

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN
Esta información destacada no incluye la información necesaria para utilizar ZYTIGA en forma segura y efectiva. Consulte la información completa de prescripción de ZYTIGA.

ZYTIGA® (abiraterone acetate) comprimidos, para uso oral
Aprobación inicial en EE. UU.: 2011

-----INDICACIONES Y USO-----

ZYTIGA es un inhibidor de la CYP17 indicado en combinación con prednisona para el tratamiento de pacientes con

- cáncer de próstata resistente a la castración metastásico (CRPC). (1)
- cáncer de próstata metastásico sensible a la castración de alto riesgo (CSPC). (1)

-----POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN-----

Cáncer de próstata resistente a la castración metastásico:

- ZYTIGA 1,000 mg por vía oral una vez al día con prednisona 5 mg por vía oral **dos veces al día**. (2.1)

Cáncer de próstata metastásico sensible a la castración:

- ZYTIGA 1,000 mg por vía oral una vez al día con prednisona 5 mg por vía oral **una vez al día**. (2.2)

Los pacientes que reciben ZYTIGA también deben recibir un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) al mismo tiempo o deben haberse sometido a una orquiectomía bilateral. Los comprimidos de ZYTIGA deben tomarse como dosis única una vez al día con el estómago vacío. No debe ingerirse ningún alimento 2 horas antes y 1 hora después de tomar ZYTIGA. Los comprimidos deben tragarse enteros con agua. No triture ni mastique los comprimidos. (2.3)

Modificación de la dosis:

- Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada inicial (clase B de Child-Pugh), reduzca la dosis inicial de ZYTIGA a 250 mg una vez al día. (2.4)
- Para los pacientes que desarrollan hepatotoxicidad durante el tratamiento, continúe el tratamiento con ZYTIGA hasta la recuperación. Puede iniciarse la repetición del tratamiento con una dosis reducida. ZYTIGA debe suspenderse si los pacientes desarrollan hepatotoxicidad grave. (2.4)

-----FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES-----

- Comprimido recubierto de 500 mg. (3)
- Comprimido no recubierto de 250 mg. (3)

-----CONTRAINDICACIONES-----

Ninguna. (4)

-----ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES-----

- Exceso de mineralocorticoides: Vigile de cerca a los pacientes con enfermedades cardiovasculares. Controle la hipertensión y corrija la hipocalcemia antes del tratamiento. Monitoree la presión arterial, potasio en suero y síntomas de retención de líquidos al menos una vez al mes. (5.1)

- Insuficiencia corticosuprarrenal: Monitoree la aparición de signos y síntomas de insuficiencia corticosuprarrenal. Es posible que se indique un aumento de la dosis de corticosteroides antes, durante y después de situaciones estresantes. (5.2)
- Hepatotoxicidad: Puede ser grave y mortal. Monitoree la función hepática y modifique, interrumpa o suspenda la administración de la dosis de ZYTIGA como se recomienda. (5.3)
- Aumento de fracturas y mortalidad en combinación con dicloruro de radio Ra 223: No se recomienda el uso de ZYTIGA más prednisona/prednisolone en combinación con dicloruro de radio Ra 223. (5.4)
- Toxicidad embriofetal: ZYTIGA puede causar daño al feto. Indique a los hombres que tengan una pareja femenina con capacidad reproductiva que usen métodos anticonceptivos efectivos. (5.5, 8.1, 8.3)
- Hipoglucemia: Se han informado casos de hipoglucemia grave en pacientes con diabetes preexistente que toman medicamentos que contienen tiazolidinediones (incluida pioglitazone) o repaglinide. Controle el nivel de glucosa en la sangre en pacientes con diabetes y evalúe si es necesario modificar la dosis del agente antidiabético. (5.6)

-----REACCIONES ADVERSAS-----

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) son fatiga, artralgia, hipertensión, náuseas, edema, hipocalcemia, sofocos, diarrea, vómitos, infección de las vías respiratorias superiores, tos y dolor de cabeza. (6.1)

Las anormalidades de laboratorio más comunes ($> 20\%$) son anemia, aumento de la fosfatasa alcalina, hipertrigliceridemia, linfopenia, hipercolesterolemia, hiperglucemia e hipocalcemia. (6.1)

Para informar sobre SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Janssen Biotech, Inc. por teléfono al 1-800-526-7736 o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los EE. UU. por teléfono al 1-800-FDA-1088 o mediante el sitio web www.fda.gov/medwatch.

-----INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS-----

- Inductores de CYP3A4: Evite el uso de inductores fuertes de CYP3A4 concomitantes durante el tratamiento con ZYTIGA. Si debe coadministrarse un inductor fuerte de CYP3A4, aumente la frecuencia de administración de la dosis de ZYTIGA. (2.5, 7.1)
- Sustratos de CYP2D6: Evite la coadministración de ZYTIGA con sustratos de CYP2D6 que tengan un índice terapéutico estrecho. Si no es posible usar un tratamiento alternativo, sea cauteloso y considere una reducción de la dosis del sustrato de CYP2D6 concomitante. (7.2)

-----USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS-----

- No use ZYTIGA en pacientes con insuficiencia hepática grave inicial (clase C Child-Pugh). (8.6)

Consulte la sección 17, INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE y el prospecto para el paciente aprobado por la FDA.

Revisado: 11/2024

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN: ÍNDICE*

1 INDICACIONES Y MODO DE USO

2 POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Dosis recomendada para CRPC metastásico
- 2.2 Dosis recomendada para CRPC de alto riesgo metastásico
- 2.3 Instrucciones importantes de administración
- 2.4 Pautas de modificación de la dosis ante insuficiencia hepática y hepatotoxicidad
- 2.5 Pautas de modificación de la dosis para inductores fuertes de CYP3A4

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Hipocalcemia, retención de líquidos y reacciones adversas cardiovasculares debido a exceso de mineralocorticoides
- 5.2 Insuficiencia corticosuprarrenal
- 5.3 Hepatotoxicidad
- 5.4 Aumento de fracturas y mortalidad en combinación con dicloruro de radio Ra 223
- 5.5 Toxicidad embriofetal
- 5.6 Hipoglucemia

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Experiencia postcomercialización

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Medicamentos que inhiben o inducen las enzimas CYP3A4

- 7.2 Efectos de la abiraterone en las enzimas metabolizadoras del medicamento

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.3 Hombres y mujeres con capacidad reproductiva
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Pacientes con insuficiencia hepática
- 8.7 Pacientes con insuficiencia renal

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y disminución de la fertilidad
- 13.2 Toxicología o farmacología animal

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO

Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

*No se mencionan las secciones o subsecciones omitidas de la información completa de prescripción.

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN

1 INDICACIONES Y MODO DE USO

ZYTIGA está indicado en combinación con prednisone para el tratamiento de pacientes con

- Cáncer de próstata resistente a la castración metastásico (CRPC)
- Cáncer de próstata metastásico sensible a la castración de alto riesgo (CSPC)

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosis recomendada para CRPC metastásico

La dosis recomendada de ZYTIGA es 1,000 mg (dos comprimidos de 500 mg o cuatro comprimidos de 250 mg) administrados por vía oral una vez al día con prednisone 5 mg administrada por vía oral **dos veces** al día.

2.2 Dosis recomendada para CSPC de alto riesgo metastásico

La dosis recomendada de ZYTIGA es 1,000 mg (dos comprimidos de 500 mg o cuatro comprimidos de 250 mg) administrados por vía oral una vez al día con prednisone 5 mg administrada por vía oral **una vez** al día.

2.3 Instrucciones importantes de administración

Los pacientes que reciben ZYTIGA también deben recibir un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) al mismo tiempo o deben haberse sometido a una orquiectomía bilateral.

Los comprimidos de ZYTIGA deben tomarse como dosis única una vez al día con el estómago vacío. No debe ingerirse ningún alimento 2 horas antes y 1 hora después de tomar ZYTIGA. Los comprimidos deben tragarse enteros con agua. No triture ni mastique los comprimidos.

2.4 Pautas de modificación de la dosis ante insuficiencia hepática y hepatotoxicidad Insuficiencia hepática

Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada inicial (clase B Child-Pugh), reduzca la dosis recomendada de ZYTIGA a 250 mg una vez al día. En los pacientes con insuficiencia hepática moderada se debe monitorear ALT, AST y bilirrubina antes del inicio del tratamiento, todas las semanas durante el primer mes, cada dos semanas durante los siguientes dos meses de tratamiento y mensualmente de allí en más. Si se producen elevaciones en ALT y/o AST superiores a 5 veces el límite superior de lo normal (ULN) o la bilirrubina total es superior a 3 veces el ULN en pacientes con insuficiencia hepática moderada inicial, se debe suspender el tratamiento con ZYTIGA y no se debe volver a tratar a los pacientes con este medicamento [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.6) y Farmacología clínica (12.3)*].

No use ZYTIGA en pacientes con insuficiencia hepática grave inicial (clase C Child-Pugh).

Hepatotoxicidad

Para los pacientes que desarrollan hepatotoxicidad durante el tratamiento con ZYTIGA (ALT y/o AST superior a 5 veces el ULN o bilirrubina total superior a 3 veces el ULN), se debe interrumpir el tratamiento con ZYTIGA [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*]. El tratamiento puede reiniciarse con una dosis reducida de 750 mg una vez al día después del regreso de las pruebas de función hepática a los valores iniciales del paciente o a AST y ALT inferior o igual a 2.5 veces el ULN y bilirrubina total inferior o igual a 1.5 veces el ULN. Para los pacientes que retoman el tratamiento, se deben monitorear las transaminasas séricas y la bilirrubina como mínimo cada dos semanas durante tres meses y mensualmente de allí en más.

Si la hepatotoxicidad vuelve a aparecer a la dosis de 750 mg una vez al día, el retratamiento puede reiniciarse con una dosis reducida de 500 mg una vez al día después del regreso de las pruebas de función hepática a los valores iniciales del paciente o a AST y ALT inferior o igual a 2.5 veces el ULN y bilirrubina total inferior o igual a 1.5 veces el ULN.

Si la hepatotoxicidad vuelve a aparecer con la dosis reducida de 500 mg una vez al día, se debe suspender el tratamiento con ZYTIGA.

Suspenda permanentemente ZYTIGA en los pacientes que han desarrollado una elevación concurrente en los niveles de ALT superior a 3 veces el ULN o de bilirrubina total superior a 2 veces el ULN en ausencia de obstrucción biliar u otras causas responsables de la elevación concurrente [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*].

2.5 Pautas de modificación de la dosis para inductores fuertes de CYP3A4

Evite el uso de inductores fuertes de CYP3A4 concomitantes (por ejemplo, phenytoin, carbamazepine, rifampin, rifabutin, rifapentine, phenobarbital) durante el tratamiento con ZYTIGA.

Si debe coadministrarse un inductor fuerte de CYP3A4, se debe aumentar la frecuencia de la dosis de ZYTIGA a dos veces al día solamente durante el período de coadministración (por ejemplo, de 1,000 mg una vez al día a 1,000 mg dos veces al día). Se debe reducir nuevamente la dosis a la frecuencia y valor anteriores si se suspende el inductor fuerte de CYP3A4 concomitante [*consulte Interacciones farmacológicas (7.1) y Farmacología clínica (12.3)*].

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Comprimidos (500 mg): comprimidos recubiertos de color púrpura, con forma ovalada, con “AA” en una cara y “500” en el otro lado.

Comprimidos (250 mg): comprimidos ovalados, de color blanco a blancuzco, grabados con la leyenda “AA250” en un lado.

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Hipocalemia, retención de líquidos y reacciones adversas cardiovasculares debido a exceso de mineralocorticoides

ZYTIGA puede causar hipertensión, hipocalemia y retención de líquidos como consecuencia de un aumento en los niveles de mineralocorticoides que resultan de la inhibición de la CYP17 [*consulte Farmacología clínica (12.1)*]. Monitoree a los pacientes en busca de signos de hipertensión, hipocalemia y retención de líquidos al menos una vez al mes. Controle la hipertensión y corrija la hipocalemia antes y durante el tratamiento con ZYTIGA.

En los datos combinados de 4 ensayos controlados con placebo que utilizaron prednisone 5 mg dos veces al día en combinación con 1,000 mg de abiraterone acetate al día, se detectó hipocalemia de grados 3-4 en el 4 % de los pacientes en el grupo de ZYTIGA y 2 % de los pacientes en el grupo de placebo. Se observó hipertensión de grados 3-4 en el 2 % de pacientes en cada grupo y retención de líquidos de grados 3-4 en el 1 % de pacientes en cada grupo.

