

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZYTIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZYTIGA 500 mg
Acetato de Abiraterona
Comprimidos recubiertos

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

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

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección “FORMA FARMACÉUTICA, COMPOSICION Y ENVASE”.

INDICACIONES Y USO CLÍNICO

ZYTIGA está indicado con prednisona o prednisolona para el tratamiento del cáncer metastásico de próstata avanzado (cáncer de próstata resistente a la castración) en pacientes que han recibido quimioterapia previa con docetaxel.

Está indicado con prednisona o prednisolona para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en hombres adultos que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de deprivación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aun clínicamente indicada.

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

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

Pacientes pediátricos:

ZYTIGA no se ha estudiado en niños **ni adolescentes.**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZYTIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg

CONTRAINDICACIONES

- Pacientes hipersensibles al principio activo o a cualquier excipiente en la formulación o componente del envase. Para un listado completo, ver la sección de **FORMA FARMACÉUTICA, COMPOSICIÓN Y ENVASE**.
- Las mujeres que están embarazadas o pueden potencialmente estar embarazadas.
- **Insuficiencia hepática grave (Clase C de Child-Pugh)**

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Advertencias y Precauciones Serias

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

General

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

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

Toxicología reproductiva

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZYTIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg

Carcinogénesis y mutagénesis

Acetato de abiraterona no fue carcinogénico en un estudio de 6 meses en ratones transgénicos (Tg.rasH2). En un estudio de carcinogenicidad de 24 meses en ratas, acetato de abiraterona aumentó la incidencia de neoplasias de célula intersticial en los testículos. Este hallazgo se considera relacionado con la acción farmacológica de abiraterona. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo. Acetato de abiraterona no fue carcinogénico en ratas hembra.

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

Cardiovascular

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

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

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

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

Retirada de corticosteroides y respuesta a situaciones de estrés

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZYTIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg

Hepático

Insuficiencia hepática

ZYTIGA no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa preexistente (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**, **Poblaciones especiales**, y **Monitoreo y pruebas de laboratorio**, y **ACCIÓN Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA**).

Hepatotoxicidad

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

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

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

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

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

Densidad ósea

En los hombres con cáncer de próstata metastásico avanzado (cáncer de próstata resistente a castración) la densidad ósea puede estar reducida. El uso de ZYTIGA en combinación con un glucocorticoide puede aumentar este efecto

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZYTIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg

Intolerancia a los excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento también contiene más de 1 mmol (o 27,2 mg) de sodio por dosis de cuatro comprimidos, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Uso con la quimioterapia

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

Efectos en el músculo esquelético

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

Poblaciones especiales

Mujeres embarazadas y/o en edad fértil: ZYTIGA está contraindicado en mujeres embarazadas o que potencialmente pueden estar embarazadas (ver **CONTRAINDICACIONES**).

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

Anticoncepción en hombres y mujeres

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZYTIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg

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

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

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

Pacientes con insuficiencia hepática: Los pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa pre-existente no deben recibir ZYTIGA. ZYTIGA no ha sido estudiado en pacientes con mCRPC con insuficiencia hepática moderada o severa (Clase B o C de Child-Pugh) en la basal. Para los pacientes que desarrollan hepatotoxicidad durante el tratamiento, se puede requerir la suspensión del tratamiento o ajuste de la dosis (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN Y ACCIÓN Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA, Condiciones y poblaciones especiales**).

Pacientes con insuficiencia renal: No es necesario un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal (ver **DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN**).

