



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° **6022**

BUENOS AIRES, 15 OCT 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-012296-12-4 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 la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ZYTIGA / ACETATO DE ABIRATERONA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 250 mg, aprobada por Certificado N° 56.602.

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

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.

§  
MRA



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 6022

Que a fojas 120 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ZYTIGA / ACETATO DE ABIRATERONA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 250 mg, aprobada por Certificado N° 56.602 y Disposición N° 0474/12, propiedad de la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., cuyos textos constan de fojas 19 a 63.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0474/12 los prospectos autorizados por las fojas 19 a 33, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

5

5

157



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

**DISPOSICIÓN N° 6022**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 56.602 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-012296-12-4

DISPOSICIÓN N° **6022**

js

**DR. OTTO A. ORSINGER**  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

MA



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**6022**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 56.602 y de acuerdo a lo solicitado por la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0474/12.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-012546-11-6.-

S,

| DATO A MODIFICAR | DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA    | MODIFICACION AUTORIZADA   |
|------------------|-----------------------------------|---|
| Prospectos.      | Anexo de Disposición N° 0474/12.- | Prospectos de fs. 19 a 63, corresponde desglosar de fs. 19 a 33.- |

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM

S,

MTA



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

a la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., Titular del Certificado de  
Autorización N° 56.602 en la Ciudad de Buenos Aires, a los  
días.....15-OCT-2012.....,del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-012296-12-4

DISPOSICIÓN N° **6022**

js

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

## PROYECTO DE PROSPECTO

**ZYTIGA®**  
**ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg**  
 Comprimidos

Industria canadiense  
 Administración por vía oral

Venta bajo receta archivada

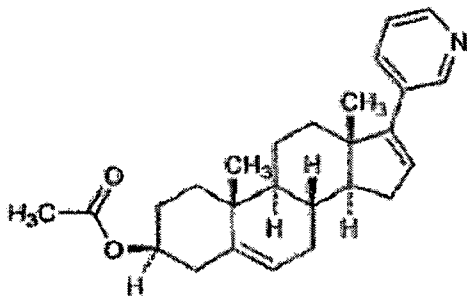
### FORMULA CUALI Y CUANTITATIVA

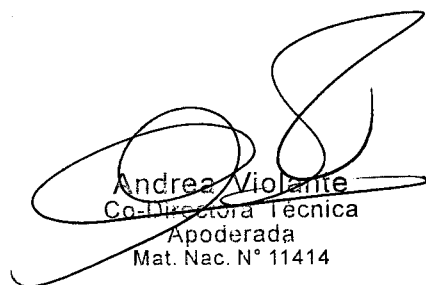
Cada comprimido contiene:

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

### DESCRIPCIÓN

El acetato de abiraterona, el principio activo de ZYTIGA, es el éster de acetilo de abiraterona. La abiraterona es un inhibidor del CYP17 (17 $\alpha$ -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 $\beta$ )-17-(3-piridinil)androstano-5,16-dien-3-il y su estructura es la siguiente:



  
 Andrea Violante  
 Co-Directora Técnica  
 Apoderada  
 Mat. Nac. N° 11414

El acetato de abiraterona es un polvo cristalino de color blanco a blanquecino no higroscópico. Su fórmula molecular es  $C_{23}H_{33}NO_2$  su peso molecular es 319,55. El acetato de abiraterona es un compuesto lipofílico con un coeficiente de partición octanol-agua de 5,12 (Log P) y es prácticamente insoluble en agua. El pKa de nitrógeno aromático es 5,19.

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

### **ACCION TERAPEUTICA**

Inhibidor de la biosíntesis de andrógenos.

### **INDICACIONES**

ZYTIGA en combinación con prednisona está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CRPC, *por sus siglas en ingles*) que han recibido previamente quimioterapia con docetaxel.

### **FARMACOLOGÍA CLÍNICA**


#### **Mecanismo de Acción**

El acetato de abiraterona (ZYTIGA) se convierte *in vivo* en abiraterona, un inhibidor de la biosíntesis de andrógenos, que inhibe la 17  $\alpha$ -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 $\alpha$ -hidroxi por la actividad de la 17 $\alpha$ -hidroxilasa y 2) la posterior formación de dehidroepiandrosterona (DHEA) y androstenediona, respectivamente, por actividad de la C17, 20 liasa. La DHEA y androstenediona son andrógenos y precursores de la testosterona. La inhibición de la CYP17 por la abiraterona también puede resultar en una mayor producción de mineralocorticoides por las glándulas suprarrenales (véase *Advertencias y Precauciones*).