En LATITUDE (un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo), que utilizó prednisone 5 mg al día en combinación con 1,000 mg de abiraterone acetate al día, se detectó hipocalemia de grados 3-4 en el 10 % de los pacientes del grupo de ZYTIGA y en el 1 % de los pacientes del grupo de placebo, se observó hipertensión de grados 3-4 en el 20 % de los pacientes del grupo de ZYTIGA y en el 10 % de los pacientes del grupo de placebo. Se produjo retención de líquidos de grados 3-4 en el 1 % de pacientes en cada grupo [*consulte Reacciones adversas (6)*].

Controle de cerca a los pacientes cuyas enfermedades subyacentes podrían verse comprometidas por aumentos en la presión arterial, hipocalemia o retención de líquidos, como por ejemplo aquellos con insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio reciente, enfermedad cardiovascular o arritmia ventricular. En la experiencia en poscomercialización, se ha observado prolongación del intervalo QT y Torsades de Pointes en pacientes que desarrollan hipocalemia mientras toman ZYTIGA.

No se ha establecido la seguridad de ZYTIGA en pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo <50 % o insuficiencia cardíaca clase III o IV según la New York Heart Association (NYHA) (en COU-AA-301) o insuficiencia cardíaca clase II a IV según la NYHA (en COU-AA-302 y LATITUDE) debido a que estos pacientes fueron excluidos de estos ensayos clínicos aleatorizados [*consulte Estudios clínicos (14)*].

5.2 Insuficiencia corticosuprarrenal

Hubo insuficiencia suprarrenal en el 0.3 % de los 2230 pacientes que tomaron ZYTIGA y en el 0.1 % de los 1763 pacientes que tomaron placebo en los datos combinados de los cinco estudios clínicos aleatorizados, controlados por placebo. Se informó sobre insuficiencia corticosuprarrenal en pacientes que recibían ZYTIGA en combinación con prednisone, después de la interrupción de los esteroides diarios y/o con infección o estrés concurrente.

Controle de cerca a los pacientes en busca de síntomas y signos de insuficiencia corticosuprarrenal, particularmente si se retira a los pacientes del tratamiento con prednisone, se reducen las dosis de prednisone o los pacientes experimentan estrés inusual. Los signos y síntomas de insuficiencia corticosuprarrenal pueden estar enmascarados por reacciones adversas asociadas con el exceso de mineralocorticoides observado en pacientes tratados con ZYTIGA. Si está clínicamente indicado, realice las pruebas apropiadas para confirmar el diagnóstico de insuficiencia corticosuprarrenal. Es posible que se indique un aumento de la dosis de corticosteroides antes, durante y después de situaciones estresantes [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

5.3 Hepatotoxicidad

En la experiencia en poscomercialización, se observó toxicidad hepática grave asociada a ZYTIGA, lo que incluye hepatitis fulminante, insuficiencia hepática aguda y muerte [*consulte Reacciones adversas (6.2)*].

En los datos combinados de los 5 ensayos clínicos aleatorizados, se informó sobre aumentos de ALT o AST de grado 3 o 4 (al menos 5 veces el ULN) en el 6 % de los 2230 pacientes que recibieron ZYTIGA, típicamente durante los primeros 3 meses después de iniciado el tratamiento. Los pacientes cuyos niveles de ALT o AST iniciales eran elevados fueron más propensos a experimentar elevaciones en las pruebas hepáticas que aquellos que comenzaron con valores normales. La suspensión del tratamiento debido a aumentos en ALT y AST o función hepática anormal se produjo en 1.1 % de los 2230 pacientes que tomaban ZYTIGA. En estos ensayos clínicos, no se refirieron muertes claramente relacionadas con ZYTIGA debido a eventos de hepatotoxicidad.

Mida los niveles de transaminasas séricas (ALT y AST) y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con ZYTIGA, cada dos semanas durante los primeros tres meses de tratamiento y mensualmente de allí en más. En los pacientes con insuficiencia hepática moderada inicial que reciben una dosis reducida de ZYTIGA de 250 mg se debe medir ALT, AST y bilirrubina antes del inicio del tratamiento, todas las semanas durante el primer mes, cada dos semanas durante los siguientes dos meses de tratamiento y mensualmente de allí en más. Mida prontamente la bilirrubina total en suero, AST y ALT si se presentan síntomas o signos que sugieren el desarrollo de hepatotoxicidad. Las elevaciones de AST, ALT o bilirrubina en comparación con los valores iniciales del paciente

deben impulsar un monitoreo más frecuente. Si en cualquier momento los niveles de AST o ALT se elevan por encima de cinco veces el ULN, o el nivel de bilirrubina se eleva por encima de tres veces el ULN, se debe interrumpir el tratamiento con ZYTIGA y monitorear de cerca la función hepática.

El retratamiento con ZYTIGA con un nivel de dosis reducida puede implementarse únicamente después del regreso de las pruebas de función hepática a los valores iniciales del paciente o de AST y ALT a valores inferiores o iguales a 2.5 veces el ULN y de la bilirrubina total a un nivel inferior o igual a 1.5 veces el ULN [*consulte Posología y forma de administración (2.4)*].

Suspenda permanentemente ZYTIGA en los pacientes que han desarrollado una elevación concurrente en los niveles de ALT superior a 3 veces el ULN o de bilirrubina total superior a 2 veces el ULN en ausencia de obstrucción biliar u otras causas responsables de la elevación concurrente [*consulte Posología y forma de administración (2.4)*].

Se desconoce la seguridad de la repetición del tratamiento con ZYTIGA en pacientes que desarrollan AST o ALT superior o igual a 20 veces el ULN y/o bilirrubina superior o igual a 10 veces el ULN.

5.4 Aumento de fracturas y mortalidad en combinación con dicloruro de radio Ra 223

No se recomienda usar ZYTIGA más prednisone/prednisolone en combinación con dicloruro de radio Ra 223 fuera de los ensayos clínicos.

La eficacia clínica y la seguridad del inicio concomitante de ZYTIGA más prednisone/prednisolone y dicloruro de radio Ra 223 se evaluó en un estudio multicéntrico aleatorizado, controlado con placebo (ensayo ERA-223) en 806 pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración asintomático o levemente sintomático con metástasis óseas. El estudio se desenmascaró de manera temprana según una recomendación del Comité de Monitoreo de Datos Independiente.

En el análisis primario, el aumento de la incidencia de fracturas (28.6 % frente al 11.4 %) y muertes (38.5 % frente al 35.5 %) se ha observado en pacientes que recibieron ZYTIGA más prednisone/prednisolone en combinación con dicloruro de radio Ra 223 en comparación con pacientes que recibieron placebo en combinación con ZYTIGA más prednisone/prednisolone.

5.5 Toxicidad embriofetal

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ZYTIGA en mujeres. Teniendo en cuenta los estudios reproductivos en animales y su mecanismo de acción, ZYTIGA puede causar daños en el feto y pérdida del embarazo si se suministra a una mujer embarazada. En estudios de reproducción en animales, la administración oral de abiraterone acetate a ratas preñadas durante la organogénesis

causó efectos adversos en el desarrollo con exposiciones maternas aproximadamente ≥ 0.03 veces la exposición humana (AUC) a la dosis recomendada. Indique a los hombres que tengan una pareja femenina con capacidad reproductiva que usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con ZYTIGA y durante las 3 semanas posteriores a la última dosis de ZYTIGA [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3)*]. ZYTIGA no debe ser manipulado por mujeres que estén o puedan quedar embarazadas [consulte *Presentación, almacenamiento y manipulación (16)*].

5.6 Hipoglucemia

Se han informado casos de hipoglucemia grave cuando se administró ZYTIGA a pacientes con diabetes preexistente que reciben medicamentos que contienen tiazolidinediones (incluida pioglitazone) o repaglinide [consulte *Interacciones farmacológicas (7.2)*]. Controle la glucosa en sangre en pacientes con diabetes durante y después de la interrupción del tratamiento con ZYTIGA. Evalúe si es necesario ajustar la dosis del medicamento antidiabético para minimizar el riesgo de hipoglucemia.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones se analizan más detalladamente en otras secciones del etiquetado:

- Hipocalcemia, retención de líquidos y reacciones adversas cardiovasculares debido a exceso de mineralocorticoides [consulte *Advertencias y precauciones (5.1)*].
- Insuficiencia corticosuprarrenal [consulte *Advertencias y precauciones (5.2)*].
- Hepatotoxicidad [consulte *Advertencias y precauciones (5.3)*].
- Aumento de fracturas y mortalidad en combinación con dicloruro de radio Ra 223 [consulte *Advertencias y precauciones (5.4)*].

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, los índices de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con los índices en los ensayos clínicos de otro medicamento, y podrían no reflejar los índices observados en la práctica clínica.

Dos ensayos clínicos multicéntricos, aleatorizados, controlados con placebo (COU-AA-301 y COU-AA-302) incluyeron pacientes que tenían CRPC metastásico a los que se les administró ZYTIGA por vía oral a una dosis de 1,000 mg al día en combinación con 5 mg de prednisone dos veces al día en los grupos de tratamiento activo. A los pacientes en el grupo de control se les administró placebo más prednisone 5 mg dos veces al día. Un tercer ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo (LATITUDE) incluyó pacientes que tenían CSPC metastásico de alto riesgo a los que se les administró ZYTIGA a una dosis de 1,000 mg al día en

combinación con 5 mg de prednisone una vez al día. Se administraron placebos a los pacientes del grupo de control. Además, se realizaron otros dos ensayos aleatorizados controlados con placebo en pacientes con CRPC metastásico. Los datos de seguridad agrupados de 2230 pacientes en los 5 ensayos controlados aleatorios constituyen la base de los datos presentados en las Advertencias y precauciones, las reacciones adversas de grado 1-4 y las anomalías de laboratorio de grado 1-4. En todos los ensayos, se requirió un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) u orquiectomía previa en ambos grupos.

En los datos agrupados, la duración mediana del tratamiento fue de 11 meses (0.1, 43) para los pacientes tratados con ZYTIGA y de 7.2 meses (0.1, 43) para los pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas más comunes (≥ 10 %) que ocurrieron con más frecuencia (> 2 %) en el grupo de ZYTIGA fueron fatiga, artralgia, hipertensión, náuseas, edema, hipocalcemia, sofocos, diarrea, vómitos, infección en el tracto superior respiratorio, tos y dolor de cabeza. Las anormalidades de laboratorio más comunes (> 20 %) que ocurrieron con más frecuencia (≥ 2 %) en el grupo de ZYTIGA fueron anemia, aumento de la fosfatasa alcalina, hipertrigliceridemia, linfopenia, hipercolesterolemia, hiperglucemia e hipocalcemia. Se informaron eventos adversos de grados 3-4 para el 53 % de los pacientes en el grupo de ZYTIGA y el 46 % de los pacientes en el grupo de placebo. Se notificó la interrupción del tratamiento en el 14 % de los pacientes del grupo de ZYTIGA y en el 13 % de los pacientes del grupo de placebo. Los eventos adversos comunes (≥ 1 %) que resultaron en la interrupción de ZYTIGA y prednisone fueron hepatotoxicidad y trastornos cardíacos.

Se informaron muertes asociadas con los eventos adversos surgidos del tratamiento en el 7.5 % de los pacientes en el grupo de ZYTIGA y el 6.6 % de los pacientes en el grupo de placebo. De los pacientes del grupo de ZYTIGA, la causa más común de muerte fue la progresión de la enfermedad (3.3 %). Otras causas de muerte informadas en ≥ 5 pacientes incluyeron neumonía, paro cardiorrespiratorio, muerte (sin información adicional) y deterioro general de la salud física.

COU-AA-301: CRPC metastásico después de quimioterapia

COU-AA-301 inscribió 1195 sujetos con CRPC metastásico que habían recibido anteriormente quimioterapia con docetaxel. Los pacientes no eran elegibles si los niveles de AST y/o ALT eran ≥ 2.5 veces el ULN en ausencia de metástasis en hígado. Los pacientes con metástasis en hígado fueron excluidos si los niveles de AST y/o ALT eran ≥ 5 veces el ULN.

La Tabla 1 muestra las reacciones adversas en el grupo de ZYTIGA en COU-AA-301 que ocurrieron con un aumento absoluto ≥ 2 % en la frecuencia en comparación con el placebo o fueron eventos de especial interés. La duración mediana del tratamiento con ZYTIGA con prednisone fue de 8 meses.