Monitoreo y pruebas de laboratorio

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

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen de las reacciones adversas al fármaco

En los datos combinados de los estudios pivotaes de Fase 3, las reacciones adversas más comunes observadas con ZYTIGA son edema periférico, hipocalemia, infección del tracto urinario, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, dispepsia, hematuria, hipertensión y fracturas. Las reacciones adversas de ZYTIGA más comunes que condujeron a la intervención clínica

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZYTIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg

fueron la elevación de la AST y la elevación de las ALT. Las reacciones adversas al fármaco más comunes que resultaron en la discontinuación del fármaco fueron el aumento de la alanina aminotransferasa y el aumento de la aspartato aminotransferasa (cada una en <1% de pacientes que tomaban ZYTIGA). ZYTIGA puede causar hipertensión, hipocalcemia y retención de líquidos como una consecuencia farmacodinámica de su mecanismo de acción. Generalmente, estos efectos debido al exceso de mineralocorticoides se trataron médicamente con éxito. El uso concomitante de un corticosteroide reduce la incidencia y severidad de estas reacciones adversas al fármaco (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Reacciones adversas al fármaco en ensayos clínicos

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

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

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

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

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZYTIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg

pacientes tratados con ZYTIGA, se observaron hipocalcemia de Grado 3 y 4 e hipertensión de Grados 3 y 4 en 2% y 4% de los pacientes, respectivamente.

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

Clasificación por órganos y sistemas / MedDRA Término preferido (TP)	ZYTIGA 1 g diario con prednisona N=542			Placebo con prednisona N=540		
	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Trastornos cardiacos						
Insuficiencia cardiaca ^a	10 (1,9%)	4 (0,8%)	1 (0,2%)	1 (0,2%)	0	0
Angina de pecho ^b	14 (2,6%)	2 (0,4%)	0	6(1,1%)	2 (0,4%)	0
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración						
Edema periférico	134 (24,7%)	2(0,4%)	0	108 (20,0%)	5 (0,9%)	0
Fatiga	212 (39,1%)	12 (2,2%)	0	185 (34,3%)	9 (1,7%)	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	117 (21,6%)	5 (0,9%)	0	96(17,8%)	5 (0,9%)	0
Dispepsia	60 (11,1%)	0	0	27 (5,0%)	1 (0,2%)	0
Constipación	125 (23,1%)	2 (0,2%)	0	103 (19,1%)	3 (0,6%)	0
Vómitos	69 (12,7%)	4 (0,7%)	0	58(10,7%)	0	0
Infecciones e infestaciones						
Infección del tracto respiratorio superior	69 (12,7%)	0	0	43 (8,0%)	0	0
Nasofaringitis	58 (10,7%)	0	0	44 (8,1%)	0	0
Lesión, envenenamiento y complicaciones del procedimiento						
Contusión	72 (13,3%)	0	0	49 (9,1%)	0	0
Caída	32 (5,9%)	0	0	18 (3,3%)	0	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo						
Dolor o molestia articular ^c	172(31,7%)	11 (2,0%)	0	144 (26,7%)	11 (2,0%)	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición						
Hipocalcemia	91 (16,8%)	12 (2,2%)	1 (0,2%)	68(12,6%)	10 (1,9%)	0
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo						
Erupción	44 (8,1%)	0	0	20 (3,7%)	0	0
Lesión de la piel	19 (3,5%)	0	0	5(0,9%)	0	0
Trastornos psiquiátricos						
Insomnio	73 (13,5%)	1 (0,2%)	0	61(11,3%)	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos						

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZYTIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg

y mediastínicos						
Tos	94 (17,3%)	0	0	73 (13,5%)	19 (0,2%)	0
Disnea	64 (11,8%)	11 (2,0%)	2 (0,4%)	52 (9,6%)	4 (0,7%)	1 (0,2%)
Trastornos renales y urinarios						
Hematuria	56 (10,3%)	7 (1,3%)	0	30 (5,6%)	3 (0,6%)	0
Trastornos vasculares						
Sofocos	121 (22,3%)	1 (0,2%)	0	98 (18,1%)	0	0
Hipertensión	117 (21,6%)	21 (3,9%)	0	71 (13,1%)	16 (3,0%)	0
Hematoma	19 (3,5%)	0	0	6 (1,1%)	0	0

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

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

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

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

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

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

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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZYTIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg**

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZYTIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg

