) a la abiraterona aumentó en aproximadamente 7 veces y la fracción libre del medicamento aumentó 2 veces en los pacientes con insuficiencia hepática grave al inicio en comparación con los sujetos 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). No usar ZYTIGA en pacientes

FARM. NUCLEONIF-2017-30227370-APN-DERM#ANMAT
DIRECCIÓN TÉCNICA
MAT. NAC. N° 13.168

Página 19 de 28

Producto: ZYTIGA® 250 mg
Nro de registro: 56.602



con insuficiencia hepática grave (Clase C de Child-Pugh) al inicio.

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 (ver *Posología y Administración y Farmacología Clínica*).

En el caso de pacientes que desarrollan hepatotoxicidad durante el tratamiento, puede requerirse su interrupción y un ajuste de la dosis (ver *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 inglés*) 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 (ver *Posología y Administración y Farmacología Clínica*).

REACCIONES ADVERSAS

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

- Hipertensión, hipopotasemia y retención de líquidos debido a exceso de mineralocorticoides (ver *Advertencias y Precauciones*)
- Insuficiencia corticosuprarrenal (ver *Advertencias y Precauciones*)
- Hepatotoxicidad (ver *Advertencias y Precauciones*)

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.

Dos estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo, multicéntricos, enrolaron pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que se encontraban usando un agonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) o fueron tratados previamente con orquiectomía. En el Estudio 1 y Estudio 2, ZYTIGA se administró en una dosis de 1.000 mg diarios en combinación con 5 mg de prednisona dos veces al día en los grupos de tratamiento con activo. Se administró placebo más 5 mg de prednisona dos veces al día a los pacientes control.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) informadas en los dos estudios clínicos aleatorizados que tuvieron lugar con mayor frecuencia ($>2\%$) en el grupo de acetato de

Producto: ZYTIGA® 250 mg
 Nro de registro: 56.602



abiraterona fueron fatiga, inflamación o malestar en las articulaciones, edema, sofocos, diarrea, vómitos, tos, hipertensión, disnea, infección en las vías urinarias y contusión.

Las anomalías de laboratorios más frecuentes (>20%) informadas en los dos estudios clínicos aleatorizados que tuvieron lugar con mayor frecuencia (>2%) en el grupo de acetato de abiraterona fueron anemia, fosfatasa alcalina elevada, hipertrigliceridemia, linfopenia, hipercolesterolemia, hiperglucemia, AST elevada, hipofosfatemia, ALT elevada e hipopotasemia.

Estudio 1: CPRC metastásico luego de la quimioterapia

El Estudio 1 registró 1195 pacientes con CPRC metastásico que habían recibido quimioterapia con docetaxel. Los pacientes no eran elegibles si la AST y/o ALT $\geq 2,5X$ LSN en ausencia de metástasis hepática. Se excluyó a los pacientes con metástasis hepática si la AST y/o ALT $\geq 5X$ LSN.

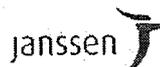
La Tabla 4 indica las reacciones adversas debido a ZYTIGA en el estudio 1 que ocurrieron con un aumento absoluto $\geq 2\%$ en la frecuencia en comparación con el placebo o fueron eventos de especial interés. La mediana de la duración del tratamiento con ZYTIGA fue de 8 meses.

Tabla 4: Reacciones Adversas debido a ZYTIGA en Estudio 1

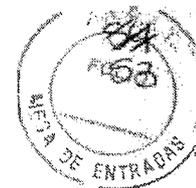
Clasificación por sistema de órgano Reacción adversa	ZYTIGA con prednisona (n=791)		Placebo con prednisona(n=394)	
	Todos los grados ¹ %	Grado 3-4 %	Todos los grados %	Grado 3-4 %
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Inflamación/malestar de las articulaciones ²	29,5	4,2	23,4	4,1
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

FARM. HUEHUETLÁN 2017-2022 27370-APN-DERM#ANMAT
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 PODERADA
 MAT. NAC. N° 13.168