Tabla 1: Reacciones adversas debido a ZYTIGA en COU-AA-301

Clase de sistema/órgano Reacción adversa	ZYTIGA con prednisone (N=791)		Placebo con prednisone (N=394)	
	Todos los grados ¹ %	Grado 3-4 %	Todos los grados %	Grado 3-4 %
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Hinchazón o molestias en las articulaciones ²	30	4.2	23	4.1
Molestias musculares ³	26	3.0	23	2.3
Trastornos generales				
Edema ⁴	27	1.9	18	0.8
Trastornos vasculares				
Sofocos	19	0.3	17	0.3
Hipertensión	8.5	1.3	6.9	0.3
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	18	0.6	14	1.3
Dispepsia	6.1	0	3.3	0
Infecciones e infestaciones				
Infección de las vías urinarias	12	2.1	7.1	0.5
Infección en las vías respiratorias superiores	5.4	0	2.5	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Tos	11	0	7.6	0
Trastornos renales y urinarios				
Frecuencia urinaria	7.2	0.3	5.1	0.3
Nocturia	6.2	0	4.1	0
Lesión, envenenamiento y complicaciones en el procedimiento				
Fracturas ⁵	5.9	1.4	2.3	0
Trastornos cardíacos				
Arritmia ⁶	7.2	1.1	4.6	1.0
Dolor o molestias 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 de acuerdo con la versión 3.0 de los CTCAE.

² Incluye los términos artritis, artralgia, hinchazón de las articulaciones y rigidez de las articulaciones

³ Incluye los términos espasmos musculares, dolor osteomuscular, mialgia, molestias osteomusculares y rigidez osteomuscular.

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

⁵ Incluye todas las fracturas con excepción de fractura patológica.

⁶ Incluye los términos arritmia, taquicardia, fibrilación auricular, taquicardia supraventricular, taquicardia auricular, taquicardia ventricular, aleteo auricular, bradicardia, bloqueo auriculoventricular completo, trastorno de la conducción y bradiarritmia.

⁷ Incluye los términos angina de pecho, dolor en el pecho y angina inestable. Los casos de infarto de miocardio o isquemia ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de placebo que en el grupo de ZYTIGA (1.3 % frente a 1.1 %, respectivamente).

⁸ Incluye los términos insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, disfunción ventricular izquierda, choque cardiogénico, cardiomegalia, cardiomiopatía y disminución de la fracción de eyección.

La Tabla 2 muestra las anomalías de laboratorio de interés de COU-AA-301.

Tabla 2: Anormalidades de laboratorio de interés en COU-AA-301

Anomalía de análisis de laboratorio	ZYTIGA con prednisone (N=791)		Placebo con prednisone (N=394)	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Hipertrigliceridemia	63	0.4	53	0
AST alta	31	2.1	36	1.5
Hipocalemia	28	5.3	20	1.0
Hipofosfatemia	24	7.2	16	5.8
ALT alta	11	1.4	10	0.8
Bilirrubina total alta	6.6	0.1	4.6	0

COU-AA-302: CRPC metastásico antes de la quimioterapia

COU-AA-302 inscribió 1088 sujetos con CRPC metastásico que no habían recibido anteriormente quimioterapia citotóxica. Los pacientes no eran elegibles si los niveles de AST y/o ALT eran ≥ 2.5 veces el ULN y eran excluidos si tenían metástasis en hígado.

La Tabla 3 muestra las reacciones adversas en el grupo de ZYTIGA en COU-AA-302 que ocurrieron en el ≥ 5 % de los pacientes con un aumento absoluto ≥ 2 % en la frecuencia en comparación con el placebo. La duración mediana del tratamiento con ZYTIGA con prednisone fue de 13.8 meses.

Tabla 3: Reacciones adversas en ≥ 5 % de los pacientes en el grupo de ZYTIGA en COU-AA-302

Clase de sistema/órgano Reacción adversa	ZYTIGA con prednisone (N=542)		Placebo con prednisone (N=540)	
	Todos los grados ¹ %	Grado 3-4 %	Todos los grados %	Grado 3-4 %
Trastornos generales				
Fatiga	39	2.2	34	1.7
Edema ²	25	0.4	21	1.1
Pirexia	8.7	0.6	5.9	0.2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Hinchazón o molestias en las articulaciones ³	30	2.0	25	2.0
Dolor en la ingle	6.6	0.4	4.1	0.7
Trastornos gastrointestinales				
Estreñimiento	23	0.4	19	0.6
Diarrea	22	0.9	18	0.9
Dispepsia	11	0.0	5.0	0.2
Trastornos vasculares				
Sofocos	22	0.2	18	0.0
Hipertensión	22	3.9	13	3.0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Tos	17	0.0	14	0.2
Disnea	12	2.4	9.6	0.9
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	14	0.2	11	0.0
Lesión, envenenamiento y complicaciones en el procedimiento				
Contusiones	13	0.0	9.1	0.0
Caídas	5.9	0.0	3.3	0.0
Infecciones e infestaciones				
Infección en las vías respiratorias superiores	13	0.0	8.0	0.0
Nasofaringitis	11	0.0	8.1	0.0
Trastornos renales y urinarios				
Hematuria	10	1.3	5.6	0.6
Trastornos del tejido subcutáneo y de la piel				
Sarpullido	8.1	0.0	3.7	0.0

¹ Eventos adversos clasificados de acuerdo con la versión 3.0 de los CTCAE.

² Incluye los términos edema periférico, edema con fovea y edema generalizado.

³ Incluye los términos artritis, artralgia, hinchazón de las articulaciones y rigidez de las articulaciones.

La Tabla 4 muestra las anormalidades de laboratorio que ocurrieron en más del 15 % de los pacientes, y con mayor frecuencia (>5 %) en el grupo de ZYTIGA en comparación con placebo en COU-AA-302.

Tabla 4: Anormalidades de laboratorio en >15 % de los pacientes en el grupo de ZYTIGA en COU-AA-302

Anomalía de análisis de laboratorio	ZYTIGA con prednisone (N=542)		Placebo con prednisone (N=540)	
	Grado 1-4 %	Grado 3-4 %	Grado 1-4 %	Grado 3-4 %
Hematología				
Linfopenia	38	8.7	32	7.4
Composición química				
Hiperglucemia ¹	57	6.5	51	5.2
ALT alta	42	6.1	29	0.7
AST alta	37	3.1	29	1.1
Hipernatremia	33	0.4	25	0.2
Hipocalemia	17	2.8	10	1.7

¹ Basado en extracciones de sangre sin ayunar

LATITUDE: Pacientes con CSPC metastásico de alto riesgo

El estudio LATITUDE inscribió 1199 pacientes con CSPC metastásico de alto riesgo que no habían recibido anteriormente quimioterapia citotóxica. Los pacientes no eran elegibles si los niveles de AST y/o ALT eran ≥ 2.5 veces el ULN y eran excluidos si tenían metástasis en hígado. Todos los pacientes recibieron análogos de GnRH o se sometieron a una orquiectomía bilateral previa durante el ensayo. La duración mediana del tratamiento con ZYTIGA y prednisone fue de 24 meses.

La Tabla 5 muestra las reacciones adversas en el grupo de ZYTIGA que ocurrieron en el ≥ 5 % de los pacientes con un aumento absoluto ≥ 2 % en la frecuencia en comparación con aquellos en el grupo de placebo.

Tabla 5: Reacciones adversas en ≥ 5 % de los pacientes en el grupo de ZYTIGA en el estudio LATITUDE¹

Clase de sistema/órgano Reacción adversa	ZYTIGA con prednisona (N=597)		Placebos (N=602)	
	Todos los grados ² %	Grado 3-4 %	Todos los grados %	Grado 3-4 %
Trastornos vasculares				
Hipertensión	37	20	13	10
Sofocos	15	0.0	13	0.2
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Hipocalemia	20	10	3.7	1.3
Investigaciones				
Aumento de la alanina aminotransferasa ³	16	5.5	13	1.3
Aumento del aspartato aminotransferasa ³	15	4.4	11	1.5
Infecciones e infestaciones				
Infección de las vías urinarias	7.0	1.0	3.7	0.8
Infección en las vías respiratorias superiores	6.7	0.2	4.7	0.2
Trastornos del sistema nervioso				
Dolor de cabeza	7.5	0.3	5.0	0.2
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Tos ⁴	6.5	0.0	3.2	0

¹ Todos los pacientes estaban recibiendo un agonista de GnRH o habían sido sometidos a orquiectomía.

² Eventos adversos clasificados de acuerdo con la versión 4.0 de los CTCAE

³ Informado como un evento o reacción adversa

⁴ Incluida tos, tos productiva, síndrome de tos de las vías respiratorias superiores

La Tabla 6 muestra las anormalidades de laboratorio que ocurrieron en el >15 % de los pacientes, y con mayor frecuencia (>5 %) en el grupo de ZYTIGA en comparación con los placebos.

Tabla 6: Anormalidades de laboratorio en >15 % de los pacientes en el grupo de ZYTIGA en el estudio LATITUDE

Anomalía de análisis de laboratorio	ZYTIGA con prednisona (N=597)		Placebos (N=602)	
	Grado 1-4 %	Grado 3-4 %	Grado 1-4 %	Grado 3-4 %
Hematología				
Linfopenia	20	4.1	14	1.8
Composición química				
Hipocalemia	30	9.6	6.7	1.3
ALT elevada	46	6.4	45	1.3
Bilirrubina total elevada	16	0.2	6.2	0.2

Reacciones adversas cardiovasculares

En los datos combinados de 5 estudios clínicos aleatorizados, controlados con placebo, los casos de insuficiencia cardíaca ocurrieron más comúnmente en los pacientes tratados con ZYTIGA en comparación con aquellos en el grupo de placebo (2.6 % frente al 0.9 %). Los casos de

insuficiencia cardíaca de grado 3 a 4 ocurrieron en 1.3 % de los pacientes que tomaban ZYTIGA y dieron lugar a 5 suspensiones de tratamientos y 4 muertes. Los casos de insuficiencia cardíaca de grado 3 a 4 ocurrieron en 0.2 % de los pacientes que tomaban placebo. No hubo suspensiones de tratamiento y se produjeron dos muertes debido a insuficiencia cardíaca en el grupo de placebo.

En los mismos datos combinados, la mayoría de las arritmias fueron de grado 1 o 2. Se produjo una muerte asociada con arritmia y hubo tres pacientes con muerte súbita en los grupos de ZYTIGA y cinco muertes en los grupos de placebo. Se produjeron 7 (0.3 %) muertes debido a paro cardiorrespiratorio en los grupos de ZYTIGA y 2 (0.1 %) muertes en los grupos de placebo. Tres pacientes murieron a causa de isquemia de miocardio o infarto de miocardio en los grupos de placebo y hubo 3 muertes en los grupos de ZYTIGA.

6.2 Experiencia postcomercialización

Las siguientes reacciones adversas adicionales se identificaron durante el uso de ZYTIGA con prednisona posterior a su aprobación. Debido a que estas reacciones fueron informadas de manera voluntaria en una población de tamaño desconocido, no siempre es posible realizar un cálculo confiable de su frecuencia o establecer una relación causal de la exposición al medicamento.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: neumonitis no infecciosa.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: miopatía, incluida rabdomiólisis.

Trastornos hepatobiliares: hepatitis fulminante, incluidas insuficiencia hepática aguda y muerte.

Trastornos cardíacos: prolongación del intervalo QT y Torsades de Pointes (observado en pacientes que desarrollaron hipocalcemia o tenían enfermedades cardiovasculares subyacentes).

Trastornos del sistema inmune, hipersensibilidad: reacciones anafilácticas [reacciones alérgicas graves que incluyen, entre otras, dificultad para tragar o respirar, hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta, o sarpullido con picor (urticaria)].

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Medicamentos que inhiben o inducen las enzimas CYP3A4

En función de datos *in vitro*, ZYTIGA es un sustrato de CYP3A4.

En un ensayo de interacción farmacológica dedicado, la coadministración de rifampin, un inductor fuerte de CYP3A4, disminuyó la exposición de la abiraterone en un 55 %. Evite el uso de inductores fuertes de CYP3A4 concomitantes durante el tratamiento con ZYTIGA. Si debe coadministrarse un inductor fuerte de CYP3A4, se debe aumentar la frecuencia de la dosis de ZYTIGA [consulte Posología y forma de administración (2.5) y Farmacología clínica (12.3)].