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

Clasificación por órganos y sistemas / MedDRA Término preferido (TP)	ZYTIGA 1 g diario con prednisona N=791			Placebo con prednisona N=394		
	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Trastornos cardiacos						
Arritmia ^a	56 (7,0%)	7 (0,9%)	2 (0,2%)	15 (4,0%)	2 (0,5%)	1 (0,3%)
Insuficiencia cardiaca ^b	16 (2,0%)	12 (1,5%)	1 (0,1%)	4 (1,0%)	0	1 (0,3%)
Angina de pecho ^c	10 (1,3%)	2 (0,3%)	0	2 (0,5%)	0	0
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración						
Edema periférico	197 (24,9%)	11 (1,4%)	1 (0,1%)	68 (17,3%)	3 (0,8%)	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	139 (17,6%)	5 (0,6%)	0	53 (13,5%)	5 (1,3%)	0
Dispepsia	48 (6,1%)	0	0	13 (3,3%)	0	0
Lesión, envenenamiento y complicaciones del procedimiento						
Fracturas ^d	47 (5,9%)	8 (1,0%)	3 (0,4%)	9 (2,3%)	0	0
Infecciones e infestaciones						
Infección del tracto urinario	91 (11,5%)	17 (2,1%)	0	28 (7,1%)	2 (0,5%)	0
Infección del tracto respiratorio superior	43 (5,4%)	0	0	10 (2,5%)	0	0
Trastornos musculoesquelético y del tejido conectivo						
Dolor o molestia articular ^e	243 (30,7%)	37 (4,7%)	0	95 (24,1%)	17 (4,3%)	0
Miopatía ^f	287 (36,3%)	43 (5,4%)	2 (0,2%)	122 (30,9%)	14 (4,6%)	1 (0,3%)
Trastornos del metabolismo y la nutrición						
Hipocalemia	135 (17,1%)	27 (3,4%)	3 (0,4%)	33 (8,4%)	3 (0,8%)	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos	84 (10,6%)	0	0	30 (7,6%)	0	0
Trastornos renal y urinario						
Frecuencia urinaria	57 (7,2%)	2 (0,3%)	0	20 (5,1%)	1 (0,3%)	0
Nocturia	49 (6,2%)	0	0	16 (4,1%)	0	0
Trastornos vasculares						
Sofocos	150 (19,0%)	2 (0,3%)	0	66 (16,8%)	1 (0,3%)	0
Hipertensión	67 (8,5%)	10 (1,3%)	0	27 (6,9%)	1 (0,3%)	0

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZYTIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg

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

^bLa insuficiencia cardíaca también incluyó insuficiencia cardíaca congestiva, fracción de eyección disminuida y disfunción ventricular izquierda.

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

^dLas fracturas incluyeron todas las fracturas con excepción de fractura patológica

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

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

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

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

Hepatotoxicidad: Se ha reportado hepatotoxicidad asociada al fármaco con transaminasas en suero elevadas (ALT y AST) y bilirrubina total elevada en pacientes tratados con ZYTIGA. Se reportaron elevaciones en la prueba de función hepática (incrementos de ALT o AST de >5X ULN o incrementos de la bilirrubina >1,5X ULN) en aproximadamente el 8% de los pacientes con mCRPC asintomáticos o levemente sintomáticos que recibieron ZYTIGA y en aproximadamente el 2% de los pacientes con tratamiento previo con docetaxel que recibieron ZYTIGA, típicamente durante los primeros 3 meses después de iniciar el tratamiento. En el estudio clínico de Fase 3 en pacientes con mCRPC con tratamiento previo con docetaxel, los pacientes cuyas ALT o AST basales estuvieron elevadas tuvieron mayor probabilidad de experimentar elevaciones en la prueba de función hepática que aquéllos que comienzan con valores normales. Cuando se observaron elevaciones de ALT o AST >5X ULN o elevaciones en la bilirrubina >3X ULN, ZYTIGA se suspendió o discontinuó. En dos casos, se produjeron marcados incrementos en las pruebas de función hepática (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). Estos dos pacientes con función hepática basal normal experimentaron elevaciones de ALT o AST de 15 a 40X ULN y elevaciones de bilirrubina de 2 a 6X ULN. Tras la interrupción de ZYTIGA, ambos pacientes alcanzaron valores normales en sus pruebas de función hepática. Un paciente volvió a ser tratado con ZYTIGA. No se observó recurrencia de las elevaciones en este paciente. En el estudio clínico de Fase 3 de pacientes con mCRPC asintomáticos o levemente