Producto: ZYTIGA® 250 mg
 Nro de registro: 56.602



PHARMACEUTICAL CORPORATION
 de Janssen-Cilag



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
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos				
Fracturas ⁵	5,9	1,4	2,3	0
Trastornos cardíacos				
Arritmia ⁶	7,2	1,1	4,6	1,0
Dolor o malestar en el pecho ⁷	3,8	0,5	2,8	0
Insuficiencia cardíaca ⁸	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 todas las fracturas a excepción de fracturas patológicas

⁶ Incluye los términos Arritmia, Taquicardia, Fibrilación auricular, Taquicardia supraventricular, Taquicardia auricular, Taquicardia ventricular, Aleteo auricular, Bradicardia, Bloqueo auriculoventricular completo, Trastorno de conducción y Bradiarritmia

⁷ 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)

⁸ Incluye los términos Insuficiencia cardíaca, Insuficiencia cardíaca congestiva, Disfunción ventricular izquierda, Shock cardiogénico, Cardiomegalia, Cardiomiopatía, y Disminución de la fracción de eyección..



IF-2017-30227370-APN-DERM#ANMAT
 Página 22 de 28

Producto: ZYTIGA® 250 mg
Nro de registro: 56.602



La Tabla 5 indica las alteraciones de laboratorio de interés del Estudio 1. Los valores séricos bajos de fósforo (7%) y potasio (5%) de grado 3-4 ocurrieron a una tasa mayor o igual al 5% en el grupo de ZYTIGA.

Tabla 5: Anormalidades de laboratorio de interés en el estudio 1

Anomalía de laboratorio	Abiraterona (N=791)		Placebo (N=394)	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Hipertrigliceridemia	62.5	0.4	53.0	0
AST elevada	30.6	2.1	36.3	1.5
Hipopotasemia	28.3	5.3	19.8	1.0
Hipofosfatemia	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

Estudio 2: CPRC metastásico antes de la quimioterapia.

El estudio 2 registro 1088 pacientes con CPRC metastásico que no habían recibido quimioterapia citotóxica anterior. Los pacientes no eran elegibles si la AST y/o ALT $\geq 2,5$ X LSN y se excluyeron a los pacientes con metástasis hepática.

Las reacciones adversas debidas a ZYTIGA en estudio 2 que ocurrieron con un aumento absoluto $\geq 2\%$ en la frecuencia en comparación con el placebo son mostradas en la Tabla 6 La mediana de la duración del tratamiento con ZYTIGA fue de 13,8 meses.

FARM. HUI PING TSANG
CO-DIRECTOR TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. IF-2017-30227370-APN-DERM#ANMAT
Página 23 de 28

Producto: ZYTIGA® 250 mg
 Nro de registro: 56.602

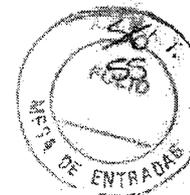


Tabla 6: Reacciones adversas en ≥5% de los pacientes del grupo de ZYTIGA en el Estudio 2

Clasificación por sistema y órgano Reacción adversa	ZYTIGA con Prednisona (N=542)		Placebo con Prednisona (N=540)	
	Todos los Grados ¹ %	Grado 3-4 %	Todos los Grados %	Grado 3-4 %
Trastornos generales				
Fatiga	39,1	2,2	34,3	1,7
Edema ²	25,1	0,4	20,7	1,1
Pirexia	8,7	0,6	5,9	0,2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Inflamación/malestar de las articulaciones ³	30,3	2,0	25,2	2,0
Dolor inguinal	6,6	0,4	4,1	0,7
Trastornos gastrointestinales				
Constipación	23,1	0,4	19,1	0,6
Diarrea	21,6	0,9	17,8	0,9
Dispepsia	11,1	0,0	5,0	0,2
Trastornos vasculares				
Sofocos	22,3	0,2	18,1	0,0
Hipertensión	21,6	3,9	13,1	3,0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	17,3	0,0	13,5	0,2
Disnea	11,8	2,4	9,6	0,9
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	13,5	0,2	11,3	0,0
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos				
Contusión	13,3	0,0	9,1	0,0
Caídas	5,9	0,0	3,3	0,0
Infecciones e infestaciones				
Infección de las vías respiratorias altas	12,7	0,0	8,0	0,0
Nasofaringitis	10,7	0,0	8,1	0,0
Trastornos renales y urinarios				
Hematuria	10,3	1,3	5,6	0,6
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Erupción cutánea	8,1	0,0	3,7	0,0

