

# FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## ZYTIGA COMPRIMIDOS 250 mg

REF: RF344560/12

REG. ISP Nº F-19630/12

### FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ZYTIGA 250 mg comprimidos

#### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 250 mg de acetato de abiraterona.

Excipientes : Cada comprimido contiene 189 mg de lactosa y 6,8 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

#### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

#### 4. DATOS CLÍNICOS

##### 4.1 Indicaciones terapéuticas

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 un ~~taxano~~ docetaxel.

##### 4.2 Posología y forma de administración

###### Posología

La dosis recomendada es de 1.000 mg (cuatro comprimidos de 250 mg) en una sola dosis diaria que no se debe tomar con alimentos (ver la información que aparece en el apartado Forma de administración). La toma de los comprimidos con alimentos aumenta la exposición sistémica a abiraterona (ver secciones 4.5 y 5.2).

ZYTIGA se debe tomar en combinación con prednisona o prednisolona a dosis bajas. La dosis recomendada de prednisona o prednisolona es de 10 mg al día.

Se debe medir las concentraciones séricas de transaminasas antes de iniciar el tratamiento, cada dos semanas durante los tres primeros meses de tratamiento y posteriormente una vez al mes. Una vez al mes se debe monitorizar la presión arterial, el potasio sérico y la retención de líquidos (ver sección 4.4).

Si se olvida una dosis diaria de ZYTIGA, prednisona o prednisolona, se debe reanudar el tratamiento al día siguiente con las dosis diarias habituales.

###### Hepatotoxicidad

En pacientes que desarrollan hepatotoxicidad durante el tratamiento (elevación de la alanina aminotransferasa [ALT] más de 5 veces por encima del límite superior de la normalidad [LSN]), se debe suspender el tratamiento inmediatamente (ver sección 4.4).

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE	
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS	
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS	
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS	
24 OCT 2012	
Nº Ref.:	RF344560/12
Nº Registro:	F-19630/12
Firma Profesional:	

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

## **FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

### **ZYTIGA COMPRIMIDOS 250 mg**

**REF: RF344560/12**

**REG. ISP N° F-19630/12**

Una vez que las pruebas de la función hepática vuelvan a los valores basales del paciente, el tratamiento podrá reanudarse con una dosis reducida de 500 mg (dos comprimidos) una vez al día. En los pacientes que reanuden el tratamiento, se debe monitorizar las transaminasas séricas como mínimo una vez cada dos semanas durante tres meses y, posteriormente, una vez al mes. Si la hepatotoxicidad reaparece con la dosis reducida de 500 mg al día, se debe interrumpir el tratamiento.

Si los pacientes desarrollan hepatotoxicidad grave (ALT 20 veces por encima del límite superior de la normalidad) en cualquier momento durante el tratamiento, se debe suspender el mismo y no se debe reanudar en estos pacientes.

#### **Insuficiencia hepática**

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve preexistente, Clase A de Child-Pugh.

La insuficiencia hepática moderada (Clase B de Child-Pugh), ha mostrado que aumenta la exposición sistémica a abiraterona aproximadamente cuatro veces después de una dosis única oral de 1.000 mg de acetato de abiraterona (ver sección 5.2). No hay datos clínicos de seguridad ni eficacia de dosis múltiples de acetato de abiraterona administrados a pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh Clase B o C). No se pueden predecir ajustes de dosis y se debe evitar ZYTIGA en estos pacientes.

#### **Insuficiencia renal**

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2). 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 (ver sección 4.4).

#### **Población pediátrica**

No existe una indicación específica para este medicamento en la población pediátrica, puesto que el cáncer de próstata no está presente en niños ni adolescentes.

#### **Forma de administración**

ZYTIGA se debe tomar por lo menos dos horas después de las comidas y no ingerir ningún alimento hasta por lo menos una hora después. Los comprimidos se deben tragar enteros con agua.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (ver sección 6.1).

