

CLAVES DEL información de prescripción

Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar ZYTIGA con seguridad y eficacia.

Ver ficha técnica completa de ZYTIGA. ZYTIGA® (acetato de abiraterona) comprimidos, para uso oral

Aprobación inicial en los Estados Unidos: 2011

CAMBIOS mayor reciente

Advertencias y precauciones (5.1)	06/2019
Advertencias y precauciones (5.4)	06/2019
Advertencias y precauciones (5.5)	06/2019

INDICACIONES Y USO

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

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

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Metastásico resistente a la castración cáncer de próstata:

- ZYTIGA 1.000 mg por vía oral una vez al día con prednisona 5 mg por vía oral dos veces diario. cáncer de próstata (2.1) metastásico castración sensible:
- ZYTIGA 1.000 mg por vía oral una vez al día con prednisona 5 mg por vía oral una vez diario. (2.2)

Los pacientes que reciben ZYTIGA también debe recibir un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) al mismo tiempo o debería haber tenido orquiectomía bilateral. ZYTIGA debe tomarse con el estómago vacío con agua al menos 1 hora antes o 2 horas después de una comida. No triture ni mastique las pastillas. (2.3) Modificación de la Dosis:

- Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada línea de base (Child-Pugh Clase B), reducir la dosis de partida ZYTIGA a 250 mg una vez al día. (2.4)
- Para los pacientes que desarrollan hepatotoxicidad durante el tratamiento, mantenga ZYTIGA hasta la recuperación. La repetición del tratamiento puede iniciarse a una dosis reducida. ZYTIGA debe interrumpirse si los pacientes desarrollan hepatotoxicidad grave. (2.4)

Formas farmacéuticas y concentraciones

- Comprimido recubierto con película 500 mg (3)
- Sin recubrimiento de la tableta 250 mg (3)

Contraindicaciones

Ninguna

ZYTIGA® (acetato de abiraterona) Tablets

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- exceso de mineralocorticoides: Seguir de cerca los pacientes con enfermedades cardiovasculares. Control de la hipertensión y la hipopotasemia correcta antes del tratamiento. Monitor de la presión arterial, el potasio sérico y los síntomas de la retención de líquidos por lo menos mensualmente. (5,1)
- la corteza suprarrenal Insuficiencia: monitor los síntomas y signos de insuficiencia suprarrenal. Aumento de la dosis de corticosteroides puede ser indicado antes, durante y después de situaciones de estrés. (5,2)
- Hepatotoxicidad: puede ser grave y fatal. Monitor de la función hepática y modificar, interrumpir, o interrumpir ZYTIGA dosificación como se recomienda. (5,3)
- El aumento de las fracturas y la mortalidad en combinación con el radio Ra 223 dicloruro: El uso de ZYTIGA más prednisona / prednisolona en combinación con el radio Ra 223 dicloruro no es recomendable. (5,4)
- La toxicidad embriofetal: ZYTIGA puede causar daño fetal. Aconsejar a los hombres con parejas femeninas de la capacidad de reproducción a utilizar métodos anticonceptivos eficaces. (5.5, 8.1, 8.3)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 10\%$) son fatiga, artralgia, hipertensión, náuseas, edema, hipocaliemia, sofocos, diarrea, vómitos, infección respiratoria superior, tos, y dolor de cabeza. (6.1) Las anomalías de laboratorio más comunes ($> 20\%$) son anemia, fosfatasa alcalina elevada, hipertrigliceridemia, linfopenia, hipercolesterolemia, hiperglucemia y la hipopotasemia. (6,1)

Para notificar las reacciones adversas sospechaba, en contacto con Janssen Biotech, Inc. al 1-800-526-7736 (1-800-JANSSEN) o FDA al 1-800-FDA-1088 o www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES CON LA DROGAS

- Los inductores de CYP3A4: Evitar fuertes inductores de CYP3A4 concomitantes durante el tratamiento ZYTIGA. Si se debe administrarse conjuntamente un fuerte inductor de CYP3A4, aumentar la frecuencia de dosificación ZYTIGA. (2.5, 7.1)
- CYP2D6 Sustratos: Evitar el co-administración de ZYTIGA con sustratos de CYP2D6 que tienen un índice terapéutico estrecho. Si un tratamiento alternativo no se puede utilizar, tener precaución y considerar una reducción de la dosis del sustrato de CYP2D6 concomitante. (7,2)

Uso en poblaciones específicas

- No utilice ZYTIGA en pacientes con insuficiencia hepática severa línea de base (Child-Pugh Clase C). (8,6)

Ver 17 para obtener INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN AL PACIENTE y la etiqueta para el paciente aprobada por la FDA.

Revisado: 06/2019

Información completa: * 1

INDICACIONES Y USO 2 DOSIS Y

ADMINISTRACIÓN

- Dosis recomendada para el CRPC metastático
- Dosis recomendada para metastásico CSPC de alto riesgo
- Instrucciones para la administración importantes
- Dosis Normas de modificación de Insuficiencia hepática y hepatotoxicidad
- Normas de modificación de dosis para inductores de CYP3A4 fuertes

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES 4

Contraindicaciones

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Hipopotasemia, retención de líquidos, y las reacciones adversas cardiovasculares debido al exceso de mineralocorticoides
- insuficiencia suprarrenal
- La hepatotoxicidad
- El aumento de fracturas y mortalidad en combinación con Radium Ra 223 dicloruro de Toxicidad 5.5 embrionario y fetal

6 REACCIONES ADVERSAS

- Clinical Experience Trial
- experiencia post

7 Interacciones con otros medicamentos

- Los fármacos que inhiben o inducen las enzimas CYP3A4
- Efectos de abiraterona en enzimas metabolizadoras de fármacos

8 USO EN POBLACIONES ESPECIFICAS

- Embarazo
- Lactancia
- hembras y machos de potencial reproductivo
- Uso pediátrico
- Uso geriátrico
- Pacientes con insuficiencia hepática
- Los pacientes con insuficiencia renal

10 SOBREDOSIS 11 DESCRIPCIÓN 12

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- Mecanismo de acción
- Farmacodinámica
- Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad
- Toxicología y / o farmacología

14 ESTUDIOS CLÍNICOS 16 / ALMACENAMIENTO Y

MANIPULACIÓN 17 PACIENTE INFORMACIÓN DE

ORIENTACIÓN

* Las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa no se enumeran.

Información de prescripción completa 1

INDICACIONES Y USO

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

- resistente a la castración cáncer de próstata metastásico (CRPC)
- alto riesgo de castración sensibles al cáncer de próstata metastásico (CSPC)

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosis recomendada para el CRPC metastásico

La dosis recomendada de ZYTIGA es de 1.000 mg (dos tabletas de 500 mg o cuatro comprimidos de 250 mg) por vía oral una vez al día con prednisona 5 mg por vía oral dos veces diario.

2.2 Dosis recomendada para metastásico CSPC de alto riesgo

La dosis recomendada de ZYTIGA es de 1.000 mg (dos tabletas de 500 mg o cuatro comprimidos de 250 mg) por vía oral una vez al día con prednisona 5 mg administrada por vía oral una vez diario.

2.3 Instrucciones para la administración Importantes

Los pacientes que reciben ZYTIGA también debe recibir un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) al mismo tiempo o debería haber tenido orquiectomía bilateral. ZYTIGA debe tomarse con el estómago vacío, al menos una hora antes o por lo menos dos horas después de una comida [ver *Farmacología clínica (12.3)*]. Los comprimidos deben tragarse enteros con agua. No triture ni mastique las pastillas.

2.4 Normas de modificación de dosis en Insuficiencia hepática y hepatotoxicidad

Deterioro hepático

En pacientes con insuficiencia hepática moderada línea de base (Child-Pugh Clase B), reducir la dosis recomendada de ZYTIGA a 250 mg una vez al día. En los pacientes con moderada hepática ALT monitor de deterioro, AST y bilirrubina antes del inicio del tratamiento, cada semana durante el primer mes, cada dos semanas durante los siguientes dos meses de tratamiento y después mensualmente. Si elevaciones de ALT y / o AST mayor que 5 veces el límite superior normal (ULN) o bilirrubina total mayor que 3 veces LSN se producen en pacientes con la línea de base insuficiencia hepática moderada, interrumpir ZYTIGA y no volver a tratar a los pacientes con ZYTIGA [ver *Uso en poblaciones específicas (8.6)* y *Farmacología clínica (12.3)*].

No utilice ZYTIGA en pacientes con insuficiencia hepática severa línea de base (Child-Pugh clase C). hepatotoxicidad

Para los pacientes que desarrollan hepatotoxicidad durante el tratamiento con ZYTIGA (ALT y / o AST mayor que 5 veces el LSN o bilirrubina total mayor que 3X ULN), interrumpir el tratamiento con ZYTIGA [ver *Advertencias y precauciones (5.3)*]. El tratamiento puede ser reiniciado a una dosis reducida de 750 mg una vez al día después del regreso de pruebas de función hepática a la línea base del paciente o de AST y ALT menor que o igual a

2,5 veces el ULN y bilirrubina total de menos de o igual a 1,5X ULN. Para los pacientes que reanudan el tratamiento, las transaminasas séricas monitor y bilirrubina en un mínimo de cada dos semanas durante tres meses y después mensualmente.

Si la hepatotoxicidad se repite a la dosis de 750 mg una vez al día, re-tratamiento puede ser reiniciado a una dosis reducida de 500 mg una vez al día después del regreso de pruebas de función hepática a la línea base del paciente o de AST y ALT menor que o igual a

2,5 veces el ULN y bilirrubina total de menos de o igual a 1,5X ULN.