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZYTIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg

sintomáticos, se observaron elevaciones de ALT o AST de Grado 3 o 4 en 35 (6,5%) pacientes tratados con ZYTIGA. Las elevaciones de aminotransferasas se resolvieron en todos los pacientes excepto en 3 pacientes (2 con nueva metástasis múltiple de hígado y 1 con elevación de AST aproximadamente 3 semanas después de la última dosis de ZYTIGA). Se reportaron discontinuaciones del tratamiento debido a incrementos de ALT o AST en el 1,7% y 1,3% de los pacientes tratados con ZYTIGA y en el 0,2% y 0% de los pacientes tratados con placebo, respectivamente, no se reportaron muertes debido a eventos de hepatotoxicidad.

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

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

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

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

Infecciones e infestaciones: Infección del tracto respiratorio inferior

Trastornos del metabolismo y la nutrición: Hipertrigliceridemia

Trastornos endócrinos: Insuficiencia suprarrenal

Hallazgos de química clínica y hematológicos anormales

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

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

Parámetros químicos	ZYTIGA 1 g al día con Prednisona N=542		Placebo con Prednisona N=540	
	Todos los grados %	Grado 3/4 %	Todos los grados %	Grado 3/4 %
ALT incrementada	41	6	28	1
AST incrementada	36	3	27	1
Bilirrubina incrementada	11	<1	4	<1
Hipocalemia	14	2	8	1
Hipofosfatemia	26	5	14	2

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZYTIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg

Hipertrigliceridemia	22	0	17	0
Hipernatremia	30	<1	24	<1
Hipercalcemia	10	0	4	0
Linfopenia	36	7	30	0

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

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

Reacciones adversas al fármaco post-comercialización

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

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: alveolitis alérgica

Trastornos musculoesquelético y del tejido conectivo: rabdomiólisis, miopatía

Trastornos hepato biliares: hepatitis fulminante, insuficiencia hepática aguda con muertes (ver el recuadro de **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES Serias y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Hepático**).

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Resumen

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZYTIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg

Interacciones Fármaco-Fármaco

Potencial de otros ingredientes medicinales de afectar ZYTIGA

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

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

Potencial de ZYTIGA para afectar otros fármacos

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

CYP2D6: En el mismo estudio para determinar los efectos del acetato de abiraterona (más prednisona) en una dosis única del dextrometorfano, un sustrato CYP2D6, la exposición sistémica (AUC) de dextrometorfano aumentó en aproximadamente 200%. El AUC_{24} para dextrometorfano, el metabolito activo de dextrometorfano aumentó en aproximadamente 33%.

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZYTIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg

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

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

Interacciones Fármaco - Alimento

La administración de ZYTIGA con alimentos aumenta significativamente la absorción del acetato de abiraterona. La eficacia y seguridad de ZYTIGA administrada con alimentos no han sido establecidas. **ZYTIGA no debe tomarse con alimentos sólidos o líquidos (ver DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN y ACCIÓN Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA, Farmacocinética).**

Interacciones Fármaco - Medicamentos a base de plantas medicinales

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

Interacciones Fármaco - Estilo de vida

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

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Dosis recomendada y ajuste de la dosis

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

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

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

Se debe medir la transaminasa y la bilirrubina sérica antes de iniciar el tratamiento con ZYTIGA cada dos semanas durante los primeros tres meses del tratamiento y posteriormente de forma mensual.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZYTIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg

Se debe monitorear mensualmente la presión arterial, el potasio sérico y la retención de líquidos (ver sección **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Cardiovascular, Hipertensión, hipocalemia y retención de líquidos debido al exceso de mineralocorticoides**).

Dosis omitida

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

Ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática

No se debe utilizar ZYTIGA en pacientes con insuficiencia hepática pre-existente moderada o severa (ver sección **ACCIÓN Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA**).