Mujeres embarazadas o que puedan estarlo (ver sección 4.6)

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Hipertensión, hipopotasemia y retención de líquidos por exceso de mineralocorticoides

## **FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

### **ZYTIGA COMPRIMIDOS 250 mg**

**REF: RF344560/12**

**REG. ISP N° F-19630/12**

El ensayo fase III realizado con ZYTIGA excluyó a pacientes con hipertensión no controlada, cardiopatía clínicamente significativa evidenciada por infarto de miocardio, o episodios trombóticos arteriales en los últimos 6 meses, angina grave o inestable, cardiopatía de clase III o IV de la New York Heart Association o fracción de eyección cardíaca < 50%. ZYTIGA se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular. No se ha establecido la seguridad en pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda < 50 % o insuficiencia cardíaca de clase III o IV de la NYHA. Antes del tratamiento se debe controlar la hipertensión y corregir la hipopotasemia.

ZYTIGA puede causar hipertensión, hipopotasemia y retención de líquidos (ver sección 4.8) como consecuencia del aumento de las concentraciones de mineralocorticoides resultantes de la inhibición del CYP17 (ver sección 5.1). La administración simultánea de un corticosteroide suprime el efecto de la hormona adrenocorticotropina (ACTH), reduciendo con ello la incidencia y la intensidad de estas reacciones adversas. Este medicamento se debe administrar con precaución a pacientes con enfermedades subyacentes que puedan verse agravadas por elevaciones de la presión arterial, hipopotasemia (p. ej., pacientes que estén tomando glucósidos cardíacos), o retención de líquidos (p.ej., pacientes con insuficiencia cardíaca), angina de pecho grave o inestable, infarto de miocardio reciente o arritmia ventricular y pacientes con insuficiencia renal grave. Se debe monitorizar la presión arterial, la potasemia y la retención de líquidos antes del tratamiento y, posteriormente, por lo menos una vez al mes.

#### **Hepatotoxicidad**

En ensayos clínicos controlados se observaron importantes elevaciones de las enzimas hepáticas que obligaron a suspender el tratamiento o a modificar la dosis (ver sección 4.8). Se debe medir las concentraciones de transaminasas séricas antes de iniciar el tratamiento, cada dos semanas durante los tres primeros meses de tratamiento y posteriormente una vez al mes. Si aparecen síntomas o signos clínicos indicativos de hepatotoxicidad, se debe medir inmediatamente las transaminasas séricas, especialmente la ALT sérica. Si en cualquier momento la ALT aumenta más de 5 veces por encima del límite superior de la normalidad, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento y monitorizar muy estrechamente la función hepática. Una vez que las pruebas de la función hepática vuelvan al valor basal del paciente, se podrá reanudar el tratamiento a dosis reducidas (ver sección 4.2).

Si los pacientes desarrollan hepatotoxicidad grave (ALT 20 veces por encima del límite superior de la normalidad) en cualquier momento durante el tratamiento, se debe suspender el mismo y no se debe reanudar en estos pacientes.

Los pacientes con hepatitis vírica activa o sintomática fueron excluidos de los ensayos clínicos; en consecuencia, no existen datos que respalden el uso de ZYTIGA en esta población.

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

## **FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

### **ZYTIGA COMPRIMIDOS 250 mg**

**REF: RF344560/12**

**REG. ISP N° F-19630/12**

#### **Retirada de corticosteroides y respuesta a situaciones de estrés**

Se recomienda precaución y monitorizar la insuficiencia adrenocortical si los pacientes dejan de tomar prednisona o prednisolona. Si se mantiene el tratamiento con ZYTIGA después de retirar los corticosteroides, se debe controlar en los pacientes la aparición de síntomas por exceso de mineralocorticoides (ver más arriba).

En pacientes tratados con prednisona o prednisolona que se vean sometidos a más estrés de lo habitual, puede estar indicado un aumento de la dosis de corticosteroides antes, durante y después de la situación estresante.