Si hepatotoxicidad reaparece con la dosis reducida de 500 mg una vez al día, interrumpir el tratamiento con ZYTIGA.

Suspender definitivamente zytiga para los pacientes que desarrollan una elevación simultánea de ALT mayor de 3 x LSN y bilirrubina total mayor que 2 x LSN en ausencia de obstrucción biliar u otras causas responsables de la elevación concurrente [ver *Advertencias y precauciones (5.3)*].

2.5 Normas de modificación de dosis para inductores de CYP3A4 fuertes

Evitar inductores concomitantes fuertes del CYP3A4 (por ejemplo, fenitoina, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital) durante el tratamiento ZYTIGA. Si se debe administrarse conjuntamente un fuerte inductor de CYP3A4, aumentar la frecuencia de dosificación ZYTIGA a sólo dos veces al día durante el período de co-administración (por ejemplo, a partir de

1.000 mg una vez al día a 1000 mg dos veces al día). Reducir la dosis hasta alcanzar la dosis y la frecuencia anterior, si se interrumpe la concomitante potente inductor de CYP3A4 [ver *Interacciones farmacológicas (7.1)* y *Farmacología clínica (12.3)*].

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Tablets (500 mg): comprimidos recubiertos con película de color púrpura, de forma ovalada, marcado con "AA" una cara y "500" en el otro lado.

Tablets (250 mg): blanco para tabletas de color blanquecino, de forma ovalada, marcado con "AA250" en una cara.

4 Contraindicaciones

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

ZYTIGA puede causar hipertensión, hipokalemia, y retención de líquidos como consecuencia de un aumento de los niveles de mineralocorticoides resultantes de CYP17 inhibición [ver *Farmacología clínica (12.1)*]. Controlar a los pacientes para la hipertensión, hipocalemia, y retención de líquidos al menos una vez al mes. Control de la hipertensión y la hipotensión correcta antes de y durante el tratamiento con ZYTIGA.

En los datos combinados de 4 ensayos controlados con placebo utilizando prednisona 5 mg dos veces al día en combinación con 1000 mg de acetato de abiraterona diaria, los grados se detectaron 3-4 hipotensión en 4% de los pacientes en el brazo ZYTIGA y 2% de los pacientes en el brazo de placebo. Grados 3-4 hipertensión se observaron en 2% de los pacientes de cada brazo y los grados de retención 3-4 fluido en 1% de los pacientes de cada brazo. De latitud (a, ensayo clínico multicéntrico aleatorizado controlado con placebo), que utiliza prednisona 5 mg al día en combinación con 1000 mg de acetato de abiraterona diaria, los grados se detectaron 3-4 hipotensión en 10% de los pacientes en el brazo ZYTIGA y 1% de los pacientes en el brazo de placebo, se observaron grados 3-4 hipertensión en 20% de los pacientes en el brazo ZYTIGA y 10% de los pacientes en el brazo de placebo. Grados 3-4 retención de líquidos ocurrieron en 1% de los pacientes de cada brazo

[Ver *Reacciones adversas (6)*].

Estrechamente controlar a los pacientes cuyas condiciones médicas subyacentes puedan verse comprometidas por los aumentos en la presión arterial, hipotensión o retención de líquidos, tales como aquellos con insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio reciente, enfermedad cardiovascular, o arritmia ventricular. En la experiencia post, prolongación del intervalo QT y torsades de pointes se han observado en los pacientes que desarrollan hipotensión, teniendo ZYTIGA.

La seguridad de ZYTIGA en pacientes con ventricular izquierda fracción de eyección del 50% o New York Heart Association (NYHA) clase III o insuficiencia cardíaca IV (en COU-AA-301) o NYHA clase II a la insuficiencia cardíaca IV (en COU-AA-302 y latitud) no se ha establecido debido a que estos pacientes fueron excluidos de estos ensayos clínicos aleatorios [véase *Estudios Clínicos (14)*].

5.2 insuficiencia suprarrenal

La insuficiencia suprarrenal se produjo en 0,3% de los 2230 pacientes que toman ZYTIGA y en 0,1% de 1763 pacientes que tomaban placebo en los datos combinados del 5 al azar, los estudios clínicos controlados con placebo. insuficiencia adrenocortical se informó en los pacientes que recibieron ZYTIGA en combinación con prednisona, después de la interrupción de los esteroides diarias y / o con infección concurrente o estrés. Controlar a los pacientes para los síntomas y signos de insuficiencia suprarrenal, sobre todo si los pacientes son retirados de la prednisona, tienen reducciones de la dosis de prednisona, o estrés que de costumbre. Los síntomas y signos de insuficiencia adrenocortical pueden estar enmascarados por reacciones adversas asociadas con exceso de mineralocorticoides visto en pacientes tratados con ZYTIGA. Si está indicado clínicamente, lleve a cabo los ensayos adecuados para confirmar el diagnóstico de adrenocortical

insuficiencia. Aumento de la dosis de corticosteroides pueden estar indicados antes, durante y después de situaciones estresantes [ver *Advertencias y precauciones (5.1)*].

5.3 La hepatotoxicidad

En la experiencia post, se han ZYTIGA asociada a toxicidad hepática grave, incluyendo hepatitis fulminante, insuficiencia hepática aguda y muertes [ver *las reacciones adversas (6.2)*].

En los datos combinados de 5 ensayos clínicos aleatorios, se informó de grado 3-4 ALT o AST aumenta (al menos 5X ULN) en 6% de los 2230 pacientes que recibieron ZYTIGA, típicamente durante los primeros 3 meses después de comenzar el tratamiento. Los pacientes cuya concentración basal ALT o AST fueron elevados eran más propensos a experimentar la elevación prueba hepática que aquellos que comienzan con normalidad

valores. Tratamiento interrupción debido a ALT y AST aumenta o función hepática anormal ocurrió en el 1,1% de 2230 pacientes que toman ZYTIGA. En estos ensayos clínicos, no se reportaron muertes claramente relacionadas con ZYTIGA debido a eventos de hepatotoxicidad. transaminasas séricas Medida (ALT y AST) y los niveles de bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con ZYTIGA, cada dos semanas durante los tres primeros meses de tratamiento y después mensualmente. En los pacientes con valores iniciales de insuficiencia hepática moderada que recibieron una dosis ZYTIGA reducida de 250 mg, medir la ALT, AST y bilirrubina antes del inicio del tratamiento, cada semana durante el primer mes, cada dos semanas durante los siguientes dos meses de tratamiento y después mensualmente. Pronotitud medir la bilirrubina sérica total, AST, ALT y si los síntomas o signos clínicos sugestivos de hepatotoxicidad se desarrollan. Las elevaciones de AST, ALT, o la bilirrubina de la línea de base del paciente debe llevar un control más frecuente. Si en cualquier aumento de AST o ALT tiempo por encima de cinco veces el ULN, o la bilirrubina se eleva por encima de tres veces el ULN, interrumpir el tratamiento ZYTIGA y supervisar estrechamente la función hepática. Re-tratamiento con ZYTIGA a un nivel de dosis reducida puede tener lugar sólo después de la vuelta de pruebas de función hepática a la línea base del paciente o de AST y ALT de menos de o igual a 2,5 veces el LSN y bilirrubina total de menos de o igual a 1,5X ULN [ver *Dosificación y administración (2.4)*].

Suspender definitivamente zytiga para los pacientes que desarrollan una elevación simultánea de ALT mayor de 3 x LSN y bilirrubina total mayor que 2 x LSN en ausencia de obstrucción biliar u otras causas responsables de la elevación concurrente [ver *Dosificación y administración (2.4)*].

La seguridad de ZYTIGA re-tratamiento de los pacientes que desarrollan AST o ALT mayor que o igual a 20 veces el LSN y / o bilirrubina mayor que o igual a 10 veces el LSN es desconocida.

5.4 El aumento de fracturas y la mortalidad en combinación con Radium Ra 223 dicloruro de

ZYTIGA más prednisona / prednisolona no se recomienda para su uso en combinación con radio-223 dicloruro fuera de ensayos clínicos. La eficacia clínica y seguridad de la iniciación simultánea de ZYTIGA más prednisona / prednisolona y el radio Ra 223 dicloruro se evaluó en un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo (ERA-223 de prueba) en 806 pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración asintomáticos o ligeramente sintomáticos con metástasis óseas. El estudio no fue cegado temprana basado en una recomendación del Comité Independiente de Monitorización de Datos.

En el análisis primario, aumento de la incidencia de fracturas (28,6% frente a 11,4%) y de muertes (38,5% vs 35,5%) se han observado en pacientes que recibieron ZYTIGA más prednisona / prednisolona en combinación con el radio Ra 223 cloruro de comparación con los pacientes que recibieron placebo en combinación con ZYTIGA más prednisona / prednisolona.

Toxicidad 5.5 embrionario y fetal

La seguridad y eficacia de ZYTIGA no se han establecido en las mujeres. Basado en estudios de reproducción animal y mecanismo de acción, ZYTIGA puede causar daño fetal y la pérdida del embarazo cuando se administra a una mujer embarazada. En estudios de reproducción animal, la administración oral de acetato de abiraterona a ratas preñadas durante la organogénesis causó efectos adversos sobre el desarrollo de la exposición materna aproximadamente $\geq 0,03$ veces la exposición humana (AUC) a la dosis recomendada. Aconsejar a los hombres con parejas femeninas de la capacidad de reproducción a utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con ZYTIGA y durante 3 semanas después de la última dosis de ZYTIGA [ver *Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3)*]. ZYTIGA no debe ser manejado por las mujeres que están o pueden quedar embarazadas [ver *PRESENTACIÓN / almacenamiento y manipulación (16)*].