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

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

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

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZYTIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg

Ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de la dosis para los pacientes con insuficiencia renal. **Sin embargo, no existe experiencia clínica en pacientes con cáncer de próstata e insuficiencia renal grave, por lo que se recomienda precaución en estos pacientes.**

SOBREDOSIS

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

No existe un antídoto específico. En el caso de una sobredosis, se debe detener la administración de ZYTIGA y se deben tomar medidas generales de soporte, incluyendo el monitoreo de las arritmias. También, se debe evaluar la función hepática.

Cuando se sospecha una sobredosis del fármaco, acudir al servicio de emergencia del hospital más cercano.

ACCIÓN Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Código ATC: L02BX03

Grupo farmacoterapéutico: Otras hormonas antagonistas y agentes relacionados

Mecanismo de acción

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZYTIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg

de la testosterona; por lo tanto, no es necesario monitorear el efecto de ZYTIGA en los niveles séricos de la testosterona.

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

Farmacodinamia

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

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

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

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

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia quedó demostrada en un ensayo clínico fase III multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo, realizado en pacientes con cáncer de próstata avanzado metastásico (cáncer de próstata resistente a la castración) que habían recibido quimioterapia previa que contenía un taxano. Los pacientes incluidos habían recibido previamente docetaxel. Los pacientes no requirieron haber demostrado progresión en la enfermedad durante el tratamiento con docetaxel, pues la retirada podría haberse

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZYTIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg

debido a la toxicidad a esta quimioterapia. Los pacientes estaban recibiendo un agonista de la LHRH o se habían sometido previamente a una orquiectomía (N=1.195). En el grupo de tratamiento activo se administró ZYTIGA a dosis de 1.000 mg al día en combinación con prednisona o prednisolona a dosis bajas, 5 mg dos veces al día (N=797). Los pacientes del grupo control recibieron placebo y prednisona o prednisolona en dosis bajas, 5 mg dos veces al día (N=398).

Los cambios en los hallazgos radiológicos o en la concentración sérica de PSA de forma independiente, no siempre predicen un beneficio clínico . Por lo tanto, en este ensayo se recomendó que los pacientes siguieran tomando los tratamientos del estudio hasta la progresión del PSA (aumento confirmado del 25 % con respecto al valor basal/mínimo del paciente) conjuntamente con progresión radiológica y progresión sintomática o clínica según definición del protocolo. En este ensayo se excluyó a los pacientes que ya habían recibido tratamiento previo con ketoconazol para el cáncer de próstata. La variable principal de eficacia fue la supervivencia global.

La mediana de edad de los pacientes seleccionados fue de 69 años (intervalo de 39-95). El número de pacientes tratados con ZYTIGA por distribución de raza fue 737 caucásicos (93,2 %), 28 de raza negra (3,5 %), 11 asiáticos (1,4 %) y 14 de otras razas (1,8 %). El 11 % de los pacientes seleccionados obtuvieron una valoración del estado funcional del ECOG de 2; el 70 % presentaron signos radiológicos de progresión de la enfermedad con o sin progresión del PSA; el 70 % habían recibido una quimioterapia citotóxica previa y 30 % habían recibido dos. El 11 % de los pacientes tratados con ZYTIGA presentaban metástasis hepáticas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZYTIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg

En un análisis previo realizado después de observar 552 fallecimientos, el 42 % (333 de 797) de los pacientes tratados con ZYTIGA, en comparación con el 55 % (219 de 398) de los pacientes tratados con placebo, habían fallecido. En los pacientes tratados con ZYTIGA se observó una mejora estadísticamente significativa de la mediana de la supervivencia global (ver Tabla).