#### **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.

#### **Uso previo con ketoconazol**

En pacientes previamente tratados con ketoconazol para cáncer de próstata se pueden esperar menores tasas de respuesta.

#### **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.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

La administración con alimentos aumenta significativamente la absorción del acetato de abiraterona. No se ha establecido la eficacia y la seguridad de ZYTIGA cuando se administra con alimentos. ZYTIGA no se debe tomar con alimentos (ver secciones 4.2 y 5.2).

En un estudio realizado para evaluar los efectos del acetato de abiraterona (administrado conjuntamente con prednisona) en una sola dosis de dextrometorfano, un sustrato del CYP2D6, la exposición sistémica (AUC) de dextrometorfano aumentó en aproximadamente 2,9 veces. El AUC<sub>24</sub> del dextrometorfano, el metabolito activo de dextrometorfano, aumentó aproximadamente un 33 %.

Se recomienda precaución cuando se administre ZYTIGA conjuntamente con medicamentos activados o metabolizados por el CYP2D6, en especial medicamentos con un índice terapéutico estrecho. Se debe considerar la reducción de la dosis de medicamentos con un índice terapéutico estrecho que sean metabolizados por el CYP2D6.

## **FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

### **ZYTIGA COMPRIMIDOS 250 mg**

**REF: RF344560/12**

**REG. ISP N° F-19630/12**

Algunos ejemplos de medicamentos metabolizados por el CYP2D6 son metoprolol, propranolol, desipramina, venlafaxina, haloperidol, risperidona, propafenona, flecanida, codeína, oxicodona y tramadol (estos tres últimos medicamentos requieren el CYP2D6 para formar sus metabolitos analgésicos activos).

Según los datos obtenidos in vitro Zytiga, es un inhibidor de la enzima metabolizadora hepática CYP2C8.

En los ejemplos de medicamentos metabolizados por CYP2C8, se incluyen paclitaxel y repaglinida. No hay datos clínicos sobre el uso de Zytiga con fármacos que son sustratos del CYP2C8.

Según los datos obtenidos in vitro, ZYTIGA es un sustrato del CYP3A4. Los efectos de inhibidores potentes del CYP3A4 (p.ej., ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, nefazodona, saquinavir, telitromicina, ritonavir, indinavir, nelfinavir, voriconazol) o inductores potentes del CYP3A4 (p.ej., fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital) en la farmacocinética de abiraterona no se han evaluado in vivo. Se recomienda evitar o usar con precaución inhibidores e inductores potentes del CYP3A4 durante el tratamiento.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### **Mujeres en edad fértil**

No hay datos relativos al uso de ZYTIGA en mujeres embarazadas, por lo que no se debe utilizar este medicamento en mujeres en edad fértil. Se espera que el uso materno de un inhibidor del CYP17 produzca cambios en las concentraciones de hormonas que podrían afectar al desarrollo del feto (ver sección 5.3).

##### **Anticoncepción en hombres y mujeres**

Se desconoce si la abiraterona o sus metabolitos están presentes en el semen. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, debe utilizar un preservativo. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer en edad fértil, debe utilizar preservativo conjuntamente con otro método anticonceptivo eficaz.

##### **Embarazo**

ZYTIGA no se debe utilizar en mujeres. Acetato de abiraterona está contraindicado en mujeres embarazadas o que puedan estarlo (ver sección 4.3 y 5.3).

##### **Lactancia**

ZYTIGA no está indicado en mujeres. Se desconoce si el acetato de abiraterona o sus metabolitos se excretan en la leche materna.

##### **Fertilidad**

No se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción con acetato de abiraterona. No se dispone de datos de fertilidad.

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

## **FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

### **ZYTIGA COMPRIMIDOS 250 mg**

**REF: RF344560/12**

**REG. ISP N° F-19630/12**

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de ZYTIGA sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

#### **4.8 Reacciones adversas**

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes observadas son edema periférico, hipopotasemia, hipertensión e infección urinaria.