En un ensayo de interacción farmacológica dedicado, la coadministración de ketoconazole, un inductor fuerte de CYP3A4, no tuvo un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de la abiraterone [consulte *Farmacología clínica* (12.3)].

7.2 Efectos de la abiraterone en las enzimas metabolizadoras del medicamento

ZYTIGA es un inhibidor de las enzimas hepáticas metabolizadoras del medicamento CYP2D6 y CYP2C8. En un ensayo de interacción fármaco-fármaco de CYP2D6, la $C_{\text{máx}}$ y el AUC de dextromethorphan (sustrato de CYP2D6) aumentaron 2.8 y 2.9 veces, respectivamente, cuando el dextromethorphan se administró con abiraterone acetate 1,000 mg una vez al día y prednisone 5 mg dos veces al día. Evite la coadministración de abiraterone acetate con sustratos de CYP2D6 con un índice terapéutico estrecho (por ejemplo, thioridazine). Si no es posible usar tratamientos alternativos, considere una reducción de la dosis del fármaco de sustrato de CYP2D6 concomitante [consulte *Farmacología clínica* (12.3)].

En un ensayo de interacción farmacológica CYP2C8 en sujetos sanos, el AUC de pioglitazone (sustrato de CYP2C8) aumentó en un 46 % cuando se administró pioglitazone junto con una dosis única de 1,000 mg de abiraterone acetate. Por lo tanto, los pacientes deben controlarse de cerca para detectar signos de toxicidad relacionados con un sustrato de CYP2C8 con un índice terapéutico estrecho si se usa concomitantemente con ZYTIGA [consulte *Farmacología clínica* (12.3) y *Advertencias y precauciones* (5.6)].

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de los riesgos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ZYTIGA en mujeres. Según los hallazgos de los estudios en animales y el mecanismo de acción, ZYTIGA puede causar daño fetal y una posible pérdida del embarazo.

No hay datos en seres humanos sobre el uso de ZYTIGA en mujeres embarazadas. En estudios de reproducción en animales, la administración oral de abiraterone acetate a ratas preñadas durante la organogénesis causó efectos adversos en el desarrollo con exposiciones maternas aproximadamente ≥ 0.03 veces la exposición humana (AUC) a la dosis recomendada (consulte *Datos*).

Datos

Datos en animales

En un estudio de toxicidad en el desarrollo embriofetal en ratas, el abiraterone acetate causó toxicidad en el desarrollo cuando se lo administró a dosis orales de 10, 30 o 100 mg/kg/día durante todo el período de organogénesis (días de gestación 6 a 17). Los hallazgos incluyeron letalidad

embriofetal (aumento de reabsorciones y pérdida posterior a la implantación y disminución de la cantidad de fetos vivos), retraso en el desarrollo fetal (efectos esqueléticos) y efectos urogenitales (dilatación bilateral de uréter) a dosis ≥ 10 mg/kg/día, disminución de la distancia anogenital fetal a ≥ 30 mg/kg/día, y disminución del peso corporal fetal a 100 mg/kg/día. Una dosis de ≥ 10 mg/kg/día causó toxicidad materna. Las dosis probadas en ratas dieron lugar a exposiciones sistémicas (AUC) aproximadamente 0.03, 0.1 y 0.3 veces, respectivamente, el AUC en pacientes.

8.2 Lactancia

Resumen de los riesgos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ZYTIGA en mujeres. No hay datos disponibles sobre la presencia de abiraterone en la leche materna, los efectos sobre los lactantes o los efectos sobre la producción de leche.

8.3 Hombres y mujeres con capacidad reproductiva

Anticoncepción

Hombres

En función de los resultados de un estudio de reproducción animal y su mecanismo de acción, indique a los pacientes hombres que tengan una pareja femenina con capacidad reproductiva que usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante las 3 semanas posteriores a la última dosis de ZYTIGA [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Infertilidad

Según estudios en animales, ZYTIGA puede afectar la función reproductiva y la fertilidad en hombres con potencial reproductivo [*consulte Toxicología no clínica (13.1)*].

8.4 Uso pediátrico

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

8.5 Uso geriátrico

Del número total de pacientes que recibieron ZYTIGA en ensayos clínicos aleatorizados, el 70 % de los pacientes tenía 65 años de edad o más y el 27 % tenía 75 años de edad o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad o eficacia entre estos pacientes adultos mayores y los pacientes más jóvenes. Otra experiencia clínica informada no identificó diferencias en las respuestas entre los pacientes adultos mayores y los más jóvenes, pero no se puede descartar mayor sensibilidad en algunos individuos mayores.

8.6 Pacientes con insuficiencia hepática

Se examinó la farmacocinética de la abiraterone en sujetos con insuficiencia hepática inicial leve (N=8) o moderada (N=8) (clase A y B de Child-Pugh, respectivamente) y en 8 sujetos de control sanos con función hepática normal. La exposición sistémica (AUC) de abiraterone después de una dosis única oral de 1,000 mg de ZYTIGA aumentó aproximadamente 1.1 veces y 3.6 veces en los sujetos con insuficiencia hepática inicial leve y moderada, respectivamente, en comparación con los sujetos con función hepática normal.

En otro estudio, se examinó la farmacocinética de la abiraterone en sujetos con insuficiencia hepática inicial grave (N=8) (clase C Child-Pugh) y en 8 sujetos de control sanos con función hepática normal. La exposición sistémica (AUC) de abiraterone aumentó aproximadamente 7 veces y la fracción de medicamento libre 2 veces en los sujetos con insuficiencia hepática inicial grave, en comparación con los sujetos con función hepática normal.

No es necesario realizar ajustes de dosis para los pacientes con insuficiencia hepática leve inicial. Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada inicial (clase B Child-Pugh), reduzca la dosis recomendada de ZYTIGA a 250 mg una vez al día. No use ZYTIGA en pacientes con insuficiencia hepática grave inicial (clase C Child-Pugh). Si se producen elevaciones en los niveles de ALT o AST >5 veces el ULN o de bilirrubina total >3 veces el ULN en los pacientes con insuficiencia hepática moderada inicial, se debe suspender el tratamiento con ZYTIGA [*consulte Posología y forma de administración (2.4) y Farmacología clínica (12.3)*].

Para los pacientes que desarrollan hepatotoxicidad durante el tratamiento, es posible que se requiera la interrupción del tratamiento y un ajuste de la dosis [*consulte Posología y forma de administración (2.4), Advertencias y precauciones (5.3) y Farmacología clínica (12.3)*].

8.7 Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de dosis para los pacientes con insuficiencia renal [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

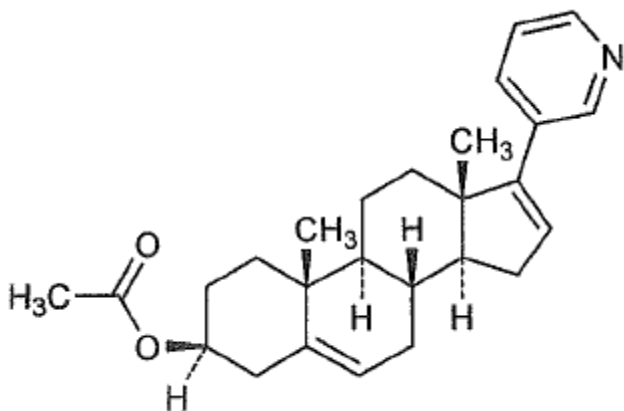
10 SOBREDOSIS

La experiencia en humanos relacionada con sobredosis con ZYTIGA es limitada.

No hay ningún antídoto específico. En caso de sobredosis, suspenda el tratamiento con ZYTIGA, tome medidas de apoyo generales, incluido el monitoreo de arritmias e insuficiencia cardíaca y evalúe la función hepática.

11 DESCRIPCIÓN

El abiraterone acetate, el componente activo de ZYTIGAA[®], es el acetil éster de abiraterone. La abiraterone es un inhibidor de CYP17 (17 α -hidroxilasa/C17,20-liasa). Cada comprimido de ZYTIGA contiene 250 mg o 500 mg de abiraterone acetate. El abiraterone acetate está designado químicamente como (3 β)-17-(3-piridinil) androsta-5,16-dien-3-il acetato y su estructura es la siguiente:



El abiraterone acetate es un polvo cristalino, blanco a blancuzco, no higroscópico. Su fórmula molecular es C₂₆H₃₃NO₂ y tiene un peso molecular de 391.55. El abiraterone acetate es un compuesto lipofílico con un coeficiente de reparto octanol-agua de 5.12 (Log P) y es prácticamente insoluble en agua. El pKa del nitrógeno aromático es 5.19.

Los comprimidos de ZYTIGA están disponibles en comprimidos recubiertos de 500 mg y comprimidos no recubiertos de 250 mg con los siguientes componentes inactivos:

- Comprimidos recubiertos de 500 mg: dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, hipromelosa, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, celulosa microcristalina silicificada y lauril sulfato sódico. El revestimiento, Opadry[®] II púrpura, contiene óxido de hierro negro, óxido de hierro rojo, polietilenglicol, alcohol polivinílico, talco y dióxido de titanio.
- Comprimidos no recubiertos de 250 mg: dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa de sodio, monohidrato de lactosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, povidona y lauril sulfato sódico.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El abiraterone acetate (ZYTIGA) se convierte *in vivo* en abiraterone, 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 prostáticos, y es necesaria para la biosíntesis de andrógenos.

CYP17 cataliza dos reacciones secuenciales: 1) la conversión de la pregnenolona y la progesterona a sus derivados 17 α -hidroxi mediante actividad de 17 α -hidroxilasa y 2) la posterior formación de dehidroepiandrosterona (DHEA) y androstenediona, respectivamente, mediante actividad de C17, 20 liasa. La DHEA y la androstenediona son andrógenos y precursores de la testosterona. La inhibición de CYP17 mediante abiraterone también puede causar un aumento de la producción de mineralocorticoides por parte de las glándulas suprarrenales [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

El carcinoma prostático sensible a los andrógenos responde al tratamiento que disminuye los niveles de andrógeno. Las terapias de privación de andrógenos, como el tratamiento con agonistas de GnRH u orquiectomía, disminuyen la producción de andrógenos en los testículos pero no afectan la producción de andrógenos por parte de las glándulas suprarrenales ni en el tumor.

ZYTIGA disminuyó los niveles de testosterona sérica y otros andrógenos en los pacientes en el ensayo clínico controlado con placebo. No es necesario monitorear el efecto de ZYTIGA en los niveles de testosterona sérica.

Es posible que se observen cambios en los niveles de antígeno prostático específico (PSA) sérico, pero no se ha demostrado que esto se correlacione con un beneficio clínico en pacientes individuales.

12.2 Farmacodinámica

Electrofisiología cardíaca

En un ensayo multicéntrico, abierto, de grupo único, 33 pacientes con CRPC metastásico recibieron ZYTIGA por vía oral a una dosis de 1,000 mg una vez al día al menos 1 hora antes o 2 horas después de una comida en combinación con prednisone 5 mg por vía oral dos veces al día. Las evaluaciones hasta el día 2 del ciclo 2 no mostraron cambios importantes en el intervalo QTc (es decir, >20 ms) con respecto a los valores iniciales. Sin embargo, no se pueden excluir pequeños aumentos en el intervalo QTc (es decir, <10 ms) debido al abiraterone acetate a causa de las limitaciones del diseño del estudio.

12.3 Farmacocinética

Después de la administración de abiraterone acetate, se estudió la farmacocinética de la abiraterone en sujetos sanos y en pacientes con CRPC. *In vivo*, el abiraterone acetate se convierte en abiraterone. En estudios clínicos, las concentraciones de abiraterone acetate en plasma estuvieron debajo de los niveles detectables (<0.2 ng/ml) en >99 % de las muestras analizadas.

Absorción

Después de la administración por vía oral de abiraterone acetate a pacientes con CRPC metastásico, la mediana de tiempo hasta alcanzar las concentraciones máximas de abiraterone en plasma es de 2 horas. La acumulación de abiraterone se observa en estado estable, con una exposición 2 veces mayor (AUC en estado estable) en comparación con una dosis única de 1,000 mg de abiraterone acetate.

A una dosis de 1,000 mg una vez al día en pacientes con CRPC metastásico, los valores en estado estable (media $\pm$ SD) de $C_{\text{máx}}$ fueron 226 ± 178 ng/ml y del AUC fueron 993 ± 639 ng.h/ml. No se observó una 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 aumentó significativamente cuando se duplicó la dosis de 1,000 a 2,000 mg (aumento del 8 % en el AUC media).