FARMACIA
 CIE: 2017-30227370-APN- DERM#ANMAT
 Página 24 de 28

ARMATORIA TECNICA
 MAT. NAC. N° 13.168

Producto: ZYTIGA® 250 mg
Nro de registro: 56.602



¹ Eventos adversos clasificados según CTCAE versión 3.0

² Incluye los términos Edema periférico, Edema con fovea y Edema generalizado

³ Incluye los términos Artritis, Artralgia, Inflamación de las articulaciones y Rigidez de las articulaciones

La Tabla 7 incluye las alteraciones de laboratorios que ocurrieron en más del 15% de los pacientes y más frecuentemente (>5%) en el grupo de ZYTIGA en comparación con el grupo placebo en el Estudio 2. Los valores de linfopenia de grado 3-4 (9%), hiperglucemia (7%) y aminotransferasa alanina elevada (6%) ocurrieron a una tasa mayor al 5% en el grupo de ZYTIGA.

Tabla 7: Alteraciones de laboratorio en >15% de los pacientes del grupo de ZYTIGA del Estudio 2

Alteración de laboratorio	Abiraterona (N=542)		Placebo (N=540)	
	Grado 1-4 %	Grado 3-4 %	Grado 1-4 %	Grado 3-4 %
Hematología				
Linfopenia	38,2	8,7	31,7	7,4
Química				
Hiperglucemia ¹	56,6	6,5	50,9	5,2
ALT elevada	41,9	6,1	29,1	0,7
AST elevada	37,3	3,1	28,7	1,1
Hipernatremia	32,8	0,4	25,0	0,2
Hipopotasemia	17,2	2,8	10,2	1,7

¹Basado en extracciones de sangre sin ayuno

Reacciones Adversas Cardiovasculares

En los datos combinados de los estudios 1 y 2, la insuficiencia cardíaca ocurrió más frecuentemente en los pacientes tratados con ZYTIGA en comparación con los pacientes del grupo placebo (2,1% versus 0,7%). La insuficiencia cardíaca de grado 3-4 ocurrió en el 1,6% de los pacientes que recibieron ZYTIGA y produjo 5 suspensiones del tratamiento y 2 muertes. La insuficiencia cardíaca de grado 3-4 ocurrió en el 0,2% de los pacientes que recibieron placebo. No hubo suspensiones del tratamiento y ocurrió una muerte debido a insuficiencia cardíaca en el grupo placebo.

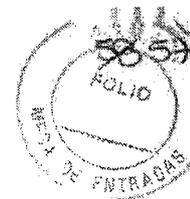
En los estudios 1 y 2 la mayoría de las arritmias fueron de grado 1 o 2. Hubo una muerte asociada con arritmia y un paciente con muerte súbita del grupo de ZYTIGA y ninguna muerte en el grupo placebo. Hubo 7 (0.5%) muertes por paro cardio respiratorio en el grupo de ZYTIGA y 3 (0.3%) muertes en el grupo 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.