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

ZYTIGA disminuyó los niveles de testosterona sérica y otros andrógenos en los pacientes del estudio clínico de fase 3 controlado con placebo. No es necesario controlar el efecto de ZYTIGA en los niveles séricos de testosterona.

  
Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11414

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.

### Farmacocinética

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

### Absorción

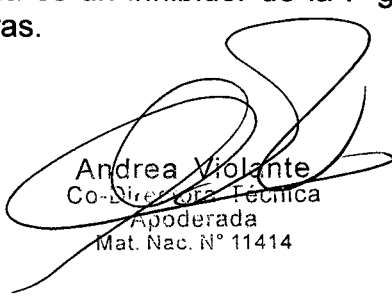
La mediana del tiempo para alcanzar concentraciones plasmáticas máximas de abiraterona es de 2 horas luego de la administración oral de acetato de abiraterona a pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración. Se observa acumulación de abiraterona en el estado estacionario, con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

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

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

### Distribución y unión a proteínas

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

  
Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11414



## Metabolismo

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

## Excreción


En los pacientes con CRPC metastásico, la vida media de abiraterona en el plasma (media  $\pm$  SD) es de  $12 \pm 5$  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 examinado 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 la 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. ZYTIGA no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática inicial grave (Clase C de Child-Pugh) [véase *Posología y Administración y Uso en poblaciones específicas*].

## Pacientes con insuficiencia renal

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



Andrea Vielante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11414

## Interacciones medicamentosas

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

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

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

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

No existe información clínica en el uso de Zytiga con fármacos sustrato de CYP2C8.

## Prolongación del intervalo QT

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

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico del acetato de abiraterona.

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.

No se llevaron a cabo estudios toxicológicos sobre el desarrollo o la reproducción con acetato de abiraterona. En estudios realizados en ratas (de 13 y 26 semanas de duración) y monos (39 semanas), se observaron atrofia, aspermia/hipospermia e hiperplasia en el sistema reproductivo con  $\geq 50$  mg/kg/día en ratas y  $\geq 250$  mg/kg/día en monos, y fueron

HGA

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11414

congruentes con la actividad antiandrogénica farmacológica de la abiraterona [véase *Toxicología Preclínica*]. Estos efectos se observaron en ratas y monos en aproximadamente 1.14 y 0.6 la exposición clínica humana basada en el AUC, respectivamente.

### **Toxicología y/o farmacología en animales**

En los estudios de 13 y 26 semanas realizados en ratas y en los estudios de 39 semanas realizados en monos, se presentó una reducción en los niveles circulantes de testosterona con acetato de abiraterona en aproximadamente la mitad de la exposición clínica humana basada en el AUC. Como resultado, se observaron disminuciones en el peso de los órganos y toxicidades en el aparato reproductor masculino y femenino, las glándulas suprarrenales, hígado, glándula pituitaria (ratas solamente) y las glándulas mamarias masculinas. Los 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  $\geq 50$  mg/kg/día (1,14 veces la exposición clínica humana basada en el AUC). En el estudio de 39 semanas con monos, no se observaron cataratas con las dosis más elevadas (2 veces la exposición clínica basada en el AUC). Todas las otras toxicidades asociadas con el acetato de abiraterona se revirtieron o resolvieron parcialmente después de un periodo de recuperación de 4 semanas.