Efecto de los alimentos

La exposición sistémica de la abiraterone aumenta cuando el abiraterone acetate se administra con alimentos. En sujetos sanos, la $C_{\text{máx}}$ y el $AUC_{0-\infty}$ de abiraterone fueron aproximadamente 7 y 5 veces mayores, respectivamente, cuando el abiraterone acetate de una sola dosis se administró con una comida con bajo contenido graso (7 % de grasa, 300 calorías) y aproximadamente 17 y 10 veces mayor, respectivamente, cuando el abiraterone acetate de una sola dosis se administró con una comida con alto contenido graso (57 % de grasa, 825 calorías) en comparación con el ayuno durante la noche. El $AUC_{0-\infty}$ de abiraterone fue aproximadamente 7 o 1.6 veces mayor, respectivamente, cuando se administró una dosis única de abiraterone acetate 2 horas después o 1 hora antes de una comida mediana en grasa (25 % de grasa, 491 calorías) en comparación con el ayuno nocturno.

Las exposiciones sistémicas de abiraterone en pacientes con CRPC metastásico, después de la administración repetida de abiraterone acetate, fueron similares cuando se tomó abiraterone acetate con comidas con bajo contenido de grasas durante 7 días y aumentaron aproximadamente 2 veces cuando se tomó con comidas con alto contenido de grasas durante 7 días en comparación con cuando se tomó al menos 2 horas después de una comida y al menos 1 hora antes de una comida durante 7 días.

Dada la variación normal en el contenido y la composición de las comidas, tomar ZYTIGA con alimentos conlleva la posibilidad de causar un aumento y una alta variabilidad de las exposiciones.

Distribución

La abiraterone se une fuertemente (>99 %) a las proteínas plasmáticas humanas, la albúmina y la glucoproteína alfa 1 ácida. El volumen de distribución aparente en estado estacionario (media $\pm$ DE) es $19,669 \pm 13,358$ l.

Eliminación

En pacientes con CRPC metastásico, la semivida terminal promedio de la abiraterone en plasma (media $\pm$ SD) es 12 ± 5 horas.

Metabolismo

Después de la administración por vía oral de ^{14}C -abiraterone acetate en cápsulas, el abiraterone acetate se hidroliza a abiraterone (metabolito activo). La conversión es posible a través de la actividad de las esterasas (las esterasas no han sido identificadas) y no está mediada por CYP. Los dos principales metabolitos de abiraterone circulantes en el plasma humano son el abiraterone sulphate (inactivo) y el N-óxido de abiraterone sulphate (inactivo), que representan cada uno aproximadamente el 43 % de la exposición. CYP3A4 y SULT2A1 son las enzimas que participan en la formación del N-óxido de abiraterone sulphate y SULT2A1 participa en la formación de abiraterone sulphate.

Excreción

Después de la administración de ^{14}C -abiraterone acetate, aproximadamente el 88 % de la dosis radioactiva se recupera en heces y aproximadamente el 5 % en orina. Los compuestos mayores en las heces son de abiraterone acetate sin cambios y abiraterone (aproximadamente un 55 y un 22 % de la dosis administrada, respectivamente).

Poblaciones específicas

Pacientes con insuficiencia hepática

Se examinó la farmacocinética de la abiraterone en sujetos con insuficiencia hepática inicial leve (N=8) o moderada (N=8) (clase A y B de Child-Pugh, respectivamente) y en 8 sujetos de control sanos con función hepática normal. La exposición sistémica a abiraterone después de una dosis oral única de 1,000 mg administrada en estado de ayuno aumentó aproximadamente 1.1 veces y 3.6 veces en los sujetos con insuficiencia hepática inicial leve y moderada, respectivamente. La semivida media de la abiraterone se prolonga a aproximadamente 18 horas en sujetos con insuficiencia hepática leve y a aproximadamente 19 horas en sujetos con insuficiencia hepática moderada.

En otro estudio, se examinó la farmacocinética de la abiraterone en sujetos con insuficiencia hepática inicial grave (N=8) (clase C Child-Pugh) y en 8 sujetos de control sanos con función hepática normal. La exposición sistémica (AUC) de abiraterone aumentó aproximadamente 7 veces en los sujetos con insuficiencia hepática inicial grave, en comparación con los sujetos con función hepática normal. Además, se halló que la unión media con las proteínas fue inferior en el grupo con insuficiencia hepática grave en comparación con el grupo con función hepática normal, lo que resultó en un aumento de dos veces en la fracción de medicamento libre en los pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes con insuficiencia renal

La farmacocinética de la abiraterone se examinó en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) en un programa de hemodiálisis estable (N=8) y en sujetos de control equiparados con función renal normal (N=8). En la cohorte de ESRD del ensayo, se administró una dosis única de 1,000 mg de ZYTIGA en condiciones de ayuno 1 hora después de la diálisis, y se extrajeron muestras para análisis farmacocinético hasta 96 horas después de la dosis. La exposición sistémica a la abiraterone después de una dosis única de 1,000 mg no aumentó en los sujetos con enfermedad renal en etapa terminal en diálisis, en comparación con los sujetos con función renal normal.

Estudios de interacción farmacológica

Estudios clínicos

Efecto de otros fármacos sobre ZYTIGA

Inductores fuertes de CYP3A4: En un estudio clínico de interacción farmacocinética en sujetos sanos tratados previamente con un inductor fuerte de CYP3A4 (rifampin, 600 mg una vez al día durante 6 días) seguido de una dosis única de abiraterone acetate 1,000 mg, el AUC_{∞} media de plasma de la abiraterone disminuyó un 55 %.

Inhibidores fuertes de CYP3A4: La coadministración de ketoconazole, un inhibidor fuerte de CYP3A4, no tuvo efectos de importancia clínica en la farmacocinética de la abiraterone.

Efecto de ZYTIGA sobre otros fármacos

Sustratos de CYP2D6: La $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de dextromethorphan (sustrato de CYP2D6) aumentaron 2.8 y 2.9 veces, respectivamente, cuando el dextromethorphan 30 mg se administró con abiraterone acetate 1,000 mg una vez al día (más prednisone 5 mg dos veces al día). El AUC para dextromethorphan, el metabolito activo del dextromethorphan, aumentó aproximadamente 1.3 veces.

Sustratos de CYP1A2: Cuando se administró el abiraterone acetate 1,000 mg una vez al día (más prednisone 5 mg dos veces al día) en una dosis única de 100 mg de theophylline (sustrato de CYP1A2), no se observó un aumento en la exposición sistémica de la theophylline.

Sustratos de CYP2C8: El AUC de pioglitazone (sustrato de CYP2C8) aumentó en un 46 % cuando se administró pioglitazone en sujetos sanos junto con una dosis única de 1,000 mg de abiraterone acetate.

Estudios in vitro

Enzimas del citocromo P450 (CYP): La abiraterone es un sustrato de CYP3A4 y tiene el potencial de inhibir CYP1A2, CYP2D6, CYP2C8 y, en menor medida, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4/5.

Sistemas de transportadores: Estudios *in vitro* muestran que en concentraciones clínicamente relevantes, el abiraterone acetate y la abiraterone no son sustratos de P-glucoproteína (P-gp) y que el abiraterone acetate es un inhibidor de P-gp. *In vitro*, se demostró que la abiraterone y sus principales metabolitos inhiben el transportador de captación hepática OATP1B1. No hay datos clínicos disponibles que confirmen la interacción basada en transportadores.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y disminución de la fertilidad

Se realizó un estudio de dos años de carcinogenicidad en ratas con dosis de abiraterone acetate de 5, 15 y 50 mg/kg/día para machos y 15, 50 y 150 mg/kg/día para hembras. El abiraterone acetate aumentó la incidencia combinada de carcinomas y adenomas en células intersticiales en los testículos con todos los niveles de dosis del ensayo. Se considera que este hallazgo está relacionado con la actividad farmacológica de la abiraterone. Las ratas se consideran más sensibles que los humanos para desarrollar tumores en células intersticiales en los testículos. El abiraterone acetate no resultó carcinogénico en ratas hembras a niveles de exposición de hasta 0.8 veces la exposición clínica de humanos basada en el AUC. El abiraterone acetate no resultó carcinogénico en un estudio de 6 meses en el ratón transgénico (Tg.rasH2).

El abiraterone acetate y la abiraterone no fueron mutagénicos en el ensayo *in vitro* de mutagénesis microbiana (Ames) y no fueron clastogénicos ni en el ensayo citogenético *in vitro* que usó linfocitos humanos primarios ni en el ensayo de micronúcleo de rata *in vivo*.

En estudios de toxicidad de repetición de la dosis en ratas macho (13 y 26 semanas) y monos (39 semanas), se observó atrofia, aspermia/hipospermia e hiperplasia en el sistema reproductivo a ≥ 50 mg/kg/día en ratas y ≥ 250 mg/kg/día en monos y fueron coherentes con la actividad farmacológica antiandrogénica de la abiraterone. Estos efectos se observaron en ratas a

exposiciones sistémicas similares en humanos y en los monos a exposiciones aproximadamente 0.6 veces el AUC en humanos.

En un estudio de fertilidad en ratas macho, se observó reducción del peso de los órganos del sistema reproductivo, los recuentos de espermatozoides, la motilidad de los espermatozoides, alteración de la morfología de los espermatozoides y disminución de la fertilidad en animales que recibieron dosis ≥ 30 mg/kg/día durante 4 semanas por vía oral. El apareamiento de hembras no tratadas con machos que recibieron 30 mg/kg/día de abiraterone sulphate por vía oral dio como resultado una reducción en la cantidad de cuerpos lúteos, implantaciones y embriones vivos y un aumento en la incidencia de pérdida anterior a la implantación. Los efectos en las ratas macho fueron reversibles después de 16 semanas a partir de la última administración de abiraterone acetate.

En un estudio de fertilidad en ratas hembra, los animales que recibieron una dosis de ≥ 30 mg/kg/día durante 2 semanas hasta el día 7 de embarazo presentaron un aumento de la incidencia de ciclos menstruales extendidos o irregulares y pérdida anterior a la implantación (300 mg/kg/día). No hubo diferencias en los parámetros de apareamiento, fertilidad y camadas en las ratas hembra que recibieron abiraterone acetate. Los efectos en las ratas hembra fueron reversibles después de 4 semanas a partir de la última administración de abiraterone acetate.

La dosis de 30 mg/kg/día en ratas es aproximadamente 0.3 veces la dosis recomendada de 1,000 mg/día en función del área de superficie corporal.

En estudios de 13 y 26 semanas en ratas y 13 y 39 semanas en monos, se produjo una reducción en los niveles de testosterona circulante con el abiraterone acetate a aproximadamente la mitad de la exposición clínica en humanos en función del AUC. Como resultado, se observaron disminuciones de los pesos de los órganos y toxicidades en el sistema reproductivo de machos y hembras, las glándulas suprarrenales, el hígado, la glándula pituitaria (solamente en las ratas) y las glándulas mamarias de los machos. Los cambios en los órganos reproductivos son coherentes con la actividad farmacológica antiandrogénica del abiraterone acetate.

13.2 Toxicología o farmacología animal

Se observó un aumento de cataratas dependiente de la dosis en ratas después de la administración de abiraterone acetate por vía oral diariamente durante 26 semanas de iniciada la dosificación a ≥ 50 mg/kg/día (similar a la exposición clínica en humanos en función del AUC). En un estudio de 39 semanas en monos con la administración de abiraterone acetate por vía oral diariamente, no se observaron cataratas con las dosis más altas (2 veces mayor que la exposición clínica en función del AUC).

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia y seguridad de ZYTIGA con prednisone se estableció en tres estudios clínicos internacionales aleatorizados controlados con placebo. Todos los pacientes en estos estudios recibieron un análogo de GnRH o se sometieron a una orquiectomía bilateral previa. Los pacientes con tratamiento anterior con ketoconazole para el cáncer de próstata y antecedentes de trastornos de glándulas suprarrenales o glándula pituitaria fueron excluidos de estos ensayos. No se permitió el uso simultáneo de spironolactone durante el período de estudio.

COU-AA-301: Pacientes con CRPC metastásico que habían recibido anteriormente quimioterapia con docetaxel

En COU-AA-301 (NCT00638690), se asignó aleatoriamente un total de 1195 pacientes a una relación de 2:1 para recibir ZYTIGA por vía oral a una dosis de 1,000 mg una vez al día en combinación con prednisone 5 mg por vía oral dos veces al día (N=797) o placebo una vez al día más prednisone 5 mg por vía oral dos veces al día (N=398). Los pacientes asignados a cualquiera de los dos grupos continuaron el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad (definida como un 25 % de aumento del PSA durante los valores iniciales/nadir del paciente con progresión radiológica definida por el protocolo y progresión sintomática o clínica), el inicio de un nuevo tratamiento, la presencia de toxicidad inaceptable o el retiro.