ZYTIGA puede causar hipertensión, hipopotasemia y retención de líquidos como consecuencia farmacodinámica de su mecanismo de acción. En un ensayo fase III, las reacciones adversas esperadas a los mineralocorticoides se observaron con más frecuencia en los pacientes tratados con ZYTIGA que en los que recibieron placebo: hipopotasemia 17 % frente al 8 %; hipertensión 9 % frente al 7 % y retención de líquidos (edema periférico) 25 % frente al 17 %, respectivamente

En los pacientes tratados con ZYTIGA, se observó hipopotasemia Grado 3 y 4 de CTCAE (versión 3.0) e hipertensión arterial Grado 3 y 4 de CTCAE (versión 3.0) en el 4 % y el 1 % de los pacientes, respectivamente. Las reacciones a los mineralocorticoides generalmente se controlaron bien con tratamiento médico. El uso simultáneo de un corticosteroide reduce la incidencia y la intensidad de estas reacciones adversas (ver sección 4.4).

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

En los estudios de pacientes cáncer de próstata avanzado metastásico que estaban tomando un agonista de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), o que se habían sometido a una orquitectomía, se administró ZYTIGA a una dosis de 1.000 mg diarios en combinación con prednisona o prednisolona a dosis bajas (10 mg al día). Los pacientes habían mostrado intolerancia o falta de respuesta hasta dos regímenes de quimioterapia previos, uno de los cuales contenía un taxano.

Las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos se enumeran a continuación en orden de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $> 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

# FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## ZYTIGA COMPRIMIDOS 250 mg

REF: RF344560/12

REG. ISP N° F-19630/12

Infecciones e infestaciones	muy frecuentes: infección urinaria
Trastornos endocrinos	poco frecuentes: insuficiencia adrenal
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	muy frecuentes: hipopotasemia frecuentes: hipertrigliceridemia
Trastornos cardíacos	frecuentes: insuficiencia cardíaca*, angina de pecho, arritmia, fibrilación auricular, taquicardia
Trastornos vasculares	muy frecuentes: hipertensión
Trastornos hepatobiliares	frecuentes: elevación de la alanina aminotransferasa
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	muy frecuentes: edema periférico

\* La insuficiencia cardíaca incluye insuficiencia cardíaca congestiva, disfunción ventricular izquierda y disminución de la fracción de eyección.

En pacientes tratados con ZYTIGA se observaron las siguientes reacciones adversas Grado 3 de CTCAE (versión 3.0): 3 % hipopotasemia; 2 % infecciones urinarias; edema periférico, elevación de la alanina aminotransferasa, hipertensión, insuficiencia cardíaca y fibrilación ventricular, un 1 % en cada caso. En < 1 % de los pacientes se observó hipertrigliceridemia Grado 3 de CTCAE (versión 3.0) y angina de pecho. En < 1 % de los pacientes se observó edema periférico Grado 4 de CTCAE (versión 3.0), hipopotasemia, infección urinaria e insuficiencia cardíaca.

### Descripción de algunas reacciones adversas

#### Reacciones cardiovasculares

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

#### Hepatotoxicidad

Se ha notificado hepatotoxicidad con elevación de ALT, aspartato transaminasa (AST) y bilirrubina total en pacientes tratados con ZYTIGA. En todos los ensayos clínicos se notificaron elevaciones en las pruebas de función hepática (un incremento de ALT o AST > 5 x LSN o incremento de bilirrubina > 1,5 x LSN) en aproximadamente el 2 % de los pacientes que recibieron ZYTIGA, generalmente en los 3 meses siguientes al inicio del tratamiento. En el ensayo clínico fase III, los pacientes con valores basales ya elevados de