6 REACCIONES ADVERSAS

Los siguientes son discutidos con más detalle en otras secciones del etiquetado:

- Hipocalcemia, retención de líquidos, y cardiovasculares reacciones adversas debido a exceso de mineralocorticoides [ver *Advertencias y precauciones (5.1)*].
- Insuficiencia suprarrenal [ver *Advertencias y precauciones (5.2)*].
- hepatotoxicidad [ver *Advertencias y precauciones (5.3)*].
- El aumento de fracturas y mortalidad en combinación con Radium Ra 223 cloruro de [ver *Advertencias y precauciones (5.4)*].

6.1 Clinical Experience Trial

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Dos ensayos multicéntricos aleatorios controlados con placebo clínicos (COU-AA-301 y COU-AA-302) inscribieron pacientes que tenían CRPC metastático en el que ZYTIGA se administró por vía oral a una dosis de 1.000 mg al día en combinación con prednisona 5 mg dos veces al día en los brazos de tratamiento activo. Placebo más prednisona 5 mg dos veces al día se dio a los pacientes en el brazo de control. Una tercera controlado con placebo, ensayo clínico multicéntrico aleatorizado (latitud) incluyeron pacientes que tenían metastático CSCP de alto riesgo en el que ZYTIGA se administró a una dosis de 1.000 mg al día en combinación con prednisona 5 mg una vez al día. Los placebos fueron administradas a pacientes en el brazo de control. Adicionalmente, otros dos ensayos aleatorios, controlados con placebo se llevaron a cabo en pacientes con CRPC metastático. Los datos de seguridad agrupados de 2230 pacientes en los 5 ensayos controlados aleatorios constituyen la base de los datos presentados en las advertencias y precauciones, reacciones adversas de grado 1-4, y Grado 1-4 anomalías de laboratorio. En todos los ensayos, se requería una hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) analógica o orquiectomía antes en ambos brazos.

En los datos agrupados, la duración media del tratamiento fue de 11 meses (0.1, 43) para ZYTIGA- pacientes tratados y 7,2 meses (0.1, 43) para los pacientes tratados con placebo. Las reacciones más comunes adversas ($\geq 10\%$) que se produjeron más comúnmente ($> 2\%$) en el brazo ZYTIGA fueron fatiga, artralgia, hipertensión, náuseas, edema, hipocalcemia, sofocos, diarrea, vómitos, infección respiratoria superior, tos, y dolor de cabeza. Las anomalías de laboratorio más comunes ($> 20\%$) que se produjeron más comúnmente ($\geq 2\%$)

en el brazo ZYTIGA fueron anemia, elevado fosfatasa alcalina, hipertrigliceridemia, linfopenia, hipercolesterolemia, hiperglucemia y

hipopotasemia. Grados se informaron 3-4 eventos adversos para 53% de los pacientes en el brazo de ZYTIGA y 46% de los pacientes en el brazo de placebo. La interrupción del tratamiento se informó en 14% de los pacientes en el brazo de ZYTIGA y 13% de los pacientes en el brazo de placebo. Los eventos adversos comunes ($\geq 1\%$) que resulta en la interrupción del ZYTIGA y prednisona fueron hepatotoxicidad y trastornos cardíacos.

Las muertes asociadas con eventos adversos emergentes del tratamiento se informaron para 7,5% de los pacientes en el brazo de ZYTIGA y 6,6% de los pacientes en el brazo de placebo. De los pacientes en el brazo ZYTIGA, la causa más común de muerte fue la progresión de la enfermedad (3,3%). Otro informó causas de muerte en los pacientes mayores de 5 incluyen neumonía, parada cardiorrespiratoria, muerte (sin información adicional), y el deterioro general de la salud física.

COU-AA-301: metastático CRPC después de la quimioterapia

COU-AA-301 matriculados 1195 pacientes con CPRC metastático que habían recibido quimioterapia con docetaxel antes. Los pacientes no eran elegibles si AST y / o ALT $\geq 2,5 \times$ LSN en ausencia de metástasis hepáticas. Los pacientes con metástasis hepáticas fueron excluidos si AST y / o ALT > 5 veces el LSN.

La Tabla 1 muestra las reacciones adversas en el brazo ZYTIGA en COU-AA-301 que se produjo con un aumento absoluto $\geq 2\%$ en la frecuencia en comparación con placebo o eran eventos de interés especial. La duración media del tratamiento con ZYTIGA con prednisona fue de 8 meses.

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

Sistema / Clasificación de órganos	ZYTIGA con prednisona (N = 791)		Placebo con prednisona (N = 394)	
	todos los grados	Grado 3-4	Grado 3-4	todos los grados
Reacción adversa	%	%	%	%
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
hinchazón de las articulaciones / malestar ²	30	4.2	23	4.1
molestias musculares ³	26	3.0	23	2.3
trastornos generales				
Edema ⁴	27	1.9	18	0.8
trastornos vasculares				
sofocos	19	0.3	17	0.3
Hipertensión	8.5	1.3	6.9	0.3
Desórdenes gastrointestinales				
Diarrea	18	0.6	14	1.3
Dispepsia	6.1	0	3.3	0
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto urinario	12	2.1	7.1	0.5
Infección del tracto respiratorio superior	5.4	0	2.5	0
Respiratorios, torácicos y mediastínicos trastornos				
Tos	11	0	7.6	0
trastornos renales y urinarios				
Frecuencia urinaria	7.2	0.3	5.1	0.3
nicturia	6.2	0	4.1	0
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos				
Las fracturas ⁵	5.9	1.4	2.3	0
trastornos cardíacos				
Arritmia ⁶	7.2	1.1	4.6	1.0
dolor de pecho o malestar en el pecho ⁷	3.8	0.5	2.8	0
Falla cardíaca ⁸	2.3	1.9	1.0	0.3

¹ Los eventos adversos clasificados de acuerdo a los CTCAE versión 3.0.

² Incluye términos artritis, artralgia, inflamación de las articulaciones y rigidez en las articulaciones.

³ Incluye espasmos musculares términos, dolor musculoesquelético, mialgia, malestar musculoesquelético y rigidez musculoesquelética.

⁴ Incluye términos edema, edema periférico, edema en fovea y edema generalizado.

⁵ Incluye todas las fracturas con la excepción de fractura patológica.

⁶ Incluye términos arritmia, taquicardia, fibrilación auricular, taquicardia supraventricular, Taquicardia auricular, taquicardia ventricular, aleteo auricular, bradicardia, bloqueo auriculoventricular completo, Trastorno conducción, y Bradiarritmia.

⁷ Incluye términos angina de pecho, dolor en el pecho, y la angina inestable. El infarto de miocardio o isquemia ocurrieron más comúnmente en el brazo de placebo que en el brazo ZYTIGA (1,3% vs. 1,1%, respectivamente).

⁸ Incluye términos insuficiencia cardíaca, insuficiencia congestiva cardíaca, disfunción ventricular izquierda, shock

cardiogénico, cardiomegalia, cardiomiopatía, y fracción de eyección disminuyó. La Tabla 2 muestra las anomalías de laboratorio de interés de COU-AA-301.

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

Anormalidad de laboratorio	ZYTIGA con prednisona (N = 791)		Placebo con prednisona (N = 394)	
	todos los grados (%)	grado 3-4 (%)	todos los grados (%)	grado 3-4 (%)
hipertrigliceridemia	63	0.4	53	0
alta AST	31	2.1	36	1.5
hipopotasemia	28	5.3	20	1.0
hipofosfatemia	24	7.2	dieciséis	5.8
alta ALT	11	1.4	10	0.8
Altos de bilirrubina total	6.6	0.1	4.6	0

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

COU-AA-302 matriculados 1088 pacientes con CPRC metastático que no habían recibido quimioterapia citotóxica previa. Los pacientes eran elegibles si AST y / o ALT $\geq 2,5 \times$ LSN y los pacientes fueron excluidos si tenían metástasis hepáticas. La Tabla 3 muestra las reacciones adversas en el brazo ZYTIGA en COU-AA-302 que se produjo en $\geq 5\%$ de los pacientes con un aumento absoluto $\geq 2\%$ en la frecuencia en comparación con placebo. La duración media del tratamiento con ZYTIGA con prednisona fue de 13,8 meses.

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

Sistema / Clasificación de órganos Reacción adversa	ZYTIGA con prednisona (N = 542) todos los grados 1 Grado 3-4		Placebo con prednisona (N = 540) todos los grados	
	%	%	%	%
trastornos generales				
Fatiga	39	2.2	34	1.7
Edema 2	25	0.4	21	1.1
Pirexia	8.7	0.6	5.9	0.2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
hinchazón de las articulaciones / malestar a dolor en la ingle	30	2.0	25	2.0
	6.6	0.4	4.1	0.7
Desórdenes gastrointestinales				
Estreñimiento	23	0.4	19	0.6
Diarrea	22	0.9	18	0.9
Dispepsia	11	0.0	5.0	0.2
trastornos vasculares				
sofocos	22	0.2	18	0.0
Hipertensión	22	3.9	13	3.0
Respiratorios, torácicos y mediastínicos trastornos				
Tos	17	0.0	14	0.2
disnea	12	2.4	9.6	0.9
Desórdenes psiquiátricos				
Insomnio	14	0.2	11	0.0
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos				
Contusión	13	0.0	9.1	0.0
Caidas	5.9	0.0	3.3	0.0
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto respiratorio superior	13	0.0	8.0	0.0
nasofaringitis	11	0.0	8.1	0.0
trastornos renales y urinarios				
hematuria	10	1.3	5.6	0.6
De la piel y del tejido subcutáneo				
Erupción	8.1	0.0	3.7	0.0

1 Los eventos adversos clasificados de acuerdo a los CTCAE versión 3.0.

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

3 Incluye términos artritis, artralgia, inflamación de las articulaciones y rigidez en las articulaciones. La Tabla 4 muestra las anomalías de laboratorio que se produjeron en mayor que 15% de los pacientes, y con más frecuencia (> 5%) en el brazo ZYTIGA comparación con el placebo en COU-AA-302.