Tabla: Supervivencia global de los pacientes tratados con ZYTIGA o placebo en combinación con prednisona o prednisolona más agonistas de la LHRH u orquiectomía previa

	ZYTIGA (N=797)	Placebo (N=398)
Análisis Principal de la Supervivencia		
Muertes (%)	333 (42%)	219 (55%)
Mediana de la supervivencia (meses) (IC del 95%)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
valor p ^a	< 0,0001	
Hazard ratio (IC del 95%) ^b	0,646 (0,543; 0,768)	
Análisis Actualizado de la Supervivencia		
Muertes (%)	501 (63%)	274 (69%)
Mediana de la supervivencia (meses) (IC del 95%)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
Hazard ratio (IC del 95%) ^b	0,740 (0,638; 0,859)	

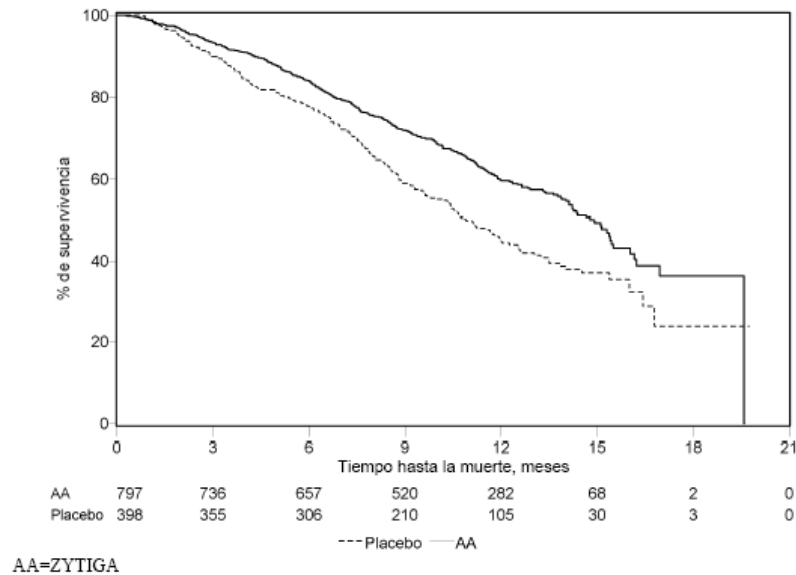
^aEl valor-p se deriva de una prueba de rangos logarítmicos estratificada según el índice del estado funcional ECOG (0-1 vs 2), la valoración del dolor (ausente vs presente), el número de esquemas previos de quimioterapia (1 vs 2) y el tipo de progresión de la enfermedad (PSA solo vs radiológica).

^bEl hazard ratio se deriva de un modelo proporcional estratificado de riesgos. Hazard ratio <1 favorece a ZYTIGA.

En todos los puntos temporales evaluados después de los primeros meses de tratamiento, una mayor proporción de los pacientes tratados con ZYTIGA seguían vivos, en comparación con los pacientes que recibieron placebo (ver Figura).

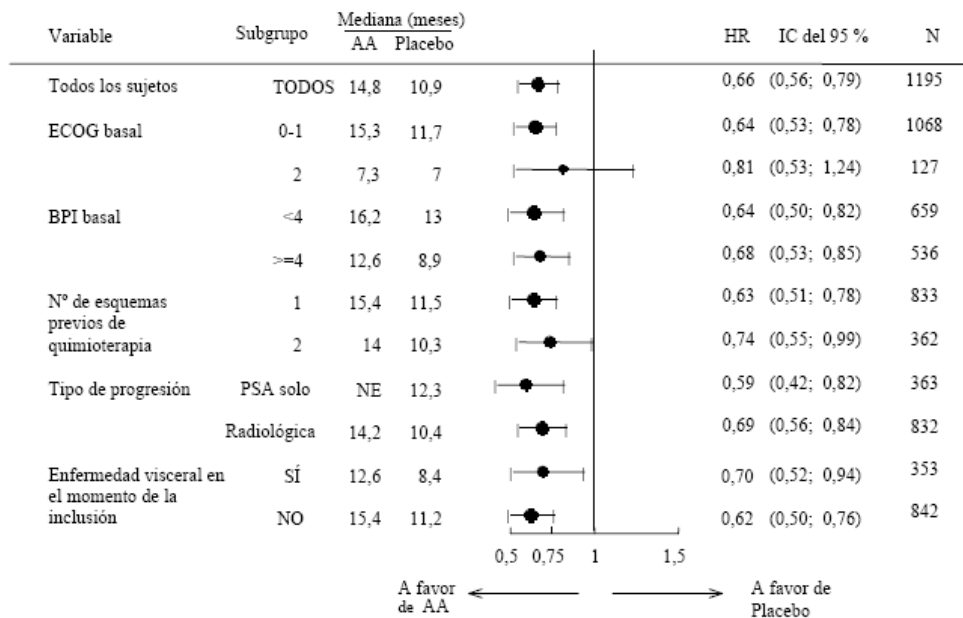
Figura: Curvas de supervivencia de Kaplan Meier de los pacientes tratados con ZYTIGA o placebo en combinación con prednisona o prednisolona más agonistas de la LHRH u orquiectomía previa