Se equilibraron los siguientes datos demográficos de pacientes y características iniciales de la enfermedad entre los grupos de tratamiento. La mediana de edad fue de 69 años (rango de 39 a 95) y la distribución racial fue la siguiente: caucásicos 93 %, negros 3.6 %, asiáticos 1.7 % y otros 1.6 %. Ochenta y nueve por ciento de los pacientes inscritos tenía un puntaje de estado de desempeño del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 a 1 y 45 % tenía un puntaje del Formulario del Cuestionario Breve de Evaluación del Dolor de ≥ 4 (los pacientes informaron el peor dolor durante las 24 horas previas). Noventa por ciento de los pacientes tuvo metástasis en huesos y 30 % presentó compromiso visceral. Setenta por ciento de los pacientes presentó evidencia radiográfica de progresión de la enfermedad y 30 % tuvo progresión únicamente de PSA. Setenta por ciento de los pacientes había recibido anteriormente un régimen de quimioterapia citotóxica y 30 % recibió dos regímenes.

El análisis provisorio especificado previamente por el protocolo fue llevado a cabo después de 552 muertes y mostró una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia general (OS) en los pacientes tratados con ZYTIGA en comparación con aquellos en el grupo de placebo con prednisone (Tabla 7 y Figura 1). Se realizó un análisis de supervivencia actualizado cuando se observaron 775 muertes (97 % del número planificado de muertes para el análisis final). Los resultados de este análisis fueron coherentes con aquellos del análisis provisorio (Tabla 7).

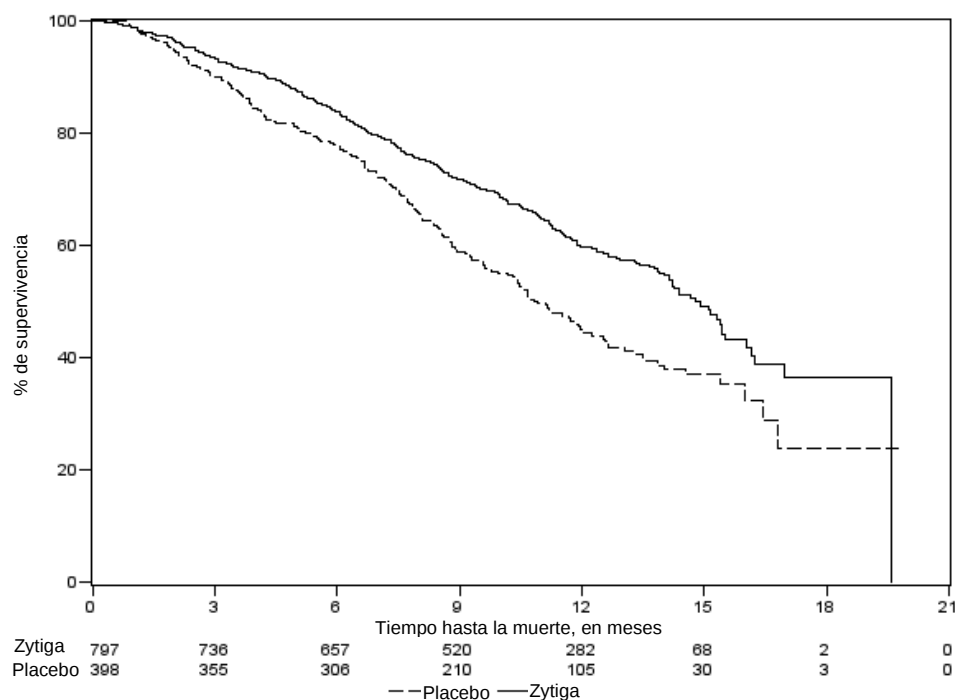
Tabla 7: Supervivencia general de pacientes tratados con ZYTIGA o placebo en combinación con prednisone en el estudio COU-AA-301 (análisis con intención de tratamiento)

prednisone en el estudio GSC A11 501 (análisis con intención de tratamiento)		
	ZYTIGA con prednisone (N=797)	Placebo con prednisone (N=398)
Análisis de supervivencia primario		
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	
Cociente de peligro (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)
Cociente de peligro (IC del 95 %) ²	0.740 (0.638, 0.859)	

¹ El valor p se deriva de una prueba de rango logarítmico estratificada por puntaje de estado de desempeño del ECOG (0 a 1 frente a 2), puntaje del dolor (ausente frente a presente), cantidad de regímenes de quimioterapia anteriores (1 frente a 2), y tipo de progresión de la enfermedad (PSA solamente frente a radiológica).

² El cociente de peligro se deriva de un modelo de peligros proporcionales estratificados. El cociente de peligro <1 favorece a ZYTIGA con prednisone.

Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia general en el estudio COU-AA-301 (análisis con intención de tratamiento)



COU-AA-302: Pacientes con CRPC metastásico que no habían recibido anteriormente quimioterapia citotóxica

En el estudio COU-AA-302 (NCT00887198), se asignaron aleatoriamente 1088 pacientes a una relación de 1:1 para recibir ZYTIGA a una dosis de 1,000 mg una vez al día (N=546) por vía oral o placebo una vez al día (N=542) por vía oral. Ambos grupos recibieron prednisone 5 mg concomitante dos veces al día. Los pacientes continuaron el tratamiento hasta la progresión radiológica o clínica (quimioterapia citotóxica, tratamiento quirúrgico o con radiación para el cáncer, dolor que requiere opioides crónicos o disminución del estado de desempeño de la ECOG a 3 o más) de la enfermedad, toxicidad inaceptable o retiro. Se excluyó a los pacientes con dolor moderado o grave, uso de opioides para el dolor producido por el cáncer o metástasis en órganos viscerales.

Los datos demográficos de los pacientes se equilibraron entre los grupos de tratamiento. La mediana de edad fue de 70 años. La distribución racial de los pacientes tratados con ZYTIGA fue la siguiente: caucásicos 95 %, negros 2.8 %, asiáticos 0.7 % y otros 1.1 %. El estado de desempeño de la ECOG fue 0 para el 76 % de los pacientes y 1 para el 24 % de los pacientes. Las covariables de eficacia principales fueron la supervivencia general y la supervivencia libre de progresión radiológica (rPFS). La evaluación del dolor inicial fue 0 a 1 (asintomático) en el 66 % de los pacientes y 2 a 3 (levemente sintomático) en el 26 % de los pacientes como se define en el Formulario del Cuestionario Breve de Evaluación del Dolor (peor dolor durante las últimas 24 horas).

Se evaluó la supervivencia libre de progresión radiológica mediante el uso de estudios por imágenes secuenciales y fue definida por identificación de gammagrafía ósea de 2 o más nuevas lesiones óseas con confirmación (criterios del grupo 2 de trabajo de cáncer de próstata) y/o por los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) modificados para progresión de lesiones de tejidos blandos. El análisis de rPFS utilizó evaluación de la progresión radiológica revisada centralmente.

El análisis final planificado para la OS, realizado después de 741 muertes (seguimiento medio de 49 meses) demostró una mejoría estadísticamente significativa de la OS en los pacientes tratados con ZYTIGA con prednisone en comparación con los tratados con placebo con prednisone (Tabla 8 y Figura 2). El sesenta y cinco por ciento de los pacientes del grupo de ZYTIGA y el 78 % de los pacientes del grupo de placebo utilizaron terapias posteriores que pueden prolongar la OS en el CRPC metastásico. ZYTIGA se utilizó como terapia posterior en el 13 % de los pacientes del grupo de ZYTIGA y en el 44 % de los pacientes del grupo de placebo.

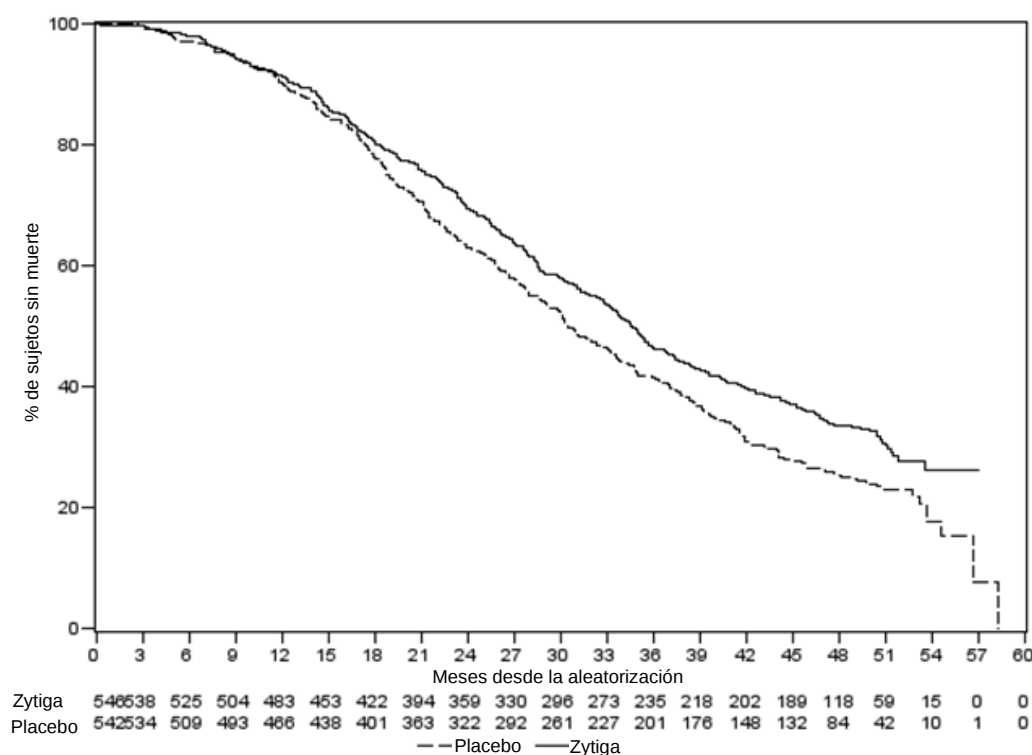
Tabla 8: Supervivencia general de pacientes tratados con ZYTIGA o placebo en combinación con prednisone en el estudio COU-AA-302 (análisis con intención de tratamiento)

	ZYTIGA con prednisone (N=546)	Placebo con prednisone (N=542)
Supervivencia general		
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	
Cociente de peligro ² (IC del 95 %)	0.81 (0.70, 0.93)	

¹ El valor p se deriva de una prueba de rango logarítmico estratificada por puntaje de estado de desempeño del ECOG (0 frente a 1).

² El cociente de peligro se deriva de un modelo de peligros proporcionales estratificados. El cociente de peligro <1 favorece a ZYTIGA con prednisone.

Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia general en el estudio COU-AA-302



En el análisis de rPFS especificado previamente, 150 (28 %) de los pacientes tratados con ZYTIGA con prednisone y 251 (46 %) de los pacientes tratados con placebo con prednisone presentaron progresión radiológica. Se observó una diferencia significativa en rPFS entre los grupos de tratamiento (Tabla 9 y Figura 3).