4 Los eventos adversos clasificados de acuerdo a los CTCAE versión 3.0.

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

Anormalidad de laboratorio	ZYTIGA con prednisona (N = 542)		El placebo con prednisona (N = 540)	
	grado 1-4 %	grado 3-4 %	grado 1-4 %	grado 3-4 %
Hematología				
linfopenia	38	8.7	32	7.4
Química				
La hiperglucemia 1	57	6.5	51	5.2
alta ALT	42	6.1	29	0.7
alta AST	37	3.1	29	1.1
hipernatremia	33	0.4	25	0.2
hipopotasemia	17	2.8	10	1.7

1 Sobre la base de extracciones de sangre no en ayunas

Latitud: Los pacientes con alto riesgo metastásico CSPC

LATITUD inscrito 1199 pacientes con metástasis recientemente diagnosticada, CSPC de alto riesgo que no habían recibido quimioterapia citotóxica previa. Los pacientes eran elegibles si AST y / o ALT ≥ 2.5X LSN o si tenían metástasis hepáticas. Todos los pacientes recibieron análogos de la GnRH o ha tenido orquiectomía bilateral previo durante el juicio. La duración media del tratamiento con ZYTIGA y prednisona fue de 24 meses. La Tabla 5 muestra las reacciones adversas en el brazo ZYTIGA que se produjo en ≥5% de los pacientes con un aumento absoluto ≥2% en la frecuencia en comparación con aquellos en el brazo placebo.

Tabla 5: Reacciones adversas en ≥5% de los pacientes en el brazo de latitud ZYTIGA 1

Sistema / Clasificación de órganos Reacción adversa	ZYTIGA con prednisona (N = 597) todos los grados 2 Grado 3-4		Los placebos (N = 602) todos los grados	
	%	%	%	%
trastornos vasculares				
Hipertensión	37	20	13	10
sofocos	15	0.0	13	0.2
Trastornos metabólicos y nutricionales				
hipopotasemia	20	10	3.7	1.3
investigaciones				
Alanina aminotransferasa aumentó 3	dieciséis	5.5	13	1.3
Aspartato aminotransferasa aumentó 3	15	4.4	11	1.5
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto urinario	7.0	1.0	3.7	0.8
Infección del tracto respiratorio superior	6.7	0.2	4.7	0.2
Trastornos del sistema nervioso				
Dolor de cabeza	7.5	0.3	5.0	0.2
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos 4	6.5	0.0	3.2	0

1 Todos los pacientes estaban recibiendo un agonista de GnRH o se habían sometido a una orquiectomía.

2 Los eventos adversos clasificarse en función de los CTCAE versión 4.0

3 Reportado como un evento adverso o reacción

4 Los incluyendo, los productiva, las vías respiratorias superiores síndrome de las tos

La Tabla 6 muestra las anomalías de laboratorio que ocurrieron en > 15% de los pacientes, y con más frecuencia (> 5%) en el brazo ZYTIGA en comparación con placebo.

Tabla 6: Las anomalías de laboratorio en > 15% de los pacientes en el ZYTIGA Brazo de LATITUD

Anormalidad de laboratorio	ZYTIGA con prednisona (N = 597)		Los placebos (N = 602)	
	grado 1-4 %	grado 3-4 %	grado 1-4 %	grado 3-4 %
Hematología				
linfopenia	20	4.1	14	1.8
Química				
hipopotasemia	30	9.6	6.7	1.3
ALT elevada	46	6.4	45	1.3
bilirrubina total elevada	dieciséis	0.2	6.2	0.2

Las reacciones adversas cardiovasculares

En los datos combinados de 5 estudios clínicos aleatorios, controlados con placebo, insuficiencia cardíaca ocurrió con más frecuencia en los pacientes en el brazo ZYTIGA en comparación con pacientes en el grupo placebo (2,6% versus 0,9%). Grado 3-4 insuficiencia cardíaca ocurrió en el 1,3% de los pacientes que toman ZYTIGA y condujo a 5 interrupciones del tratamiento y 4 muertes. Grado 3-4 insuficiencia cardíaca ocurrió en el 0,2% de los pacientes que tomaban placebo. No hubo interrupciones del tratamiento y dos muertes por insuficiencia cardíaca en el grupo de placebo.

En los mismos datos combinados, la mayoría de las arritmias fueron de grado 1 o 2. Hubo una muerte asociada a pacientes de arritmias y tres con la muerte súbita en los brazos zytiga y cinco muertes en los brazos de placebo. Hubo 7 (0,3%) muertes debido a la parada cardiorrespiratoria en los brazos ZYTIGA y 2 (0,1%) muertes en los brazos de placebo. La isquemia miocárdica o infarto de miocardio condujeron a la muerte en 3 pacientes en los grupos de placebo y 3 muertes en los brazos zytiga.

6.2 experiencia post

Las siguientes reacciones adversas adicionales se han identificado durante el uso posterior a la aprobación de ZYTIGA con prednisona. Debido a que estas reacciones son reportados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Respiratorios, torácicos y mediastínicos: neumonitis no infecciosa.

Osteomuscular y del tejido conjuntivo Trastornos: miopatía, incluso rabdomiolisis.

Trastornos hepato biliares: hepatitis fulminante, incluyendo insuficiencia hepática aguda y la muerte.

Trastornos cardíacos: prolongación del intervalo QT y torsades de pointes (observados en los pacientes que desarrollaron hipokalemia o tenían condiciones cardiovasculares subyacentes).

7 Interacciones con otros medicamentos

7.1 Los fármacos que inhiben o inducen las enzimas CYP3A4

Residencia en *in vitro* datos, ZYTIGA es un sustrato de CYP3A4.

En un ensayo de interacción fármaco dedicado, co-administración de rifampicina, un potente inductor de CYP3A4, disminución de la exposición de abiraterona por 55%. Evitar fuertes inductores de CYP3A4 concomitantes durante el tratamiento ZYTIGA. Si se debe administrarse conjuntamente un fuerte inductor de CYP3A4, aumentar la frecuencia de dosificación ZYTIGA [ver *Dosificación y administración (2.5)* y *Farmacología clínica (12.3)*].

En un ensayo de interacción fármaco dedicado, la co-administración de ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A4, no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de abiraterona [ver *Farmacología clínica (12.3)*].

7.2 Efectos de abiraterona en enzimas metabolizadoras de fármacos

ZYTIGA es un inhibidor de las enzimas metabolizadoras de fármacos hepáticas CYP2D6 y CYP2C8. En un ensayo de interacción fármaco-fármaco CYP2D6, la C_{max} y AUC del dextrometorfano (sustrato de CYP2D6) se incrementaron 2,8 y 2,9 veces, respectivamente, cuando el dextrometorfano se dio con acetato de abiraterona 1.000 mg al día y prednisona 5 mg dos veces al día. Evitar co-administración de acetato de abiraterona con sustratos de CYP2D6 con un índice terapéutico estrecho (por ejemplo, tioridazina). Si no se pueden utilizar tratamientos alternativos, considere una reducción de la dosis de la droga sustrato CYP2D6 concomitante [ver *Farmacología clínica (12.3)*].

En un fármaco-fármaco ensayo de interacción CYP2C8 en sujetos sanos, el AUC de pioglitazona (sustrato CYP2C8) se incrementó en un 46% cuando la pioglitazona se administra junto con una dosis única de 1000 mg de acetato de abiraterona. Por lo tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de toxicidad relacionada a un sustrato de CYP2C8 con un índice terapéutico estrecho si se utiliza de forma concomitante con ZYTIGA [Ver *Farmacología clínica (12.3)*].

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos.

La seguridad y eficacia de ZYTIGA no se han establecido en las mujeres. Basado en los resultados de estudios en animales y el mecanismo de acción, ZYTIGA puede causar daño fetal y la pérdida potencial de embarazo.

No hay datos en humanos sobre el uso de ZYTIGA en mujeres embarazadas. En estudios de reproducción animal, la administración oral de acetato de abiraterona a ratas preñadas durante la organogénesis causó efectos adversos sobre el desarrollo de la exposición materna aproximadamente $\geq 0,03$ veces la exposición humana (AUC) a la dosis recomendada (véanse los datos).

Datos.

Los datos en animales

En un estudio de toxicidad en el desarrollo embrionario y fetal en ratas, acetato de abiraterona causado toxicidad para el desarrollo cuando se administra a dosis orales de 10, 30 o 100 mg / kg / día durante todo el período de organogénesis (día gestacional 6-17). Hallazgos incluyen letalidad embrionaria-fetal (pérdida implantación aumento de poste y resorciones y disminución del número de fetos vivos), retraso en el desarrollo fetal (efectos esqueléticos) y los efectos urogenitales (dilatación uréter bilateral) a dosis ≥ 10 mg / kg / día, disminuyeron anó- fetal distancia genital en ≥ 30 mg / kg / día, y la disminución de peso del feto a 100 mg / kg / día. Las dosis ≥ 10 mg / kg / día causó toxicidad materna. Las dosis ensayadas en ratas dio lugar a exposiciones sistémicas (AUC) de aproximadamente 0,03, 0,1 y 0,3 veces, respectivamente, el AUC en los pacientes.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos.