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZYTIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg**



Los análisis de supervivencia por subgrupos revelaron un efecto beneficioso constante en la supervivencia con el tratamiento con ZYTIGA (ver Figura).

Figura: Supervivencia global por subgrupos: hazard ratio e intervalo de confianza del 95%



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZYTIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg

AA = ZYTIGA; BPI = Cuestionario de dolor abreviado; IC = Intervalo de Confianza; ECOG = Valoración del estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group; HR= hazard ratio; NE = no evaluable

Además de la mejoría observada en la supervivencia global, todos los criterios de valoración secundarios del estudio favorecieron a ZYTIGA y fueron estadísticamente significativos después de realizar los ajustes necesarios para los distintos análisis tal y como se describe a continuación:

Los pacientes tratados con ZYTIGA obtuvieron una tasa de respuesta del PSA total significativamente mayor (definida como una reducción $\geq 50\%$ con respecto al valor basal), en comparación con los que recibieron placebo, **38 % frente al 10 %, $p < 0,0001$.**

La mediana del tiempo hasta la progresión del PSA fue de 10,2 meses en los pacientes tratados con ZYTIGA y de 6,6 meses en los pacientes tratados con placebo (HR = 0,580; IC del 95 %: [0,462; 0,728], $p < 0,0001$).

La mediana de la supervivencia libre de progresión radiológica fue de 5,6 meses en los pacientes tratados con ZYTIGA y de 3,6 meses en los pacientes que recibieron placebo (HR= 0,673; IC del 95 %: [0,585; 0,776], $p < 0,0001$).

Dolor

La proporción de pacientes con alivio del dolor fue significativamente mayor en el grupo de ZYTIGA que en el grupo de placebo (44 % frente al 27 %, $p=0,0002$). La respuesta de alivio del dolor se definió como una reducción de al menos un 30 % con respecto al valor basal de la puntuación BPI-SF de la intensidad del peor dolor sentido en las últimas 24 horas, sin

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZYTIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg

un aumento de la puntuación del uso de analgésicos observado en dos evaluaciones consecutivas separadas por un intervalo de 4 semanas. En el análisis del alivio del dolor se incluyó únicamente a pacientes con una puntuación del dolor basal ≥ 4 y con al menos otra puntuación del dolor posterior a la basal (N=512).

Un menor porcentaje de pacientes tratados con ZYTIGA presentaron progresión del dolor en comparación con los pacientes tratados con placebo al cabo de 6 meses (22 % frente al 28 %), 12 meses (30 % frente al 38 %) y 18 meses (35 % frente al 46 %). La progresión del dolor se definió como un aumento con respecto al valor basal ≥ 30 % en la puntuación BPI-SF de la intensidad del peor dolor sentido en las últimas 24 horas sin una disminución de la puntuación de uso de analgésicos observado en dos visitas consecutivas, o un aumento ≥ 30 % en la puntuación del uso de analgésicos observado en dos visitas consecutivas. El tiempo hasta la progresión del dolor en el percentil 25 fue de 7,4 meses en el grupo de ZYTIGA y de 4,7 meses en el grupo placebo.