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ZYTIGA COMPRIMIDOS 250 mg**

**REF: RF344560/12**

**REG. ISP N° F-19630/12**

ALT o AST tuvieron más probabilidades de presentar elevaciones en las pruebas de función hepática que los que empezaron el estudio con valores normales. Cuando los valores de ALT o AST se elevaron  $> 5$  x LSN, o la bilirrubina se elevó  $> 3$  x LSN, se interrumpió o se suspendió el tratamiento con ZYTIGA. En dos casos se produjeron importantes incrementos en las pruebas de función hepática (ver sección 4.4). Estos dos pacientes con función hepática basal normal presentaron elevaciones de la ALT o la AST de 15 a 40 x LSN y elevaciones de la bilirrubina de 2 a 6 x LSN. Tras la retirada de ZYTIGA, se normalizaron los resultados de las pruebas de la función hepática de ambos pacientes y en un paciente se pudo reanudar el tratamiento sin que reaparecieran las elevaciones.

En los ensayos clínicos, el riesgo de hepatotoxicidad disminuyó al excluir a los pacientes con hepatitis activa o sintomática o con valores basales de ALT y AST  $\geq 2,5$  x LSN en ausencia de metástasis hepáticas y  $> 5$  x LSN en presencia de metástasis hepáticas. Los resultados anormales en las pruebas de función hepática obtenidos en pacientes que participaron en ensayos clínicos recibieron una respuesta contundente, consistente en la interrupción del tratamiento y su reanudación únicamente cuando las pruebas de la función hepática se normalizaban y retornaban a los valores basales del paciente (ver sección 4.2). El tratamiento no se reanudó en pacientes con elevaciones de la ALT o la AST  $> 20$  x LSN. No se ha establecido la seguridad de la reanudación del tratamiento en dichos pacientes. Se desconoce el mecanismo de hepatotoxicidad.

#### **4.9 Sobredosis**

No se ha notificado ningún caso de sobredosis en los ensayos clínicos.

No existe ningún antídoto específico. En caso de sobredosis, se debe interrumpir la administración y adoptar medidas de apoyo general, incluyendo la monitorización de arritmias, hipopotasemia y signos y síntomas debidos a la retención de líquidos. Se debe evaluar también la función hepática.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Tratamiento endocrino, antagonistas de hormonas y agentes relacionados, código ATC: L02BX03

#### **Mecanismo de acción**

El acetato de abiraterona (ZYTIGA) se convierte in vivo a abiraterona, un inhibidor de la biosíntesis de los andrógenos. En concreto, abiraterona es un inhibidor selectivo de la enzima 17 $\alpha$ -hidroxilasa/C17,20-liasa (CYP17). La expresión de esta enzima es necesaria para la biosíntesis de andrógenos en los tejidos testiculares, suprarenales y tejidos prostáticos tumorales. El CYP17 cataliza la conversión de pregnenolona y progesterona a los precursores de la testosterona, DHEA y androstenediona, respectivamente, por 17 $\alpha$ -



## **FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

### **ZYTIGA COMPRIMIDOS 250 mg**

**REF: RF344560/12**

**REG. ISP N° F-19630/12**

hidroxilación y rotura del enlace C17,20. La inhibición del CYP17 produce también un aumento de la producción de mineralocorticoides por las glándulas suprarrenales (ver sección 4.4).

El carcinoma de próstata sensible a los andrógenos responde al tratamiento que reduce los niveles de andrógenos. Los tratamientos de privación de andrógenos, como el tratamiento con agonistas de la LHRH o la orquiectomía, disminuyen la producción de andrógenos en los testículos, pero no afectan a la producción de andrógenos en las glándulas suprarrenales o en el tumor. El tratamiento con ZYTIGA

reduce la testosterona sérica hasta niveles indetectables (utilizando análisis comerciales) cuando se administra conjuntamente con agonistas de la LHRH (u orquiectomía).