Tabla 9: Supervivencia libre de progresión radiológica de pacientes tratados con ZYTIGA o placebo en combinación con prednisone en el estudio COU-AA-302 (análisis con intención de tratar)

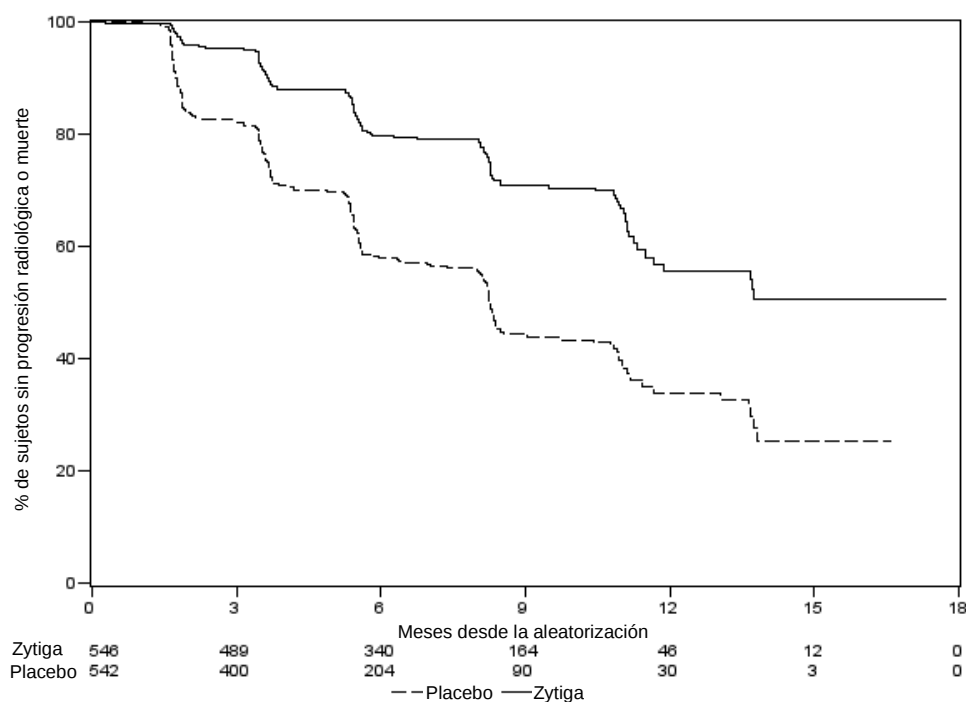
	ZYTIGA con prednisone (N=546)	Placebo con prednisone (N=542)
Supervivencia libre de progresión radiológica		
Progresión o muerte	150 (28 %)	251 (46 %)
Mediana de rPFS (meses)	NR	8.28
(IC del 95 %)	(11.66, NR)	(8.12, 8.54)
Valor p ¹	<0.0001	
Cociente de peligro ² (IC del 95 %)	0.425 (0.347, 0.522)	

NR=No alcanzado

¹ El valor p se deriva de una prueba de rango logarítmico estratificada por puntaje de estado de desempeño del ECOG (0 frente a 1).

² El cociente de peligro se deriva de un modelo de peligros proporcionales estratificados. El cociente de peligro <1 favorece a ZYTIGA con prednisone.

Figura 3: Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión radiológica en el estudio COU-AA-302 (análisis con intención de tratamiento)



Los análisis de eficacia principales están respaldados por las siguientes variables definidas prospectivamente. La mediana de tiempo hasta la iniciación de la quimioterapia citotóxica fue 25.2 meses para los pacientes en el grupo de ZYTIGA y 16.8 meses para los pacientes en el grupo de placebo (HR=0.580; IC del 95 %: [0.487, 0.691], p <0.0001).

La mediana de tiempo hasta el uso de opioides para tratar el dolor producido por el cáncer de próstata no fue alcanzada por los pacientes que recibían ZYTIGA y fue de 23.7 meses para los pacientes que recibían placebo (HR=0.686; IC del 95 %: [0.566, 0.833], p=0.0001). El resultado

del tiempo hasta el uso de opioides estuvo respaldado por un retraso en la progresión del dolor informado por el paciente que favoreció al grupo de ZYTIGA.

LATITUDE: Pacientes con CSPC metastásico de alto riesgo

En LATITUDE (NCT01715285), se aleatorizaron 1199 pacientes con CSPC metastásico de alto riesgo 1:1 para recibir ZYTIGA por vía oral a una dosis de 1,000 mg una vez al día con prednisone 5 mg una vez al día (N=597) o placebos por vía oral una vez al día (N=602). La enfermedad de alto riesgo se definió como tener al menos dos de tres factores de riesgo al inicio del estudio: una puntuación de Gleason total de ≥ 8 , presencia de ≥ 3 lesiones en la gammagrafía ósea y evidencia de metástasis viscerales mensurables. Se excluyeron los pacientes con disfunción cardíaca, suprarrenal o hepática significativa. Los pacientes continuaron el tratamiento hasta la progresión radiográfica o clínica de la enfermedad, toxicidad inaceptable, retiro o muerte. La progresión clínica se definió como la necesidad de quimioterapia citotóxica, radiación o tratamiento quirúrgico para el cáncer, dolor que requiere opioides crónicos o disminución del estado funcional ECOG a ≥ 3 .

Los datos demográficos de los pacientes se equilibraron entre los grupos de tratamiento. La mediana de edad fue de 67 años entre todos los sujetos asignados al azar. La distribución racial de los pacientes tratados con ZYTIGA fue la siguiente: caucásicos 69 %, negros 2.5 %, asiáticos 21 % y otros 8.1 %. El estado funcional ECOG fue 0 para el 55 %, 1 para el 42 %, y 2 para el 3.5 % de los pacientes. La evaluación del dolor inicial fue 0 a 1 (asintomático) en el 50 % de los pacientes y 2 a 3 (levemente sintomático) en el 23 % de los pacientes y ≥ 4 en el 28 % de los pacientes como se define en el Formulario del Cuestionario Breve de Evaluación del Dolor (peor dolor durante las últimas 24 horas).

Un resultado de eficacia importante fue la supervivencia general. El análisis intermedio previamente especificado después de 406 muertes mostró una mejora estadísticamente significativa en la OS en los pacientes que tomaban ZYTIGA con prednisone en comparación con los que tomaban placebos. El veintiuno por ciento de los pacientes del grupo de ZYTIGA y el 41 % de los pacientes del grupo de placebos recibieron terapias posteriores que pueden prolongar la OS en el CRPC metastásico. Se realizó un análisis de supervivencia actualizado cuando se observaron 618 muertes. La mediana de seguimiento fue de 52 meses. Los resultados de este análisis fueron coherentes con aquellos del análisis provisorio previamente especificado (Tabla 10 y Figura 4). En el análisis actualizado, el 29 % de los pacientes del grupo de ZYTIGA y el 45 % de los pacientes del grupo de placebos recibieron terapias posteriores que pueden prolongar la OS en el CRPC metastásico.

Tabla 10: Supervivencia general de pacientes tratados con ZYTIGA o placebos en el estudio LATITUDE (análisis con intención de tratamiento)

	ZYTIGA con prednisone (N=597)	Placebos (N=602)
Supervivencia general¹		
Muertes (%)	169 (28 %)	237 (39 %)
Mediana de supervivencia (meses) (IC del 95 %)	NE (NE, NE)	34.7 (33.1, NE)
Valor p ²	<0.0001	
Cociente de peligro (IC del 95 %) ³	0.62 (0.51, 0.76)	
Supervivencia general actualizada		
Muertes (%)	275 (46 %)	343 (57 %)
Mediana de supervivencia (meses) (IC del 95 %)	53.3 (48.2, NE)	36.5 (33.5, 40.0)
Cociente de peligro (IC del 95 %) ³	0.66 (0.56, 0.78)	

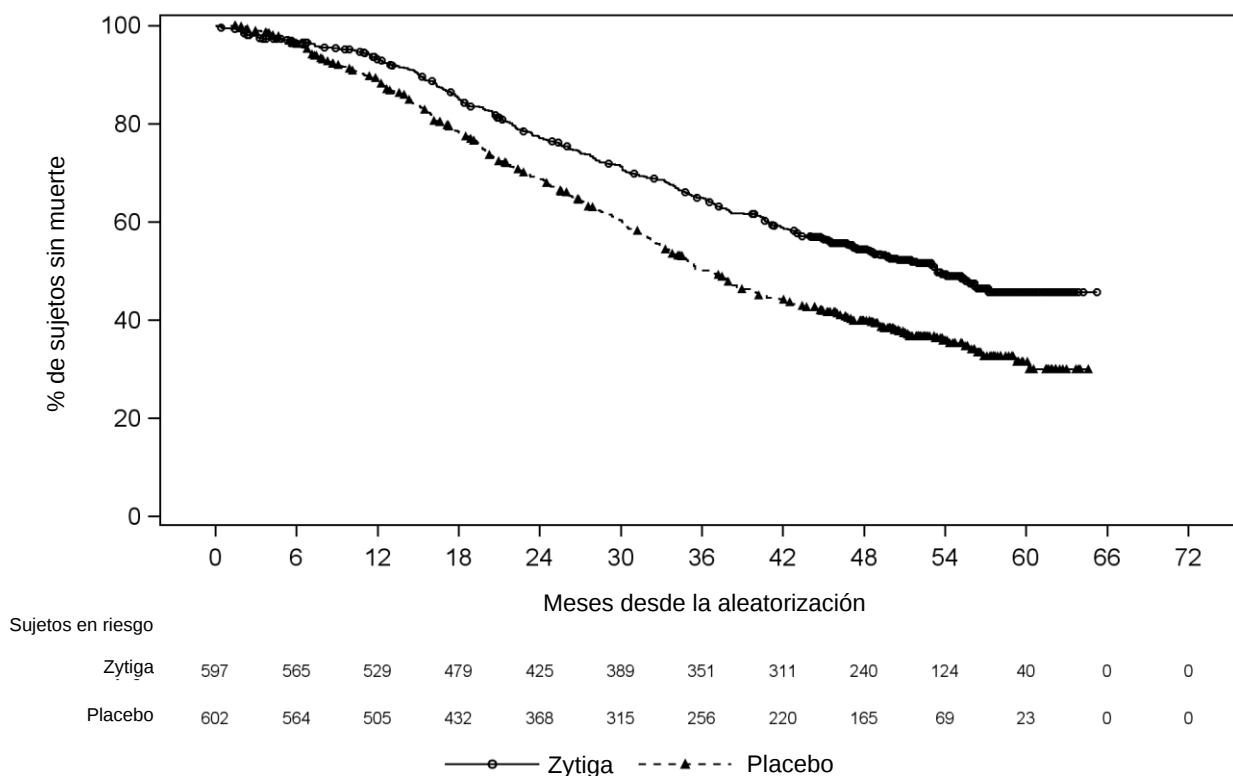
NE=No calculable

¹ Esto se basa en el análisis intermedio previamente especificado

² El valor p proviene de la prueba de rango logarítmico estratificada por la puntuación ECOG PS (0/1 o 2) y visceral (ausente o presente).

³ El cociente de peligro se deriva de un modelo de peligros proporcionales estratificados. El cociente de peligro <1 favorece a ZYTIGA con prednisone.

Figura 4: Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia global; Población por intención de tratar en el análisis actualizado LATITUDE



El resultado de eficacia principal fue respaldado por un retraso estadísticamente significativo en el tiempo hasta el inicio de la quimioterapia para los pacientes del grupo de ZYTIGA en comparación con los del grupo de placebos. La mediana de tiempo hasta el inicio de la quimioterapia no se alcanzó para los pacientes que recibieron ZYTIGA con prednisone y fue de 38.9 meses para los pacientes que recibieron placebos (HR=0.44; IC del 95 %: [0.35, 0.56], $p<0.0001$).

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Los comprimidos de ZYTIGA® (abiraterone acetate) están disponibles en las concentraciones y presentaciones que se indican a continuación:

- **Comprimidos recubiertos de ZYTIGA® de 500 mg**

Comprimidos de color púrpura, con forma ovalada, con “AA” en una cara y “500” en el otro lado.

NDC 57894-195-06, 60 comprimidos disponibles en frascos de polietileno de alta densidad

- **Comprimidos no recubiertos de ZYTIGA® de 250 mg**

Comprimidos ovalados, de color blanco a blancuzco, grabados con la leyenda “AA250” en un lado.

NDC 57894-150-12, 120 comprimidos disponibles en frascos de polietileno de alta densidad

Almacenamiento y manipulación

Almacene a una temperatura de entre 20 °C y 25 °C (68 °F y 77 °F); se permiten oscilaciones de 15 °C a 30 °C (59 °F a 86 °F) [*consulte Temperatura ambiente controlada de la USP*].

Mantenga fuera del alcance de los niños.

En función de su mecanismo de acción, ZYTIGA puede causar daño a un feto en desarrollo. Las mujeres embarazadas o que pueden quedar embarazadas no deben manipular los comprimidos no recubiertos de ZYTIGA 250 mg u otros comprimidos de ZYTIGA si están rotos, triturados o dañados sin protección; por ejemplo, guantes [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Recomiende al paciente que lea el prospecto para el paciente aprobado por la FDA (Información para el paciente)

Hipocalemia, retención de líquidos y reacciones adversas cardiovasculares

- Informe a los pacientes que ZYTIGA se asocia con hipertensión, hipocalemia y edema periférico que puede provocar una prolongación del intervalo QT y Torsades de Pointes en pacientes que desarrollan hipocalemia mientras toman ZYTIGA. Informe a los pacientes que la presión arterial, el potasio en suero y los signos y síntomas de retención de líquidos se controlarán clínicamente al menos una vez al mes. Aconseje a los

pacientes que se adhieran a los corticosteroides y que informen sobre los síntomas de hipertensión, hipocalcemia o edema a su proveedor de atención médica [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

Insuficiencia corticosuprarrenal

- Informe a los pacientes que ZYTIGA con prednisone está asociado con insuficiencia suprarrenal. Aconseje a los pacientes que informen los síntomas de insuficiencia corticosuprarrenal a su proveedor de atención médica [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*].