### **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**

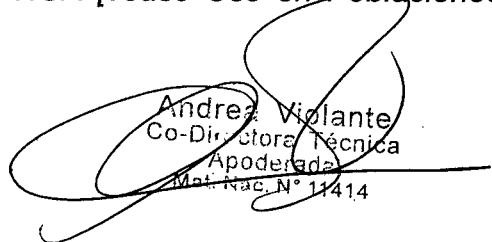
La dosis recomendada de ZYTIGA es de 1000 mg administrados por vía oral una vez al día en combinación con 5 mg de prednisona administrados por vía oral dos veces al día. ZYTIGA debe tomarse con el estómago vacío. No se deben consumir alimentos durante por lo menos dos horas antes y una hora después de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

### **Lineamientos para la modificación de la dosis**

#### **Insuficiencia hepática**

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

MVA



Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11414



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

### **Hepatotoxicidad**

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

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

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

### **CONTRAINDICACIONES**

#### **Embarazo**

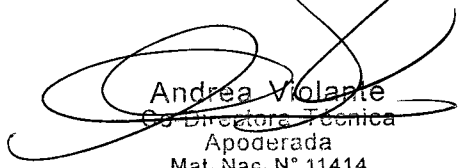
ZYTIGA puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. ZYTIGA está contraindicado en mujeres que están o pueden quedar embarazadas. Si se utiliza este medicamento durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras toma este medicamento, se le debe advertir sobre el peligro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

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

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

Utilizar ZYTIGA con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular. ZYTIGA puede causar hipertensión, hipocalcemia y retención de líquidos como consecuencia de un aumento en los niveles de mineralocorticoides provocado por la inhibición de CYP17 [véase *Reacciones Adversas y Farmacología Clínica*]. La administración concomitante de un corticosteroide inhibe la acción de la corticotropina (ACTH), lo cual provoca una reducción en la incidencia y gravedad de estas reacciones adversas. Se debe utilizar con cuidado al tratar pacientes con enfermedades subyacentes que pudieran verse afectadas con aumentos en la presión arterial, hipocalcemia o retención de líquidos; como por

MSP

  
Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11414

ejemplo, aquellos con insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio reciente o arritmia ventricular. No se estableció la seguridad de ZYTIGA en pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda <50% o insuficiencia cardíaca de Clase III o IV según la NYHA ya que estos pacientes fueron excluidos del estudio clínico aleatorizado. Monitorear a los pacientes por hipertensión, hipocalemia y retención de líquidos por lo menos una vez al mes. Controlar la hipertensión y la correcta hipocalemia antes y durante el tratamiento con ZYTIGA

### **Insuficiencia corticosuprarrenal**

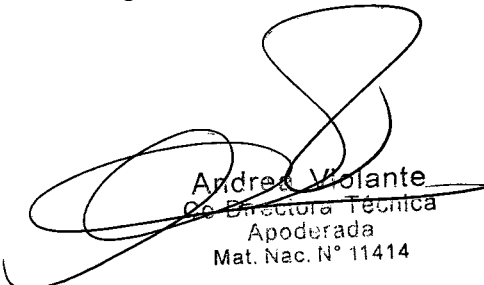
Se ha informado insuficiencia corticosuprarrenal en los estudios clínicos realizados en pacientes que recibieron ZYTIGA en combinación con prednisona luego de la interrupción de esteroides diarios y/o con estrés o infección concurrente. Utilizar con cuidado y monitorear por síntomas y signos de insuficiencia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

### **Hepatotoxicidad**

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

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

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

  
Andrea Volante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11414

## Efecto de los alimentos

ZYTIGA debe tomarse con el estomago vacío. No se deben consumir alimentos durante por lo menos dos horas antes y una hora después de tomar la dosis de ZYTIGA. La  $C_{max}$  y el  $AUC_{0-\infty}$  (exposición) aumentaron hasta 17 y 10 veces más, respectivamente, cuando se administró una dosis única de acetato de abiraterona con una comida en comparación con el estado en ayunas. No se ha evaluado la seguridad de estos aumentos en las exposiciones cuando se administran dosis múltiples de acetato de abiraterona con alimentos [véase *Posología y Administración y Farmacología Clínica*].

## Interacciones Medicamentosas

### Efectos de abiraterona sobre las enzimas metabolizadoras de fármacos

ZYTIGA es un inhibidor de la enzima hepática metabolizadora de fármacos CYP2D6. 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 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 [véase *Farmacología Clínica*].