#### **Efectos farmacodinámicos**

ZYTIGA reduce la concentración sérica de testosterona y otros andrógenos hasta niveles inferiores a los logrados con solo agonistas de la LHRH o con orquiectomía. Esto es consecuencia de la inhibición selectiva de la enzima CYP17 necesaria para la biosíntesis de andrógenos. El antígeno prostático específico (PSA) actúa como un biomarcador en pacientes con cáncer de próstata. En un estudio clínico fase III con pacientes en los que había fracasado la quimioterapia previa con taxanos, el 38 % de los pacientes tratados con ZYTIGA, frente al 10 % de los que recibieron placebo, registraron una reducción de al menos el 50 % respecto a los valores basales del PSA.

#### **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 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

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ZYTIGA COMPRIMIDOS 250 mg**

**REF: RF344560/12**

**REG. ISP N° F-19630/12**

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.

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 2).

Tabla 2: Supervivencia global de los pacientes tratados con ZYTIGA o placebo en combinación con prednisona o prednisolona más agonistas de la LHRH u orquiectomía previa

	<b>ZYTIGA (N=797)</b>	<b>Placebo (N=398)</b>
<b>Análisis Principal de la Supervivencia</b>		
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 <sup>a</sup>	< 0.0001	
Hazard ratio (IC del 95%) <sup>b</sup>	0,646 (0,543; 0,768)	
<b>Análisis Actualizado de la Supervivencia</b>		
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%) <sup>b</sup>	0,740 (0,638; 0,859)	

<sup>a</sup>El 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).

<sup>b</sup>El 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 1).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

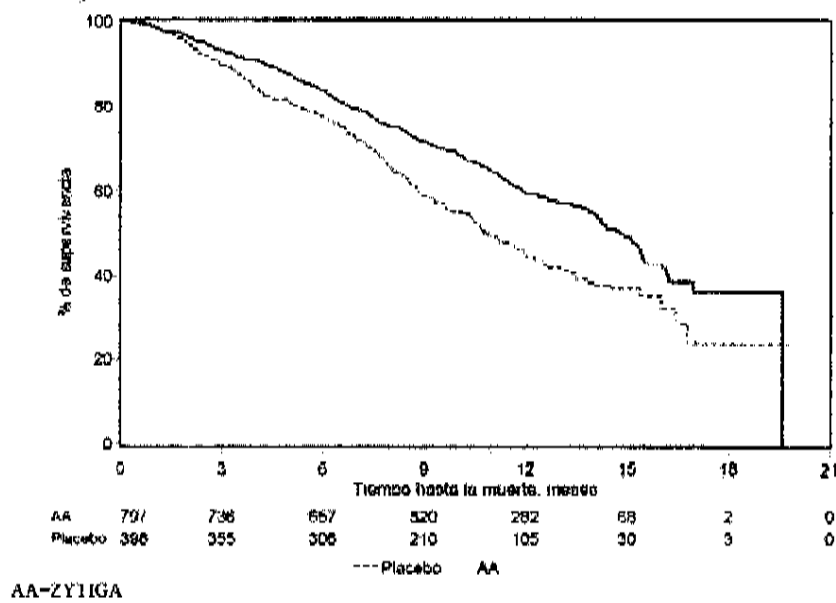
# FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## ZYTIGA COMPRIMIDOS 250 mg

REF: RF344560/12

REG. ISP N° F-19630/12

Figura 1: 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



Los análisis de supervivencia por subgrupos revelaron un efecto beneficioso constante en la supervivencia con el tratamiento con ZYTIGA (ver Figura 2).