FARM. HUI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

MAT NAC. IF-2017-30227370-APN-DERM#ANMAT
Página 25 de 28

Producto: ZYTIGA® 250 mg
Nro de registro: 56.602

janssen  LABORATORIOS JANSSEN
de Johnson & Johnson



Experiencia post-marketing

Se han identificado las siguientes reacciones adversas adicionales durante el uso posterior a la comercialización de ZYTIGA. Debido a que estas reacciones se informaron voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: neumonitis no infecciosa

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: miopatía, incluso rabdomiólisis

Desórdenes hepatobiliares: hepatitis fulminante, incluyendo insuficiencia hepática aguda y muerte.

INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Ver Información para el paciente aprobado.

- Los pacientes deben ser informados de que ZYTIGA y prednisona se usan juntos y que no deben interrumpir o detener cualquiera de estos medicamentos sin consultar a su médico.
- Los pacientes que reciben agonistas GnRH deben ser informados de que tienen que mantener este tratamiento durante el curso del tratamiento con ZYTIGA y prednisona.
- Los pacientes deben ser informados de que ZYTIGA no se debe tomar con los alimentos y que ningún alimento debe consumirse durante al menos dos horas antes de tomar la dosis de ZYTIGA y durante al menos una hora después de tomar la dosis de ZYTIGA. Se les debe informar que los comprimidos deben tragarse enteros con agua sin aplastar o masticar. Los pacientes deben ser informados de que tomar ZYTIGA con alimentos causa una exposición incrementada y esto puede dar lugar a reacciones adversas.
- Los pacientes deben ser informados de que ZYTIGA se toma una vez al día y prednisona se toma dos veces al día de acuerdo a las instrucciones de su médico.
- Los pacientes deben ser informados de que en el caso de la omisión de la dosis diaria de ZYTIGA o prednisona, deben tomar su dosis normal al día siguiente. Si se omite más de una dosis diaria, los pacientes deben ser instruidos de informar a su médico.
- Los pacientes deben ser informados de los efectos secundarios comunes asociados con ZYTIGA, incluyendo edema periférico, hipopotasemia, hipertensión, pruebas de función hepática elevadas, e infección del tracto urinario. Dirigir el paciente para obtener una lista completa de las reacciones adversas en información para el paciente.
- Los pacientes deben ser advertidos de que su función hepática será monitoreada mediante exámenes de sangre.
- Los pacientes deben ser informados de que ZYTIGA puede dañar un feto en desarrollo; por lo tanto, las mujeres que están embarazadas o mujeres que pueden quedar embarazadas no deben manipular ZYTIGA sin protección, por ejemplo, guantes. Los pacientes deben ser también informados de que se desconoce si abiraterona o sus metabolitos están presente en el semen y deben usar un condón si tienen relaciones

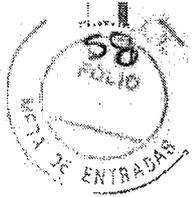
IF-2017-30227370-APN-DERM#ANMAT
Página 26 de 28

FARM. MUELE PING TONS
C. BIDELOTTA SPONIA
APODERADA

MAT. NAC. NS. 10.10.10
Página 26 de 28

Producto: ZYTIGA® 250 mg
Nro. de registro: 56.602

janssen  PHARMACEUTICAL COMPANY ES
of Johnson & Johnson



sexuales con una mujer embarazada. El paciente debe usar un condón y otra forma de control de la natalidad si tiene relaciones sexuales con una mujer que puede quedar embarazada. Estas medidas son requeridas durante y por una semana después del tratamiento con ZYTIGA.

SOBREDOSIFICACIÓN

La experiencia de sobredosis con ZYTIGA en humanos es limitada. 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

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 (ver *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: Georgina Rodriguez, Farmacéutica y Bioquímica

Elaborado en PATHEON INC., 2100 SyntexCourt,

FAP-2017-30227370-APN-DERM#ANMAT
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. N° 13.168
página 27 de 28

Producto: ZYTIGA® 250 mg
Nro de registro: 56.602



L5N 7K9 Mississauga, CANADA

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

® Marca Registrada

Fecha de última revisión:

FARM. HUÉLDTING TSANK
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. N.º 1018-388-0227370-APN DERM#ANMAT
Página 28 de 28