La seguridad y eficacia de ZYTIGA no se han establecido en las mujeres. No hay información disponible sobre la presencia de acetato de abiraterona en la leche humana, o en los efectos sobre la producción de leche infantil o leche materna.

8.3 hembras y machos de potencial reproductivo

Anticoncepción

Los machos

Basándose en los hallazgos en los estudios de reproducción animal y de su mecanismo de acción, asesorar varones con parejas femeninas de potencial reproductivo a utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante 3 semanas después de la dosis final de ZYTIGA [Ver *Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Esterilidad

Con base en estudios en animales, ZYTIGA puede perjudicar la función reproductiva y la fertilidad en machos de potencial reproductivo [ver *no clínica Toxicología (13.1)*].

8.4 Uso pediátrico

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

8.5 Uso geriátrico

Del número total de pacientes que reciben ZYTIGA en los ensayos clínicos aleatorios, el 70% de los pacientes eran mayores de 65 años y más y el 27% eran de 75 años y más. No se observaron diferencias generales en la seguridad o eficacia entre estos pacientes ancianos y pacientes más jóvenes. Otra experiencia clínica reportada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y jóvenes, pero mayor sensibilidad de algunos individuos mayores no puede ser descartado.

8.6 Pacientes con insuficiencia hepática

La farmacocinética de abiraterona se examinaron en sujetos con insuficiencia renal leve línea de base (N = 8) o moderada (N = 8) insuficiencia hepática (Child-Pugh Clase A y B, respectivamente) y en 8 sujetos de control sanos con función hepática normal. La exposición sistémica (AUC) de abiraterona después de una sola dosis oral de 1.000 mg de ZYTIGA aumentó aproximadamente 1,1 veces y 3,6 veces en sujetos con insuficiencia hepática basal leve y moderada, respectivamente, en comparación con sujetos con función hepática normal.

En otro ensayo, la farmacocinética de abiraterona se examinaron en sujetos con la línea de base grave (N = 8) insuficiencia hepática (Child-Pugh Clase C) y en 8 sujetos de control sanos con función hepática normal. La exposición sistémica (AUC) de abiraterona aumentó aproximadamente 7 veces y la fracción de fármaco libre aumentó 2 veces en sujetos con insuficiencia hepática basal grave en comparación con sujetos con función hepática normal. No es necesario ajustar la dosis es necesaria para los pacientes con insuficiencia hepática leve línea de base. En pacientes con insuficiencia hepática moderada línea de base (Child-Pugh Clase B), reducir la dosis recomendada de ZYTIGA a 250 mg una vez al día. No utilice ZYTIGA en pacientes con insuficiencia hepática severa línea de base (Child-Pugh Clase C). Si elevaciones de ALT o AST > 5 veces el LSN o bilirrubina total > ver *Dosificación y administración (2.4)* y *Farmacología clínica (12.3)*].

Para los pacientes que desarrollan hepatotoxicidad durante el tratamiento, puede ser necesaria la interrupción del tratamiento y ajustar la dosis [ver *Dosificación y administración (2.4)*, *Advertencias y precauciones (5.3)*, y *Farmacología clínica (12.3)*].

8.7 Los pacientes con insuficiencia renal

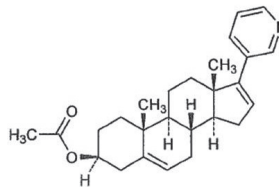
Ajuste de la dosis es necesario para los pacientes con insuficiencia renal [ver *Farmacología clínica (12.3)*].

10 SOBREDOSIS

La experiencia humana de la sobredosis con ZYTIGA es limitado. No hay un antídoto específico. En el caso de una sobredosis, dejar de ZYTIGA, emprender medidas generales de soporte, incluyendo el monitoreo de las arritmias y la insuficiencia cardíaca y evaluar la función hepática.

11 DESCRIPCIÓN

acetato de abiraterona, el ingrediente activo de ZYTIGA es el éster de acetilo de abiraterona. Abiraterona es un inhibidor de CYP17 (17 α -hidroxilasa / C17,20-liasa). Cada comprimido ZYTIGA contiene o bien 250 mg o 500 mg de acetato de abiraterona. acetato de abiraterona se designa químicamente como (3 β) - 17-(3-piridinil) androsta-5,16-dien-3-ilo y su estructura es:



acetato de abiraterona es un blanco para no higroscópico, polvo blanquecino, cristalino. Su fórmula molecular es $C_{28}H_{33}NO_2$ y que tiene un peso molecular de 391,55. acetato de abiraterona es un compuesto lipofílico con un coeficiente de reparto octanol-agua de 5,12 (log P) y es prácticamente insoluble en agua. El pKa del nitrógeno aromático es 5,19.

tabletas ZYTIGA están disponibles en 500 mg comprimidos recubiertos con película y 250 mg comprimidos no recubiertos con los siguientes ingredientes inactivos:

- 500 mg comprimidos recubiertos con película: dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, hipromelosa, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, silicificada celulosa microcristalina, y lauril sulfato de sodio. El recubrimiento, Opadry®. El púrpura, contiene hierro negro, óxido de hierro rojo, polietilenglicol, alcohol polivinílico, talco, y dióxido de titanio.
- 250 mg comprimidos sin recubrir: dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa de sodio, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, povidona y lauril sulfato de sodio.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

acetato de abiraterona (ZYTIGA) se convierte *en vivo* a abiraterona, un inhibidor de la biosíntesis de andrógenos, que inhibe 17 α -hidroxilasa / C17,20-liasa (CYP17). Esta enzima se expresa en los testículos, adrenal, y los tejidos tumorales prostáticas y es necesario para la biosíntesis de andrógenos.

CYP17 cataliza dos reacciones secuenciales: 1) la conversión de pregnenolona y progesterona a su 17 α -derivados hidroxil de 17 α -actividad hidroxilasa y 2) la subsiguiente formación de la dehidroepiandrosterona (DHEA) y stenedione andro, respectivamente, por C17, 20 actividad liasa. DHEA y androstenediona son los andrógenos y son precursores de la testosterona. La inhibición de CYP17 por abiraterona también puede resultar en una mayor producción de mineralocorticoides por las glándulas suprarrenales [ver *Advertencias y precauciones (5.1)*].

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

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

Cambios en los niveles de la próstata en suero del antígeno específico (PSA) pueden ser observados pero no se han demostrado que se correlaciona con un beneficio clínico en pacientes individuales.

12.2 Farmacodinámica

Electrofisiología cardíaca

En un multi-centro, de etiqueta abierta, el juicio de un solo brazo, 33 pacientes con metastático CRPC recibieron ZYTIGA por vía oral a una dosis de 1.000 mg una vez al día, al menos, 1 hora antes o 2 horas después de una comida en combinación con prednisona 5 mg por vía oral dos veces diario. Las evaluaciones de hasta Ciclo 2 Día 2 no mostraron grandes cambios en el intervalo QTc (es decir, > 20 ms) desde el inicio. Sin embargo, pequeños aumentos en el intervalo QTc (es decir, <10 ms), debido a acetato de abiraterona no pueden ser excluidas debido a estudiar limitaciones de diseño.

12.3 Farmacocinética

Tras la administración de acetato de abiraterona, la farmacocinética de abiraterona y acetato de abiraterona se han estudiado en sujetos sanos y en pacientes con CRPC metastático. *En vivo*, acetato de abiraterona se convierte a abiraterona. En estudios clínicos, las concentraciones plasmáticas de acetato de abiraterona estaban por debajo de los niveles detectables (<0,2 ng / ml) en > 99% de las muestras analizadas. Absorción

Después de la administración oral de acetato de abiraterona a los pacientes con metástasis CRPC, la mediana del tiempo para alcanzar las concentraciones máximas de abiraterona plasma es de 2 horas. acumulación de abiraterona se observa en el estado estacionario, con un 2 veces la exposición más alta (en estado estable AUC) en comparación con una dosis única de 1000 mg de acetato de abiraterona.

A la dosis de 1.000 mg al día en pacientes con CRPC metastático, valores de estado estacionario (media \pm SD) de C_{max} fueron 226 ± 178 ng / mL y de AUC fueron 993 ± 639 ng.hr/mL. No se observó ninguna desviación importante de proporcionalidad de la dosis en el rango de dosis de 250 mg a 1.000 mg. Sin embargo, la exposición no se incrementó significativamente cuando la dosis se duplicó de 1000 a 2000 mg (aumento del 8% en la AUC media).

La exposición sistémica de abiraterona se incrementa cuando el acetato de abiraterona se administra con alimentos.

En sujetos sanos de abiraterona C_{max} y AUC $_{0-\infty}$ fueron aproximadamente de 7 y 5 veces mayores, respectivamente, cuando una sola dosis de acetato de abiraterona se administró con una comida baja en grasa (7% de grasa, 300 calorías) y aproximadamente de 17 y 10 veces mayores, respectivamente, cuando una dosis única de acetato de abiraterona se administró con un alto contenido de grasa (57% de grasa, 825 calorías) de la comida en comparación con el ayuno durante la noche. abiraterona AUC $_{0-\infty}$ fue de aproximadamente 7 veces o

1,6 veces más alta, respectivamente, cuando una sola dosis de acetato de abiraterona se administró 2 horas después o 1 hora antes de una comida grasa medio (25% de grasa, 491 calorías) en comparación con el ayuno durante la noche.