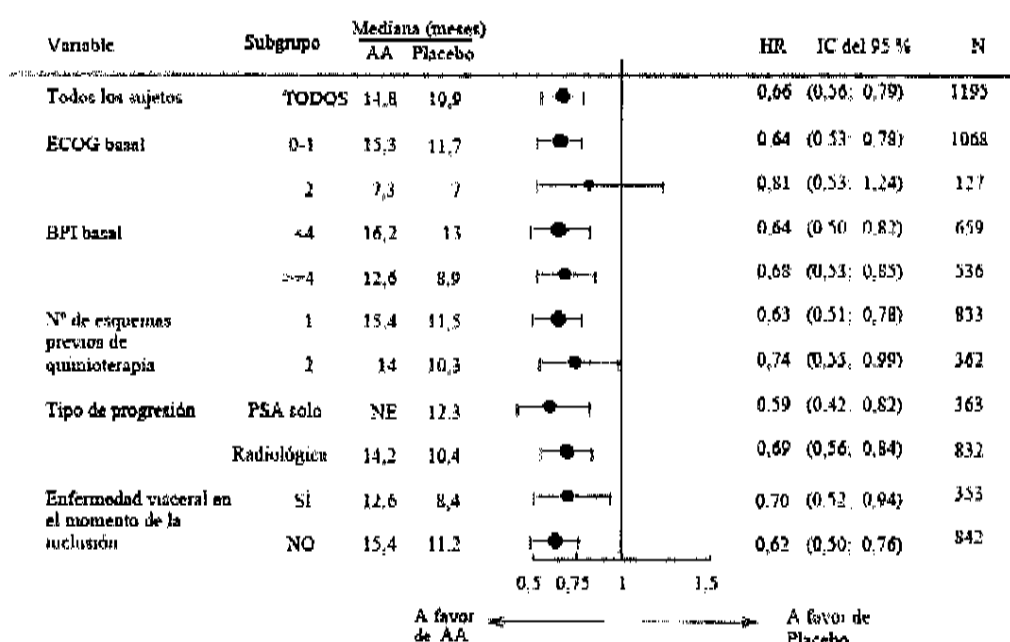
Figura 2: Supervivencia global por subgrupos: hazard ratio e intervalo de confianza del 95%

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ZYTIGA COMPRIMIDOS 250 mg**

**REF: RF344560/12**

**REG. ISP N° F-19630/12**



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],  $p < 0,0001$ ).

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

## **FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

### **ZYTIGA COMPRIMIDOS 250 mg**

**REF: RF344560/12**

**REG. ISP N° F-19630/12**

#### **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 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  $\geq 4$  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  $\geq 30$  % 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  $\geq 30$  % 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.

#### **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 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

### **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

Tras la administración de acetato de abiraterona, se ha estudiado la farmacocinética de abiraterona y del acetato de abiraterona en sujetos sanos, pacientes con cáncer de próstata avanzado metastásico y sujetos sin cáncer con insuficiencia hepática o renal. El acetato de abiraterona se convierte rápidamente in vivo a abiraterona, un inhibidor de la biosíntesis de andrógenos (ver sección 5.1).

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

## **FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

### **ZYTIGA COMPRIMIDOS 250 mg**

**REF: RF344560/12**

**REG. ISP N° F-19630/12**

#### **Absorción**

Tras la administración oral de acetato de abiraterona en ayunas, se tarda aproximadamente 2 horas en alcanzar la concentración plasmática máxima de abiraterona.

La administración de acetato de abiraterona con alimentos, en comparación con la administración en ayunas, aumenta hasta en 10 veces (AUC) y hasta en 17 veces (C<sub>max</sub>) la exposición sistémica media de abiraterona, dependiendo del contenido graso de la comida. Si se considera la variación normal en el contenido y la composición de las comidas, la administración de ZYTIGA con las comidas puede dar lugar a exposiciones muy variables. Por lo tanto, ZYTIGA no se debe tomar con alimentos. Se debe tomar al menos dos horas después de las comidas y no se debe ingerir ningún alimento por lo menos hasta una hora después de su administración. Los comprimidos se deben tragar enteros con agua (ver sección 4.2).