### Fármacos que inhiben o inducen las enzimas CYP3A4

Basado en los datos *in vitro*, ZYTIGA es un sustrato del CYP3A4. No se han evaluado *in vivo* los efectos de fuertes inhibidores (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, nefazodona, saquinavir, telitromicina, ritonavir, indinavir, nelfinavir, voriconazol) o inductores del CYP3A4 (por ejemplo, fenitoina, carbamazepina, rifampina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital) sobre la farmacocinética de abiraterona. Evitar o usar con precaución fuertes inhibidores o inductores del CYP3A4 durante el tratamiento con ZYTIGA [véase *Farmacología Clínica*].

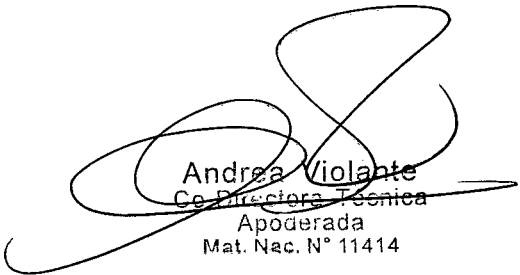
## Uso en poblaciones específicas

### Embarazo

[Véase *Contraindicaciones*]

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

1079



Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11414

### 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 discontinua la lactancia o la administración del fármaco, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

### Uso pediátrico

ZYTIGA no está indicado en niños.

### Uso geriátrico

De la cantidad total de pacientes en un estudio de fase 3 con ZYTIGA, el 71% de los pacientes tenían 65 años o más y el 28% de los pacientes tenían 75 años o más. No se observaron diferencias globales en la seguridad o eficacia entre estos pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes.

### Pacientes con insuficiencia hepática

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

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

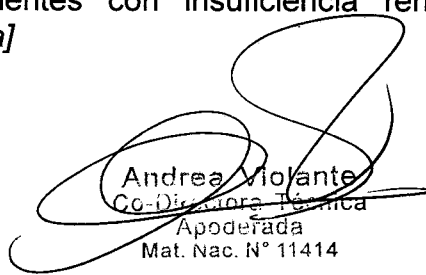
No se ha estudiado la seguridad de ZYTIGA en pacientes con insuficiencia hepática inicial grave. Estos pacientes no deben recibir ZYTIGA.

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

### Pacientes con insuficiencia renal

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

MSA



Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11414

## REACCIONES ADVERSAS

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

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

### **Resumen del perfil de seguridad**

Las reacciones adversas más frecuentes observadas con ZYTIGA son edema periférico, hipocalcemia, hipertensión, infección urinaria y fracturas.

ZYTIGA puede causar hipertensión, hipocalcemia y retención de líquidos como consecuencia farmacodinámica de su mecanismo de acción. En un ensayo fase III, las reacciones adversas debidas a los mineralocorticoides se observaron con más frecuencia en los pacientes tratados con ZYTIGA que en los que recibieron placebo: hipocalcemia 17 % frente al 8 %; hipertensión 9 % frente al 7 % y retención de líquidos (edema periférico) 25 % frente al 17 %, respectivamente. En los pacientes tratados con ZYTIGA, se observó hipopotasemia Grado 3 y 4 de CTCAE (versión 3.0) e hipertensión arterial Grado 3 y 4 de CTCAE (versión 3.0) en el 4 % y el 1 % de los pacientes, respectivamente. Las reacciones a los mineralocorticoides generalmente se controlaron bien con tratamiento médico. El uso simultáneo de un corticosteroide reduce la incidencia y la intensidad de estas reacciones adversas [véase *Advertencias y Precauciones*].

### **Resumen tabulado de reacciones adversas**

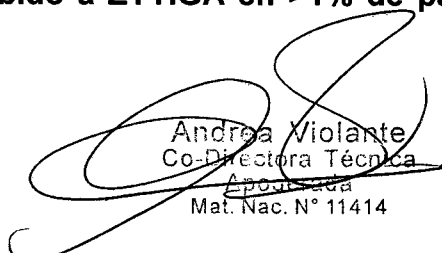
ZYTIGA se administró en una dosis de 1000 mg diarios en combinación con 5 mg de prednisona dos veces al día en la rama de tratamiento activo (N = 791) de un estudio clínico de fase 3 multicéntrico y controlado con placebo realizado en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que se encontraban usando un agonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) o fueron tratados previamente con orquiectomía. Se administró placebo más 5 mg de prednisona dos veces al día para controlar a los pacientes (N = 394). La mediana de la duración del tratamiento con ZYTIGA fue de 8 meses.

Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la suspensión del fármaco fueron aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la alanina aminotransferasa, urosepsis e insuficiencia cardíaca (cada una en <1% de los pacientes que recibieron ZYTIGA).

La Tabla 1 indica las reacciones adversas debido a ZYTIGA que ocurrieron con una frecuencia  $\geq 1\%$  (todos los grados):

**Tabla 1: Reacciones Adversas debido a ZYTIGA en >1% de pacientes en un Estudio Fase 3 Controlado con Placebo<sup>a</sup>**

msa



Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apostada  
Mat. Nac. N° 11414

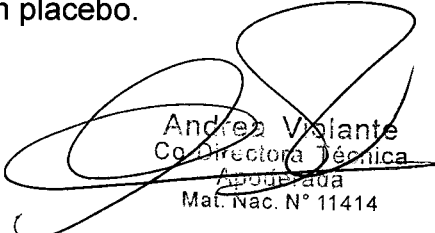


| Clase de órgano o sistema<br>Reacción adversa al medicamento             | ZYTIGA 1g al día con prednisona o prednisolona n=791 <sup>b</sup> |           |           | Placebo con prednisona o prednisolona n=394 <sup>b</sup> |           |           |
|--|---|-----------|-----------|--|-----------|-----------|
|  | Todos los grados %  | Grado 3 % | Grado 4 % | Todos los grados %                                       | Grado 3 % | Grado 4 % |
| <b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b> |   |           |           |  |           |           |
| Edema periférico   | 25  | 1         | <1        | 17   | 1         | 0         |
| <b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>                      |   |           |           |  |           |           |
| Hipocalcemia   | 17  | 3         | <1        | 8  | 1         | 0         |
| Hipertrigliceridemia   | 1   | <1        | 0         | 0  | 0         | 0         |
| <b>Infecciones e infestaciones</b>                                       |   |           |           |  |           |           |
| Infección urinaria   | 12  | 2         | 0         | 7  | 1         | 0         |
| <b>Trastornos hepatobiliares</b>   |   |           |           |  |           |           |
| Aumento de alanina aminotransferasa                                      | 3   | 1         | 0         | 1  | <1        | <1        |
| <b>Trastornos vasculares</b>   |   |           |           |  |           |           |
| Hipertensión   | 9   | 1         | 0         | 7  | <1        | 0         |
| <b>Lesiones, envenenamientos y complicaciones de procedimientos</b>      |   |           |           |  |           |           |
| Fracturas <sup>c</sup>   | 6   | 1         | <1        | 2  | 0         | 0         |
| <b>Trastornos cardíacos</b>  |   |           |           |  |           |           |
| Insuficiencia cardíaca <sup>d</sup>                                      | 2   | 2         | <1        | 1  | 0         | <1        |
| Angina de pecho  | 1   | <1        | 0         | 1  | 0         | 0         |
| Arritmia   | 1   | 0         | 0         | 0  | 0         | 0         |
| Fibrilación auricular  | 2   | 1         | 0         | 1  | 1         | 0         |
| Taquicardia  | 3   | 0         | 0         | 2  | 0         | 0         |

<sup>a</sup> Todos los pacientes tomaban un agonista de LHRH o se había sometido a una orquiectomía.  
<sup>b</sup> n = pacientes en los que se evaluó la seguridad  
<sup>c</sup> Fracturas incluye todas las fracturas con excepción de fracturas patológicas.  
<sup>d</sup> En "Insuficiencia cardíaca" se incluyen la insuficiencia cardíaca congestiva, la disfunción ventricular izquierda y la disminución de la fracción de eyección.

## Reacciones Adversas Cardiovasculares

En el ensayo fase III se excluyó a los pacientes con hipertensión no controlada, cardiopatía clínicamente significativa manifestada por infarto de miocardio o episodios tromboticos arteriales en los últimos 6 meses, angina grave o inestable, o insuficiencia cardíaca de Clase III o IV de la New York Heart Association o fracción de eyección cardíaca < 50 %. Todos los pacientes incluidos en el estudio (tanto los que recibieron principio activo como placebo) recibieron simultáneamente tratamiento de privación de andrógenos, predominantemente con el uso de agonistas de la LHRH, que se asoció a diabetes, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte súbita cardíaca. En el ensayo fase III se observaron reacciones adversas cardiovasculares en el 11% de los pacientes que recibieron ZYTIGA y en el 7% de los pacientes que recibieron placebo.