Las exposiciones sistémicas de abiraterona en pacientes con metástasis CRPC, después de repetidas dosis de acetato de abiraterona fueron similares cuando acetato de abiraterona fue tomada con las comidas bajas en grasa durante 7 días y se incrementó aproximadamente 2 veces cuando se toma con comidas ricas en grasas durante 7 días en comparación a cuando tomado por lo menos 2 horas después de una comida y al menos 1 hora antes de una comida durante 7 días. Dada la variación normal en el contenido y composición de las comidas, teniendo ZYTIGA con las comidas tiene el potencial de provocar un aumento y altamente variables exposiciones. Por lo tanto, ZYTIGA debe tomarse con el estómago vacío, al menos una hora antes o por lo menos dos horas después de una comida. Los comprimidos deben tragarse enteros con agua

[Ver *Dosificación y administración* (2.3)].

La distribución y la proteína de unión

Abiraterona se une principalmente (> 99%) a las proteínas plasmáticas humanas, albúmina y alfa-1 glucoproteína ácida. El volumen en estado estacionario de distribución aparente (media \pm SD) es 19.669 ± 13.358 L. *In vitro* los estudios demuestran que a concentraciones clínicamente relevantes, acetato de abiraterona y abiraterona no son sustratos de la P-glicoproteína (P-gp) y que el acetato de abiraterona es un inhibidor de P-gp. Metabolismo

Después de la administración oral de « acetato de C-abiraterona como cápsulas, acetato de abiraterona se hidroliza a abiraterona (metabolito activo). es probablemente a través de la actividad de esterasa La conversión (las esterasas no se han identificado) y no está mediada CYP. Los dos principales metabolitos circulantes de abiraterona en el plasma humano son sulfato de abiraterona (inactivo) y sulfato de abiraterona N-óxido (inactivo), que representan aproximadamente el 43% de la exposición cada uno. CYP3A4 y SULT2A1 son las enzimas implicadas en la formación de sulfato de abiraterona N-óxido y SULT2A1 está implicado en la formación de sulfato de abiraterona. Excreción

En los pacientes con metástasis CRPC, la media vida media terminal de abiraterona en plasma (media \pm SD) es de 12 ± 5 horas. Después de la administración oral de « acetato de C-abiraterona, aproximadamente el 88% de la dosis radiactiva se recupera

en las heces y aproximadamente el 5% en la orina. Los principales compuestos presentes en las heces son acetato de abiraterona sin cambios y abiraterona (aproximadamente el 55% y el 22% de la dosis administrada, respectivamente). Pacientes con insuficiencia hepática

La farmacocinética de abiraterona se examinó en sujetos con insuficiencia renal leve línea de base (N = 8) o moderada (N = 8) insuficiencia hepática (Child-Pugh Clase A y B, respectivamente) y en 8 sujetos de control sanos con función hepática normal. La exposición sistémica a abiraterona después de una sola 1,000 mg dosis oral dada en condiciones de ayuno aumentó aproximadamente 1,1 veces y 3,6 veces en sujetos con insuficiencia hepática basal leve y moderada, respectivamente. La vida media de abiraterona se prolonga hasta aproximadamente 18 horas en sujetos con insuficiencia hepática leve y hasta aproximadamente 19 horas en sujetos con insuficiencia hepática moderada.

En otro ensayo, la farmacocinética de abiraterona se examinaron en sujetos con la línea de base grave (N = 8) insuficiencia hepática (Child-Pugh Clase C) y en 8 sujetos de control sanos con función hepática normal. La exposición sistémica (AUC) de abiraterona aumentó aproximadamente 7 veces en sujetos con insuficiencia hepática basal grave en comparación con sujetos con función hepática normal. Además, la unión se encontró la proteína media a ser menor en el grupo de insuficiencia hepática severa en comparación con el grupo de función hepática normal, lo que resultó en un aumento de dos veces en la fracción de fármaco libre en los pacientes con insuficiencia hepática grave [ver *Dosificación y administración* (2.4) y *Uso en poblaciones específicas* (8.6)].

Pacientes con insuficiencia renal

La farmacocinética de abiraterona se examinaron en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) en un horario de hemodiálisis estable (N = 8) y en sujetos de control emparejados con función renal normal (N = 8). En la cohorte de ESRD de la prueba, una sola dosis ZYTIGA 1,000 mg fue dada en condiciones de ayuno 1 hora después de la diálisis, y las muestras para el análisis farmacocinético se recogieron hasta 96 horas después de la dosis. La exposición sistémica a abiraterona después de una sola dosis oral de 1.000 mg no aumentó en sujetos con enfermedad renal en fase terminal en diálisis, en comparación con los sujetos con función renal normal [ver *Uso en poblaciones específicas* (8.7)].

Interacciones con la drogas

In vitro estudios realizados con microsomas hepáticos humanos mostraron que abiraterona tiene el potencial para inhibir CYP1A2, CYP2D6, CYP2C8 y a un CYP2C9 menor medida, CYP2C19 y CYP3A4 / 5. en una *in vivo* ensayo de interacción fármaco-fármaco, el C_{max} y AUC del dextrometorfano (sustrato de CYP2D6) se incrementaron 2,8 y 2,9 veces, respectivamente cuando se administró dextrometorfano 30 mg con acetato de abiraterona 1.000 mg al día (más prednisona 5 mg dos veces al día). Las AUC para dextrometorfano, el metabolito activo de dextrometorfano, aumentó aproximadamente 1,3 veces [ver *Interacciones farmacológicas* (7.2)].

En un estudio clínico para determinar los efectos de acetato de abiraterona 1.000 mg al día (más prednisona 5 mg dos veces al día) en una dosis única de 100 mg de la teofilina sustrato de CYP1A2, no se observó aumento en la exposición sistémica de la teofilina. Abiraterona es un sustrato de CYP3A4, *in vitro*. En un estudio de interacción farmacocinética clínica de los sujetos sanos tratados previamente con un potente inductor de CYP3A4 (rifampicina, 600 mg al día durante 6 días), seguido de una dosis única de acetato de abiraterona 1000 mg, la AUC $_{0-\infty}$ media en plasma de abiraterona se redujo en un 55%

[Ver *Interacciones farmacológicas* (7.1)].

En un estudio de interacción farmacocinética clínica independiente de los sujetos sanos, la coadministración de ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A4, no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de abiraterona [ver *Interacciones farmacológicas* (7.1)].

En un ensayo CYP2C8 interacción fármaco-fármaco en sujetos sanos, el AUC de pioglitazona se incrementó en un 46% cuando la pioglitazona se administra junto con una dosis única de 1000 mg de acetato de abiraterona [ver *Interacciones farmacológicas* (7.2)]. *In vitro*, abiraterona y sus principales metabolitos se muestran para inhibir la hepática OATP1B1 captación transportador. No existen datos clínicos disponibles para confirmar la interacción basada en el transportador.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

Un estudio de carcinogénesis de dos años se llevó a cabo en ratas a dosis de acetato de abiraterona orales de 5, 15, y 50 mg / kg / día para los hombres y 15, 50 y 150 mg / kg / día para las mujeres. acetato de abiraterona aumentó la incidencia combinada de adenomas de células intersticiales y carcinomas en los testículos en todos los niveles de dosis probados. Se considera que este hallazgo estar relacionado con la actividad farmacológica de abiraterona. Las ratas se consideran como más sensibles que los seres humanos para el desarrollo de tumores de células intersticiales de los testículos. acetato de abiraterona no fue carcinogénico en ratas hembras a niveles de exposición de hasta 0,8 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC. acetato de abiraterona no fue carcinogénico en un estudio de 6 meses en el ratón transgénico (Tg.rasH2).

acetato de abiraterona y abiraterona no fue mutagénico en una *in vitro* mutagénesis microbiana (Ames) o clastogénico en una *in vitro* ensayo citogenético utilizando linfocitos humanos primarios o un *en vivo* ensayo de micronúcleo de rata.

En estudios de toxicidad de dosis repetidas en ratas macho (13- y 26-semanas) y monos (39-semanas), la atrofia, aspermia / hipospermia, y la hiperplasia en el sistema reproductivo se observaron en ≥ 50 mg / kg / día en ratas y ≥ 250 mg / kg / día en monos y fueron consistentes con la actividad farmacológica antiandrogénica de abiraterona. Estos efectos se observaron en ratas a exposiciones sistémicas similares a los humanos y en los monos a exposiciones de aproximadamente 0,6 veces la AUC en los seres humanos. En un estudio de fertilidad en ratas macho, la reducción de peso de los órganos del sistema reproductivo, el número de espermatozoides, la motilidad del espermia, morfología de los espermatozoides alterado y la disminución de la fertilidad se observaron en los animales tratados durante 4 semanas a ≥ 30 mg / kg / día por vía oral. El apareamiento de hembras no tratadas con los machos que recibieron 30 mg / kg / día de acetato de abiraterona oral resultó en un número reducido de cuerpos lúteos, implantaciones y embriones vivos y una mayor incidencia de la pérdida de preimplantación. Efectos sobre ratas macho fueron reversibles después de 16 semanas de la última administración de acetato de abiraterona.