#### **Distribución**

La unión a proteínas plasmáticas de <sup>14</sup>C-abiraterona en el plasma humano es del 99,8 %. El volumen aparente de distribución es de aproximadamente 5.630 l, lo que indica que la abiraterona se distribuye ampliamente a los tejidos periféricos.

#### **Biotransformación**

Tras la administración oral de acetato de <sup>14</sup>C-abiraterona en cápsulas, el acetato de abiraterona se hidroliza a abiraterona, que experimenta un metabolismo que incluye sulfatación, hidroxilación y oxidación principalmente en el hígado. La mayor parte de la radiactividad circulante (aproximadamente el 92 %) se encuentra en forma de metabolitos de abiraterona. De los 15 metabolitos detectables, dos metabolitos principales, el sulfato de abiraterona y el N-óxido de sulfato de abiraterona, representan cada uno de ellos aproximadamente el 43 % de la radiactividad total.

#### **Eliminación**

La semivida media de la abiraterona en el plasma es de aproximadamente 15 horas, según los datos obtenidos en sujetos sanos. Tras la administración oral de 1.000 mg de acetato de <sup>14</sup>C-abiraterona, aproximadamente el 88 % de la dosis radiactiva se recupera en las heces y el 5 % aproximadamente en la orina. Los principales compuestos presentes en las heces son acetato de abiraterona inalterado y abiraterona (aproximadamente el 55 % y el 22 % de la dosis administrada, respectivamente).

#### **Pacientes con insuficiencia hepática**

La farmacocinética del acetato de abiraterona se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática preexistente leve o moderada (Clases A y B de Child-Pugh, respectivamente) y en sujetos control sanos. La exposición sistémica a la abiraterona después de una dosis oral única de 1.000 mg aumentó en aproximadamente un 11 % y un 260 % en pacientes con insuficiencia hepática preexistente leve y moderada, respectivamente. La semivida media

## **FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

### **ZYTIGA COMPRIMIDOS 250 mg**

**REF: RF344560/12**

**REG. ISP N° F-19630/12**

de la abiraterona se prolonga a aproximadamente 18 horas en pacientes con insuficiencia hepática leve y a aproximadamente 19 horas en pacientes con insuficiencia hepática moderada. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática preexistente leve. ZYTIGA no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática preexistente moderada o grave (ver sección 4.2).

En los pacientes que desarrollan hepatotoxicidad durante el tratamiento, es posible que haya que interrumpir el mismo y ajustar la dosis (ver secciones 4.2 y 4.4).

#### **Pacientes con insuficiencia renal**

Se comparó la farmacocinética del acetato de abiraterona en pacientes con enfermedad renal crónica terminal en tratamiento estable con hemodiálisis con sujetos control pareados que tenían una función renal normal. La exposición sistémica a la abiraterona después de una dosis oral única de 1.000 mg no aumentó en sujetos con enfermedad renal crónica en diálisis. La administración en pacientes con insuficiencia renal, incluso grave, no precisa una reducción de la dosis (ver sección 4.2). Sin embargo, no hay experiencia clínica en pacientes con cáncer de próstata e insuficiencia renal grave. Se recomienda precaución en estos pacientes.

#### **5.3 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 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.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**



## **FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

### **ZYTIGA COMPRIMIDOS 250 mg**

**REF: RF344560/12**

**REG. ISP N° F-19630/12**

~~Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Povidona (K29/K32), Lauril sulfato de sodio, Estearato de magnesio, Sílice coloidal anhidra, Según fórmula aprobada en resolución de registro~~

#### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

#### **6.3 Período de eficacia**

Según lo indicado en ~~el~~ envase

#### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar por debajo de 30°C.

#### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Según lo aprobado por la autoridad sanitaria

#### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Debido a su mecanismo de acción, ZYTIGA puede perjudicar el desarrollo fetal; por consiguiente, las mujeres embarazadas o que pudieran estarlo no deben manipular ZYTIGA sin protección, p.ej., guantes.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Janssen-Cilag Chile

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**