  
 Andrea Volante  
 Co-Directora Técnica  
 Apoyada  
 Mat. Nac. N° 11414

## Hepatotoxicidad

Se ha informado hepatotoxicidad asociada al fármaco con elevación de ALT, AST y bilirrubina total en los pacientes tratados con ZYTIGA. En todos los estudios clínicos se informaron elevaciones en los valores de las pruebas de la función hepática (aumentos de ALT o AST >5 veces el LSN) en el 2,3% de los pacientes que recibieron ZYTIGA, generalmente durante los primeros 3 meses luego de iniciado el tratamiento. En el estudio de fase 3, los pacientes con valores iniciales elevados de ALT o AST tuvieron más probabilidades de experimentar elevaciones en los valores de las pruebas de la función hepática que aquellos que comenzaron con valores normales. Se dejó de administrar o se suspendió ZYTIGA cuando se observaron elevaciones en los valores de la ALT o AST >5 veces el LSN o elevaciones en los valores de bilirrubina >3 veces el LSN. En dos oportunidades se presentaron aumentos marcados en las pruebas de la función hepática [véase *Advertencias y Precauciones*]. Estos dos pacientes con una función hepática normal al inicio, experimentaron elevaciones en los niveles de ALT o AST de 15 a 40 veces el LSN y elevaciones en los niveles de bilirrubina de 2 a 6 veces el LSN. Al discontinuar ZYTIGA, ambos pacientes tuvieron una normalización de sus pruebas de la función hepática y un paciente fue tratado nuevamente con ZYTIGA sin recurrencia de las elevaciones.

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

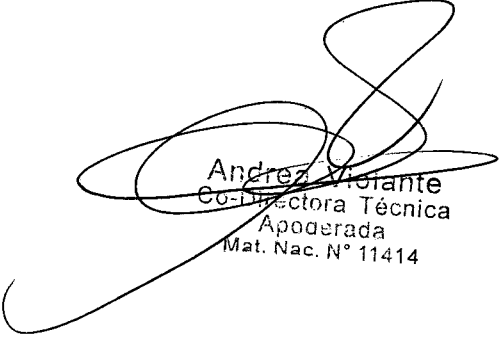
## Otras reacciones adversas

Se presentó insuficiencia adrenal en dos pacientes de la rama de abiraterona del estudio fase 3 (<1%).

## Anomalías de laboratorio de interés

La Tabla 2 indica los valores de laboratorio de interés del estudio clínico de fase 3 controlado con placebo. Los valores séricos bajos de fosfato (7,2%) y potasio (5,3) de grado 3-4 ocurrieron más frecuentemente en el grupo de ZYTIGA.

## Tabla 2: Anomalías de laboratorio de interés del estudio clínico de fase 3 controlado con placebo

  
Andrés Morante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11414

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

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

No hubieron informes de sobredosis de ZYTIGA durante los estudios clínicos.

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

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

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

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

### **PRESENTACIÓN**

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

### **CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO**

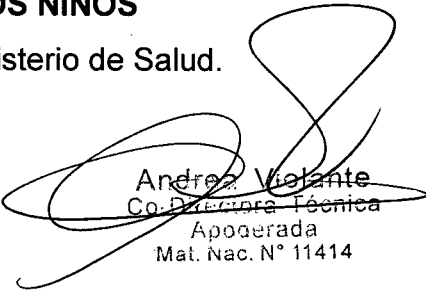
Almacenar de 20 °C a 25 °C con oscilaciones permitidas de 15 °C a 30 °C

### **INSTRUCCIONES PARA SU USO Y MANIPULACION**

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

### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

  
 Andrea Violante  
 Co. Directora Técnica  
 Apoderada  
 Mat. Nac. N° 11414

6022



Certificado N° 56.602

Director Técnico: Miguel A. Larroca, Farmacéutico

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

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

● ® Marca Registrada

Fecha de última revisión: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

MCA

A large, stylized handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke at the bottom.

Andrea Violante  
CG-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11414