En un estudio de fertilidad en ratas hembra, animales dosificados por vía oral durante 2 semanas hasta el día 7 de embarazo en ≥ 30 mg / kg / día tuvo una mayor incidencia de ciclos de celo irregulares o extendidas y la pérdida de pre-implantación (300 mg / kg / día) . No hubo diferencias en el apareamiento, la fertilidad, y los parámetros de camada en ratas hembras que recibieron acetato de abiraterona. Efectos en ratas hembras fueron reversibles después de 4 semanas de la última administración de acetato de abiraterona.

La dosis de 30 mg / kg / día en ratas es de aproximadamente 0,3 veces la dosis recomendada de 1000 mg / día en base al área de superficie corporal.

En de 13 y 26 semanas de estudios en ratas y de 13 y 39 semanas de estudios en monos, una reducción en los niveles circulantes de testosterona se produjo con acetato de abiraterona en aproximadamente la mitad de la exposición clínica en humanos basada en el AUC. Como resultado, la disminución de peso de los órganos y no se observaron toxicidades en el sistema de macho y hembra reproductiva, glándulas suprarrenales, hígado, pituitaria (sólo ratas), y las glándulas mamarias masculinas. Los cambios en los órganos reproductores son consistentes con la actividad farmacológica antiandrogénica de acetato de abiraterona.

13.2 Toxicología y / o farmacología

Se observó un aumento dependiente de la dosis en las cataratas en ratas después de la administración de acetato de abiraterona oral diaria durante 26 semanas a partir de > 50 mg / kg / día (similar a la exposición clínica en humanos basada en el AUC). En un estudio de 39 semanas con monos con la administración de acetato de abiraterona oral diaria, no se observaron cataratas en dosis más altas (2 veces mayor que la exposición clínica basada en el AUC).

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia y seguridad de ZYTIGA con prednisona se estableció en tres estudios clínicos internacionales aleatorizados controlados con placebo. Todos los pacientes en estos estudios recibieron un análogo de GnRH o tenido orquiectomía bilateral antes. Los pacientes con el tratamiento con ketoconazol previa para el cáncer de próstata y una historia de trastornos de las glándulas suprarrenales o pituitarias fueron excluidos de estos ensayos. El uso concurrente de espironolactona no se le permitió durante el período de estudio.

COU-AA-301: Los pacientes con metástasis CRPC que habían recibido quimioterapia con docetaxel antes

En COU-AA-301 (NCT00638690), un total de 1195 pacientes fueron aleatorizados 2: 1 para recibir ya sea ZYTIGA por vía oral a una dosis de 1000 mg una vez al día en combinación con prednisona 5 mg por vía oral dos veces al día (N = 797) o placebo una vez diaria más prednisona 5 mg por vía oral dos veces al día (N = 398). Los pacientes asignados al azar a cualquiera de los brazos eran para continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad (definida como un aumento del 25% en PSA sobre del paciente línea de base / nadir junto con la progresión radiográfica protocolo definidos y la progresión sintomática o clínica), la iniciación de un nuevo tratamiento, toxicidad inaceptable o retirada .

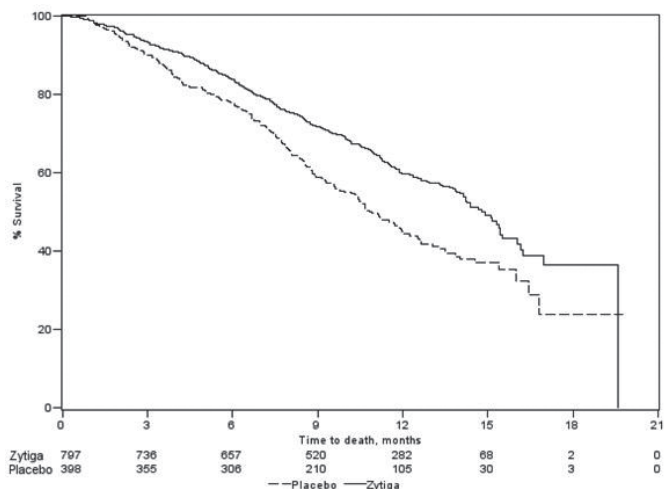
Los siguientes datos demográficos del paciente y características de la enfermedad de línea de base fueron equilibradas entre los grupos de tratamiento. La mediana de edad fue de 69 años (rango 39 a 95) y la distribución racial fue del 93% caucásicos, 3,6% Negro, 1,7%, y 1,6% otros. Ochenta y nueve por ciento de los pacientes incluidos tenían una puntuación estado funcional ECOG de 0-1 y el 45% tuvo una breve del dolor-Short Form puntuación de ≥ 4 (paciente informó de peor dolor durante las 24 horas anteriores). El noventa por ciento de los pacientes tenían metástasis en los huesos y el 30% tienen afectación visceral. El setenta por ciento de los pacientes tenían evidencia radiográfica de progresión de la enfermedad y el 30% tienen la progresión del PSA-solamente. El setenta por ciento de los pacientes habían recibido previamente régimen de quimioterapia citotóxica uno y 30% recibido dos regímenes. El análisis intermedio protocolo pre-especificado se llevó a cabo después de 552 muertes y mostró una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia global (OS) en pacientes tratados con ZYTIGA con prednisona en comparación con los pacientes en el placebo con el brazo prednisona (Tabla 9 y la Figura 1). Un análisis de supervivencia actualizado se llevó a cabo cuando se observaron 775 muertes (97% del número previsto de muertes para el análisis final). Los resultados de este análisis fueron consistentes con los del análisis interino (Tabla 7).

Tabla 7: La supervivencia global de los pacientes tratados con placebo en ZYTIGA o

Combinación con prednisona en COU-AA-301 (por intención de tratar el análisis)	ZYTIGA con prednisona (N = 797)	Placebo con prednisona (N = 398)
Análisis de supervivencia primaria		
Muerto (%)	333 (42%)	219 (55%)
La mediana de supervivencia (meses) (CI 95%)	14.8 (14.1, 15.4)	10.9 (10.2, 12.0)
p-valor ¹	<0,0001	
Cociente de riesgos (95% CI) ²	0.646 (0.543, 0.768)	
Análisis de supervivencia actualizado		
Muerto (%)	501 (63%)	274 (69%)
La mediana de supervivencia (meses) (CI 95%)	15.8 (14.8, 17.0)	11.2 (10.4, 13.1)
Cociente de riesgos (95% CI) ²	0.740 (0.638, 0.859)	

¹ valor de p se deriva de una prueba de log-rank estratificada por ECOG puntuación de estado de rendimiento (0-1 vs. 2), la puntuación de dolor (ausente vs. presente), el número de regímenes de quimioterapia anteriores (1 vs. 2), y el tipo de progresión de la enfermedad (PSA solamente vs. radiográfica).
² Cociente de riesgos se deriva de un modelo de riesgos proporcionales de estratificado. Cociente de riesgos <1 favores ZYTIGA con prednisona.

Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global en COU-AA-301 (Trat Intención de Análisis)



COU-AA-302: Los pacientes con metástasis CRPC que no habían recibido quimioterapia citotóxica previa

En COU-AA-302 (NCT00887198), 1088 pacientes fueron asignados al azar 1: 1 para recibir ya sea ZYTIGA por vía oral a una dosis de 1000 mg una vez al día (N = 546) o placebo por vía oral una vez al día (N = 542). Ambos brazos se les dio simultánea de prednisona 5 mg dos veces al día. Los pacientes continuaron el tratamiento hasta radiográfica o clínica (quimioterapia citotóxica, radiación o tratamiento quirúrgico para el cáncer, dolor que requiere opioides crónicos, o disminución estado de rendimiento ECOG de 3 o más) progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o retirada. Se excluyeron los pacientes con dolor moderado o severo, el uso de opiáceos para el dolor del cáncer o metástasis de órganos viscerales. Demografía de los pacientes estaban equilibradas entre los grupos de tratamiento. La mediana de edad fue de 70 años. La distribución por razas de los pacientes tratados con ZYTIGA fue del 95% caucásicos, 2,8% Negro, 0,7% asiáticos y el 1,1% Otros. El estado de rendimiento ECOG de 0 para 76% de los pacientes, y 1 para 24% de los pacientes. variables de eficacia coprimarios fueron la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión radiográfica (PRSA). evaluación del dolor basal fue 0-1 (asintomáticos) en 66% de los pacientes y 2-3 (levemente sintomática) en 26% de los pacientes tal como se define por el dolor Inventory Short Form Breve (peor dolor en las últimas 24 horas). La supervivencia libre de progresión radiográfica se evaluó con el uso de estudios de imágenes secuenciales y se definió por el hueso de identificación de barrido de 2 o más nuevas lesiones óseas con la confirmación (Grupo de Cáncer de Próstata de Trabajo 2 criterios) y / o criterios de evaluación de respuesta modificados en los tumores sólidos (RECIST) criterios para progresión de las lesiones de tejidos blandos. Análisis de PRSA utilizados centralmente revisó-evaluación radiográfica de progresión. y 1 para 24% de los pacientes. variables de eficacia coprimarios fueron la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión radiográfica (PRSA). evaluación del dolor basal fue 0-1 (asintomáticos) en 66% de los pacientes y 2-3 (levemente sintomática) en 26% de los pacientes tal como se define por el dolor Inventory Short Form Breve (peor dolor en las últimas 24 horas). La supervivencia libre de progresión radiográfica se evaluó con el uso de estudios de imágenes secuenciales y se definió por el hueso de identificación de barrido de 2 o más nuevas lesiones óseas con la confirmación (Grupo de Cáncer de Próstata de Trabajo 2 criterios) y / o criterios de evaluación de respuesta modificados en los tumores sólidos (RECIST