Hepatotoxicidad

- Informe a los pacientes que ZYTIGA está asociado con hepatotoxicidad grave. Informe a los pacientes que se monitoreará la función hepática mediante análisis de sangre. Aconseje a los pacientes que informen inmediatamente los síntomas de hepatotoxicidad a su proveedor de atención médica [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*].

Hipoglucemia

- Informe a los pacientes que se han informado casos de hipoglucemia grave cuando se administró ZYTIGA a pacientes con diabetes preexistente que estaban recibiendo medicamentos que contienen tiazolidinediones (incluida pioglitazone) o repaglinide. Aconseje a los pacientes con diabetes que controlen los niveles de glucosa durante y después del tratamiento con ZYTIGA [*consulte Advertencias y precauciones (5.6) e Interacciones farmacológicas (7.2)*].

Uso en combinación con dicloruro de radio Ra 223

- Informe a los pacientes que el dicloruro de radio Ra 223 mostró un aumento en la mortalidad y una mayor tasa de fracturas cuando se usa en combinación con ZYTIGA más prednisone/prednisolone. Informe a los pacientes para que hablen con su proveedor de atención médica sobre cualquier otro medicamento o tratamiento que estén tomando actualmente para el cáncer de próstata [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*].

Posología y forma de administración

- Informe a los pacientes que ZYTIGA se toma una vez al día con prednisone (una o dos veces al día según las instrucciones de su proveedor de atención médica) y que no deben interrumpir ni suspender ninguno de estos medicamentos sin consultar a su proveedor de atención médica.
- Informe a los pacientes que reciben agonistas de GnRH que deben mantener este tratamiento durante el curso del tratamiento con ZYTIGA.
- Indique a los pacientes que deben tomar los comprimidos de ZYTIGA como dosis única una vez al día con el **estómago vacío**. Indique a los pacientes que no deben ingerir ningún alimento 2 horas antes y 1 hora después de tomar ZYTIGA. ZYTIGA tomado con alimentos produce un aumento de la exposición y esto puede provocar reacciones adversas. Indique a los pacientes que trague los comprimidos enteros con agua y que no los trituren ni los mastiquen [*consulte Posología y forma de administración (2.3)*].

- Informe a los pacientes que, en caso de omitir una dosis de ZYTIGA o prednisone, deben tomar su dosis normal el día siguiente. Si omite más de una dosis diaria, informe a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica [*consulte Posología y forma de administración (2.3)*].

Toxicidad embriofetal

- Informe a las pacientes que ZYTIGA puede dañar al feto en desarrollo y provocar la pérdida del embarazo.
- Indique a los hombres que tengan una pareja femenina con capacidad reproductiva que usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante las 3 semanas posteriores a la última dosis de ZYTIGA [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)*].
- Indique a las mujeres embarazadas o que pueden quedar embarazadas que no deben manipular los comprimidos no recubiertos de ZYTIGA 250 mg u otros comprimidos de ZYTIGA si están rotos, triturados o dañados sin protección; por ejemplo, guantes [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.1) y Presentación/Almacenamiento y manipulación (16)*].

Infertilidad

- Informe a los pacientes varones que ZYTIGA puede afectar la fertilidad [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.3)*].

Fabricado para:

Janssen Biotech, Inc.

Horsham, PA 19044, EE. UU.

Para información de patentes: www.janssenpatents.com

© Johnson & Johnson and its affiliates 2011, 2017, 2024

Revisado: 11/2024

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE ZYTIGA® (Zye-tee-ga) (abiraterone acetate) comprimidos
¿Qué es ZYTIGA? ZYTIGA es un medicamento recetado que se usa junto con prednisone. ZYTIGA se usa para tratar a hombres con cáncer de próstata que se ha diseminado a otras partes del cuerpo. Se desconoce si ZYTIGA es seguro y efectivo en mujeres y niños.
Antes de tomar ZYTIGA, informe a su proveedor de atención médica sobre todas sus enfermedades, incluso en los siguientes casos: • Tiene problemas cardíacos. • Tiene problemas hepáticos. • Tiene diabetes. • Tiene antecedentes de problemas suprarrenales. • Tiene antecedentes de problemas de la glándula pituitaria. • Está recibiendo algún otro tratamiento para el cáncer de próstata. • Está embarazada o planea quedar embarazada. ZYTIGA puede causar daño al feto y la pérdida del embarazo (aborto espontáneo). Las mujeres embarazadas o que pueden quedar embarazadas no deben manipular los comprimidos no recubiertos de ZYTIGA u otros comprimidos de ZYTIGA si están rotos, triturados o dañados sin protección; por ejemplo, guantes. • Tiene una pareja que está embarazada o puede quedar embarazada. ○ Los hombres que tienen parejas femeninas que pueden quedar embarazadas deben usar un método anticonceptivo eficaz (anticoncepción) durante el tratamiento con ZYTIGA y durante las 3 semanas posteriores a la última dosis de ZYTIGA. • Está amamantando o tiene previsto hacerlo. Se desconoce si ZYTIGA pasa a la leche materna. Comuníquese a su proveedor de atención médica acerca de todos los medicamentos que toma o los tratamientos que recibe, incluso los medicamentos con receta y de venta libre, las vitaminas o los suplementos naturales. ZYTIGA puede interactuar con muchos otros medicamentos. No debe iniciar o suspender ningún medicamento antes de hablar con el proveedor de atención médica que le recetó ZYTIGA. Conozca los medicamentos que toma. Mantenga una lista para mostrársela a su proveedor de atención médica o a su farmacéutico cuando reciba un nuevo medicamento.
¿Cómo debo tomar ZYTIGA? • Tome ZYTIGA y prednisone exactamente como se lo indique su proveedor de atención médica. • Tome su dosis recetada de ZYTIGA una vez al día. • Su proveedor de atención médica puede cambiar su dosis si es necesario. • No cambie ni suspenda la dosis recetada de ZYTIGA o prednisone sin antes hablar con su proveedor de atención médica. • Tome los comprimidos de ZYTIGA como dosis única una vez al día con el estómago vacío. No debe ingerirse ningún alimento 2 horas antes y 1 hora después de tomar ZYTIGA. • No tome ZYTIGA con alimentos. Tomar ZYTIGA con alimentos puede causar una absorción mayor que la necesaria del medicamento en el cuerpo y esto puede provocar efectos secundarios. • Trague los comprimidos de ZYTIGA enteros. No triture ni mastique los comprimidos. • Tome los comprimidos de ZYTIGA con agua. • Si omite una dosis de ZYTIGA o prednisone, tome su dosis recetada el día siguiente. Si omite más de 1 dosis, comuníquese inmediatamente con su proveedor de atención médica. • Su proveedor de atención médica le realizará análisis de sangre para detectar efectos secundarios.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de ZYTIGA?

ZYTIGA puede causar efectos secundarios graves, entre ellos, los siguientes:

- **Durante el tratamiento con ZYTIGA, puede aparecer presión arterial alta (hipertensión), niveles bajos de potasio en sangre (hipocalcemia), retención de líquidos (edema) y frecuencia cardíaca irregular.** Esto puede poner en peligro la vida. Para disminuir la posibilidad de que esto suceda, debe tomar prednisone con ZYTIGA exactamente como le indique su proveedor de atención médica. Su proveedor de atención médica controlará su presión arterial, realizará análisis de sangre para controlar sus niveles de potasio y comprobará si hay signos y síntomas de retención de líquidos todos los meses durante el tratamiento con ZYTIGA.

Informe a su proveedor de atención médica si presenta alguno de los siguientes síntomas:

- mareos
- latidos cardíacos rápidos o irregulares
- sensación de desmayo o vértigo
- dolor de cabeza
- confusión
- debilidad muscular
- dolor en las piernas
- hinchazón en las piernas o los pies
- **Pueden presentarse problemas de las glándulas suprarrenales** si deja de tomar prednisone, contrae una infección o padece mucho estrés.
- **Problemas hepáticos graves.** Puede desarrollar cambios en los análisis de sangre de la función hepática. Su proveedor de atención médica le realizará análisis de sangre para controlar el hígado antes del tratamiento con ZYTIGA y durante el tratamiento con ZYTIGA. Puede producirse insuficiencia hepática, lo que puede causar la muerte. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si observa alguno de los siguientes cambios:
 - coloración amarilla de la piel o los ojos
 - oscurecimiento de la orina
 - náuseas o vómitos graves
- **Mayor riesgo de fractura ósea y muerte** cuando se usa ZYTIGA y prednisone o prednisolone se usan en combinación con un tipo de radiación llamada dicloruro de radio Ra 223. Informe a su proveedor de atención médica sobre cualquier otro tratamiento que esté realizando para el cáncer de próstata.
- **Nivel muy bajo de azúcar en sangre (hipoglucemia).** Las personas que tienen diabetes y toman ciertos medicamentos antidiabéticos pueden tener niveles muy bajos de azúcar en sangre con ZYTIGA. Usted o su proveedor de atención médica deben controlar sus niveles de azúcar en sangre con regularidad durante el tratamiento con ZYTIGA y después de suspender el tratamiento. Es posible que su proveedor de atención médica también deba cambiar la dosis de sus medicamentos antidiabéticos. Los signos y síntomas de hipoglucemia pueden incluir:
 - dolor de cabeza
 - somnolencia
 - debilidad
 - mareos
 - confusión
 - irritabilidad
 - hambre
 - taquicardia
 - sudoración
 - sentirse nervioso

Algunos de los efectos secundarios más comunes de ZYTIGA son:

- sentirse muy cansado
- dolor en las articulaciones
- presión arterial alta
- náuseas
- hinchazón en las piernas o los pies
- niveles bajos de potasio en sangre
- sofocos
- diarrea
- vómitos
- nariz, senos nasales o garganta infectados (resfriado)
- tos
- dolor de cabeza
- niveles bajos de glóbulos rojos (anemia)
- colesterol y triglicéridos altos
- nivel alto de azúcar en la sangre
- ciertos otros análisis de sangre anormales

ZYTIGA puede causar problemas de fertilidad en los hombres, lo que puede afectar la capacidad de engendrar hijos. Hable con su proveedor de atención médica si le preocupa la fertilidad.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de ZYTIGA. Llame a su proveedor de atención médica para consultar sobre los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios llamando a la FDA al 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo almacenar ZYTIGA?

- Almacene ZYTIGA a temperatura ambiente entre 20 °C y 25 °C (68 °F a 77 °F).

Mantenga ZYTIGA y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre el uso seguro y efectivo de ZYTIGA.

En ocasiones, los medicamentos se recetan para propósitos diferentes de los que figuran en la lista del folleto de Información para el paciente. No use ZYTIGA para una afección para la cual no fue recetado. No entregue ZYTIGA a otras personas, incluso si tienen los mismos síntomas que usted. Este medicamento puede hacerles daño.

Puede solicitarle a su proveedor de atención médica o farmacéutico información sobre ZYTIGA redactada especialmente para profesionales de atención médica.

¿Cuáles son los componentes de ZYTIGA?

Componente activo: abiraterone acetate

Componentes inactivos:

Comprimidos recubiertos de 500 mg: dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, hipromelosa, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, celulosa microcristalina silicificada y lauril sulfato sódico. El revestimiento contiene óxido de hierro negro, óxido de hierro rojo, polietilenglicol, alcohol polivinílico, talco y dióxido de titanio.

Comprimidos no recubiertos de 250 mg: dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa de sodio, monohidrato de lactosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, povidona y lauril sulfato sódico.

Fabricado para: Janssen Biotech, Inc., Horsham, PA 19044, EE. UU.

Para obtener más información comuníquese con Janssen Biotech, Inc. llamando al 1-800-526-7736 o en www.Zytiga.com.

Para información de patentes: www.janssenpatents.com

© Johnson & Johnson and its affiliates 2011, 2017, 2024

La Información para el paciente fue aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) de los Estados Unidos.

Revisado: 11/2024

cp-239598v5