Acontecimientos óseos

Un menor porcentaje de pacientes del grupo de ZYTIGA presentaron acontecimientos relacionados con el esqueleto en comparación con el grupo placebo a los 6 meses (18 % frente al 28 %), 12 meses (30 % frente al 40 %) y 18 meses (35 % frente al 40 %). El tiempo transcurrido hasta el primer acontecimiento óseo en el percentil 25 fue el doble en el grupo de ZYTIGA que en el grupo control, con 9,9 meses frente a 4,9 meses. Un acontecimiento óseo se definió como una fractura patológica, compresión medular, radioterapia paliativa ósea o cirugía ósea.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZYTIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg

Población pediátrica

La Agencia Europea del Medicamento ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con ZYTIGA en los diferentes grupos de la población pediátrica en el cáncer de próstata avanzado.

Farmacocinética

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

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

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

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

La exposición sistémica de abiraterona se incrementa cuando se administra acetato de abiraterona con los alimentos. La C_{max} y el AUC de abiraterona fue aproximadamente 7 veces y 5 veces mayor, respectivamente, cuando se administró acetato de abiraterona con un alimento de bajo contenido graso (7% grasa, 300 calorías) y aproximadamente 17 y 10 veces mayor, respectivamente, cuando se administró acetato de abiraterona con un alimento de alto contenido graso (57% grasa, 825 calorías).

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZYTIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg

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

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

Excreción: La media de la vida media de abiraterona en el plasma es aproximadamente 15 horas en base a los datos de los participantes sanos y aproximadamente 12 horas en base a los datos de los pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración. Después de la administración oral de acetato de ¹⁴C-abiraterona, aproximadamente el 88% de la dosis radioactiva se recupera en las heces y aproximadamente el 5% en la orina. Los principales compuestos presentes en las heces son acetato de abiraterona inalterado y abiraterona (aproximadamente 55% y 22% de la dosis administrada, respectivamente).

Condiciones y poblaciones especiales

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

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

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

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

de Child Pugh). No se debe utilizar ZYTIGA en pacientes con insuficiencia hepática pre-existente

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZYTIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg

moderada o severa. La seguridad de ZYTIGA no se ha estudiado en pacientes con mCRPC con insuficiencia hepática moderada o severa (Clase B o C del Child-Pugh) en el periodo basal.

En los pacientes que desarrollaron hepatotoxicidad durante el tratamiento con ZYTIGA, puede ser necesario suspender del tratamiento y ajustar la dosis (Ver sección **DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN** y **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

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

La administración de ZYTIGA a pacientes con insuficiencia renal incluyendo insuficiencia renal severa no requiere ajuste de la dosis (ver sección **DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN**).

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

Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios de toxicidad para el desarrollo o la reproducción con acetato de abiraterona; sin embargo, en todos los estudios de toxicidad realizados en animales, las concentraciones circulantes de testosterona disminuyeron significativamente. Como resultado, se observó una reducción del peso de los órganos y cambios morfológicos y/o histopatológicos en los órganos reproductores, las glándulas suprarrenales, la hipófisis y las glándulas mamarias. Todos los cambios fueron completa o parcialmente reversibles. Los cambios en los órganos reproductores y los órganos sensibles a los andrógenos son compatibles con la farmacología de abiraterona. Todos los cambios hormonales relacionados con el tratamiento fueron reversibles o remitieron tras un período de recuperación de 4 semanas. ZYTIGA está contraindicado en el embarazo (ver sección 4.3).

Además de los cambios en los órganos reproductores observados en todos los estudios toxicológicos realizados en animales, los datos de los estudios

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZYTIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg**

no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad. No se han realizado estudios de carcinogenicidad.

ALMACENAMIENTO Y ESTABILIDAD

~~Almacenar a 15-30°C.~~

Almacenar a no más de 30°C

INSTRUCCIONES DE MANIPULACIÓN ESPECIALES

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

FORMA FARMACÉUTICA, COMPOSICIÓN Y ENVASE

ZYTIGA 500 mg, comprimidos recubiertos, son comprimidos de color púrpura, ovalados marcados con "AA" en una cara y "500" en la otra.

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

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

Fecha de última revisión: Basado en Canadá Aug/16.