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-30227370-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 28 de Noviembre de 2017

Referencia: prospectos 12399-17-1 certif 56602.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 28 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.11.28 16:20:15 -03'00'

Valeria Pallavicini
Jefe I
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.11.28 16:20:16 -03'00'

Producto: ZYTIGA® 250 mg
Nro de registro: 56.602



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

Industria canadiense

Venta bajo receta archivada

Lea esta información para el paciente que viene con ZYTIGA antes de empezar a tomar el medicamento y cada vez que renueve su receta. Es posible que haya nueva información. Esta información no reemplaza la consulta con su médico acerca de su condición médica o su tratamiento.

QUÉ ES ZYTIGA?

ZYTIGA es un medicamento recetado que se utiliza junto con prednisona. ZYTIGA se utiliza para tratar a los hombres con cáncer de próstata resistente a la castración (el cáncer de próstata que es resistente a los tratamientos médicos o quirúrgicos que reducen la testosterona) que se ha propagado a otras partes del cuerpo.

ZYTIGA no es para ser usado en mujeres.

No se sabe si ZYTIGA es segura o efectiva en los niños.

QUIÉN NO DEBE TOMAR ZYTIGA?

No tome ZYTIGA si usted está embarazada o puede quedar embarazada. ZYTIGA puede dañar al feto.

Las mujeres que están embarazadas o que pueden quedar embarazadas no deben tocar ZYTIGA sin protección, como guantes.

QUÉ LE DEBERÍA DECIR A MI MÉDICO ANTES DE TOMAR ZYTIGA?

Antes de tomar ZYTIGA, dígame a su profesional médico si:

- tiene problemas del corazón
- tiene problemas hepáticos
- tiene un historial de problemas suprarrenales
- tiene un historial de problemas de la hipófisis
- tiene cualquier otra condición médica
- planea quedar embarazada. Ver "Quién no debe tomar ZYTIGA?"
- están amamantando o planea amamantar. No se sabe si ZYTIGA pasa a la leche materna. Usted y su médico deben decidir si va a tomar ZYTIGA o amamantar. Usted no debe hacer las dos cosas. Ver "Quién no debe tomar ZYTIGA?"

Dígale a su médico acerca de todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos con y sin receta, vitaminas y suplementos herbales. ZYTIGA puede interactuar con muchos otros medicamentos.

Producto: ZYTIGA® 250 mg
Nro de registro: 56.602



Usted no debe iniciar o detener cualquier medicamento antes de hablar con el profesional de la salud que le prescribió ZYTIGA.

Conozca los medicamentos que toma. Mantenga una lista de ellos con usted para mostrar a su profesional de la salud y farmacéutico cuando reciba un nuevo medicamento.

CÓMO DEBO TOMAR ZYTIGA?

- Tome ZYTIGA y prednisona exactamente como su médico le indica.
- Tome su dosis prescrita de ZYTIGA una vez al día.
- Su médico puede cambiar su dosis si es necesario.
- No deje de tomar su dosis prescrita de ZYTIGA o prednisona sin hablar con su médico primero.
- Tome ZYTIGA con el estómago vacío. **No tome ZYTIGA con los alimentos.** Tomando ZYTIGA con alimentos puede causar que sea absorbido por el cuerpo mayor cantidad de medicamento del que se necesita y esto puede causar efectos adversos.
- Ningún alimento se debe consumir 2 horas antes y 1 hora después de tomar ZYTIGA.
- Tragar los comprimidos de ZYTIGA enteros. No triture ni mastique los comprimidos.
- Tome los comprimidos de ZYTIGA con agua.
- Los hombres que tienen relaciones sexuales con una mujer embarazada debe utilizar un condón durante y por una semana después del tratamiento con ZYTIGA. Si su pareja sexual puede quedar embarazada, un condón y otra forma de control de la natalidad debe ser utilizado durante y por una semana después del tratamiento con ZYTIGA. Hable con su médico si tiene preguntas acerca del control de la natalidad.
- Si olvida una dosis de ZYTIGA o prednisona, tome su dosis prescrita al día siguiente. Si olvida más de 1 dosis, dígame a su profesional médico de inmediato.
- Su médico le hará pruebas de sangre para detectar efectos adversos.

CUALES SON LOS POSIBLES EFECTOS ADVERSOS DE ZYTIGA?

ZYTIGA puede causar efectos adversos graves, incluyendo:

- **Presión arterial alta (hipertensión), niveles bajos de potasio en sangre (hipokalemia) y retención de líquidos (edema).** Dígame a su médico si usted tiene alguno de los siguientes síntomas:
 - mareos
 - latidos cardíacos rápidos
 - sentirse mareado o aturdido
 - dolor de cabeza
 - confusión
 - debilidad muscular
 - dolor en las piernas
 - hinchazón en las piernas o los pies

Producto: ZYTIGA® 250 mg
Nro de registro: 56.602

janssen  PHARMACEUTICAL COMPANIES
of Johnson & Johnson



- **Problemas suprarrenales** pueden ocurrir si usted deja de tomar la prednisona, contrae una infección, o está bajo estrés.
- **Problemas del hígado.** Usted puede desarrollar cambios en la prueba de sangre de la función hepática. Su médico le realizará análisis de sangre para controlar su hígado antes del tratamiento con ZYTIGA y durante el tratamiento con ZYTIGA. Puede desarrollarse insuficiencia hepática, que puede llevar a muerte. Comuníquese a su médico si nota cualquiera de los siguientes cambios:
 - coloración amarillenta en la piel o en los ojos
 - oscurecimiento de la orina
 - náuseas o vómitos severos

Los efectos adversos más comunes de ZYTIGA incluyen:

- debilidad
- hinchazón o dolor de las articulaciones
- hinchazón en las piernas o en los pies
- sofocos
- diarrea
- vómitos
- tos
- presión arterial alta
- dificultad para respirar
- infección del tracto urinario
- hematomas
- glóbulos rojos bajos (anemia) y niveles bajos de potasio en la sangre
- niveles altos de azúcar en la sangre, alto colesterol y triglicéridos en sangre
- algunos otros exámenes de sangre anormales

Dígale a su médico si usted tiene algún efecto adverso que le molesta o que no desaparece. Estos no son todos los posibles efectos adversos de ZYTIGA. Para obtener más información, consulte a su médico o farmacéutico.

Llame a su médico para consejo médico sobre efectos adversos.

COMO DEBO CONSERVAR 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 ZYTIGA entre 20°C y 25°C con oscilaciones permitidas de 15°C a 30°C.

Información general sobre ZYTIGA

Los medicamentos a veces se recetan para fines diferentes a los mencionados en un

IF-2017-3027400-APN-DERM#ANMAT
FAMILIA DE PRODUCTOS
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168
pagina 3 de 4

Producto: ZYTIGA® 250 mg
Nro de registro: 56.602



prospecto. No utilice ZYTIGA para una enfermedad para la cual no fue recetado. No dé su ZYTIGA a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted tiene. Puede perjudicarles.

Este prospecto resume la información más importante sobre ZYTIGA. Si desea más información, hable con su médico. Usted puede preguntarle a su profesional médico o farmacéutico para obtener información sobre ZYTIGA que está escrita para los profesionales de la salud.

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: Georgina Rodriguez, Farmacéutica y bioquímica

Fecha de última revisión:

2017/3027422-APN-DERM#ANMAT
COORDINADORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

Pag. 4 of 4



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-30227422-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 28 de Noviembre de 2017

Referencia: inf pacientes 12399-17-1 certif 56602

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 4 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.11.28 16:20:25 -03'00'

Valeria Pallavicini
Jefe I
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.11.28 16:20:29 -03'00'