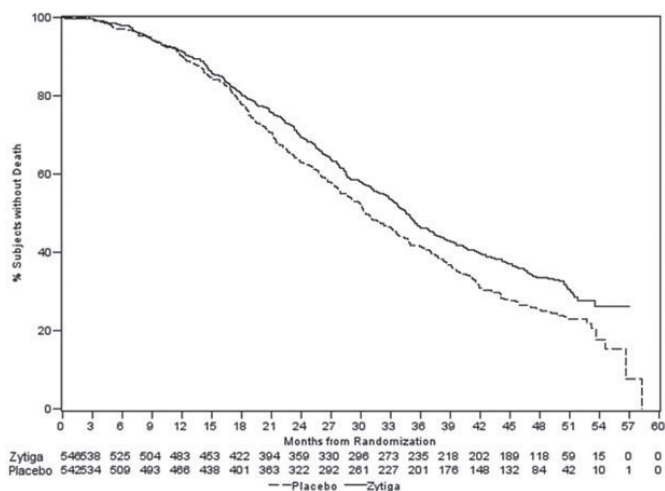
El análisis final prevista para el sistema operativo, llevado a cabo después de 741 muertes (mediana de seguimiento de 49 meses) demostró una mejoría OS estadísticamente significativa en los pacientes tratados con ZYTIGA con prednisona en comparación con los tratados con placebo con prednisona (Tabla 8 y Figura 2). Sesenta y cinco por ciento de los pacientes en el brazo ZYTIGA y 78% de los pacientes en el brazo de placebo utilizan terapias posteriores que pueden prolongar OS en metastásico CRPC. ZYTIGA se usó como un tratamiento posterior en el 13% de los pacientes en el brazo ZYTIGA y 44% de los pacientes en el brazo de placebo.

Tabla 8: La supervivencia global de los pacientes tratados con placebo en ZYTIGA o Combinación con prednisona en COU-AA-302 (Intención de tratar el análisis)

	ZYTIGA con prednisona (N = 546)	El placebo con prednisona (N = 542)
Sobrevivencia promedio		
muertes	354 (65%)	387 (71%)
La mediana de supervivencia (meses) (CI 95%)	34.7 (32.7, 36.8)	30.3 (28.7, 33.3)
p-valor ¹		0,0033
Cociente de riesgo ² (95% CI)		0.81 (0.70, 0.93)

¹ valor de p se deriva de una prueba de log-rank estratificada por ECOG puntuación de estado de rendimiento (0 vs. 1).
² Cociente de riesgos se deriva de un modelo de riesgos proporcionales de estratificado. Cociente de riesgos <1 favores ZYTIGA con prednisona.

Figura 2: Curvas de Kaplan Meier de supervivencia global en COU-AA-302



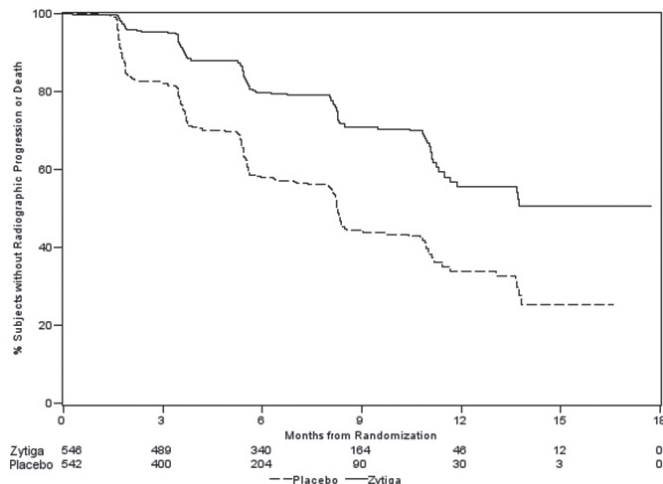
En el análisis PRSA pre-especificada, 150 (28%) pacientes tratados con ZYTIGA con prednisona y 251 (46%) pacientes tratados con placebo con prednisona tenía progresión radiográfica. Se observó una diferencia significativa en PRSA entre grupos de tratamiento (Tabla 9 y la Figura 3).

Tabla 9: radiográfica supervivencia libre de progresión de los pacientes tratados con De cualquier ZYTIGA o placebo en combinación con prednisona en COU-AA-302 (análisis por intención de tratar)

	ZYTIGA con prednisona (N = 546)	Placebo con prednisona (N = 542)
La supervivencia libre de progresión radiográfica		
Progresión o muerte	150 (28%)	251 (46%)
PRSA mediana (meses) (CI 95%)	NR (11.66, NR)	8.28 (8.12, 8.54)
p-valor ¹		<0,0001
Cociente de riesgo ² (95% CI)		0.425 (0.347, 0.522)

NR = No alcanza.
¹ valor de p se deriva de una prueba de log-rank estratificada por ECOG puntuación de estado de rendimiento (0 vs. 1).
² Cociente de riesgos se deriva de un modelo de riesgos proporcionales de estratificado. Cociente de riesgos <1 favores ZYTIGA con prednisona.

Figura 3: Curvas de Kaplan Meier de supervivencia libre de progresión radiográfica en COU-AA-302 (Intención de tratar el análisis)



Los análisis primarios de eficacia son compatibles con los siguientes criterios de valoración definidos de forma prospectiva. El tiempo medio de inicio de la quimioterapia citotóxica fue 25,2 meses para los pacientes en el brazo ZYTIGA y 16,8 meses para los pacientes en el brazo de placebo (HR = 0,580; IC del 95%: [0,487, 0,691], p <0,0001). No se alcanzó la mediana de tiempo hasta el uso de opiáceos para el dolor de cáncer de próstata en pacientes que reciben ZYTIGA y fue de 23,7 meses para los pacientes que recibieron placebo (HR = 0,686; IC del 95%: [0,566, 0,833], p = 0,0001). El tiempo para el uso de opiáceos resultado fue apoyado por un retraso en el paciente refiere dolor creciente a favor del grupo ZYTIGA.

Latitud: Los pacientes con alto riesgo metastásico CSPC

En Latitud (NCT01715285), 1199 pacientes con metástasis CSPC de alto riesgo fueron asignados al azar 1: 1 para recibir ya sea ZYTIGA por vía oral a una dosis de 1000 mg una vez al día con prednisona 5 mg una vez al día (N = 597) o placebos por vía oral una vez al día (N = 602). enfermedad de alto riesgo se define como que tiene al menos dos de los tres factores de riesgo al inicio del estudio: una puntuación total de Gleason de ≥8, la presencia de ≥3 lesiones en la gammagrafía ósea, y la evidencia de metástasis viscerales medibles. Se excluyeron los pacientes con insuficiencia cardíaca significativa, suprarrenal, o disfunción hepática. Los pacientes continuaron el tratamiento hasta la progresión radiológica o clínica de la enfermedad, toxicidad inaceptable, la retirada o la muerte. La progresión clínica se definió como la necesidad de quimioterapia citotóxica, radiación o tratamiento quirúrgico para el cáncer, el dolor que requieren opioides crónicas, o el declive estado funcional ECOG a ≥3. Demografía de los pacientes estaban equilibradas entre los grupos de tratamiento. La mediana de edad fue de 67 años entre todos los sujetos asignados al azar. La distribución racial de los pacientes tratados con ZYTIGA era 69% caucásicos, 2,5% Negro, 21%, y

8,1% Otros. El estado de rendimiento ECOG de 0 para 55%, 1 para 42%, y 2 para 3,5% de los pacientes. evaluación del dolor basal fue 0-1 (asintomáticos) en 50% de los pacientes, 2-3 (levemente sintomáticos) en 23% de los pacientes, y ≥4 en 28% de los pacientes tal como se define por el formulario de inventario-Short Breve Dolor (peor dolor durante las últimas 24 horas).

Un resultado importante de eficacia fue la supervivencia global. El análisis intermedio pre-especificado después de 406 muertes mostró una mejora estadísticamente significativa en la SG en pacientes en ZYTIGA con prednisona en comparación con aquellos en placebos. Veintiún por ciento de los pacientes en el brazo ZYTIGA y 41% de los pacientes en los placebos brazo de los recibieron terapias posteriores que pueden prolongar OS en metastásico CRPC. Un análisis de supervivencia se realizó actualizada cuando se observaron 618 muertes. El tiempo medio de seguimiento fue de 52 meses. Los resultados de este análisis fueron consistentes con los del análisis intermedio pre-especificado (Tabla 10 y la Figura 4). En el análisis actualizado, 29% de los pacientes en el brazo ZYTIGA y 45% de los pacientes en los placebos brazo de los recibieron terapias posteriores que pueden prolongar OS en metastásico CRPC.

Tabla 10: La supervivencia global de los pacientes tratados con ZYTIGA o placebos en Latitud (Intención de tratar el análisis)

	ZYTIGA con prednisona (N = 597)	Los placebos (N = 602)
Sobrevivencia promedio		
Muerto (%)	169 (28%)	237 (39%)
La mediana de supervivencia (meses) (CI 95%)	NE (NE, NE)	34,7 (33,1, NE)
p-valor ²	<0,0001	
Cociente de riesgos (95% CI) ³	0.62 (0.51, 0.76)	
Actualizado supervivencia global		
Muerto (%)	275 (46%)	343 (57%)
La mediana de supervivencia (meses) (CI 95%)	53.3 (48.2, NE)	36.5 (33.5, 40.0)
Cociente de riesgos (95% CI) ³	0.66 (0.56, 0.78)	

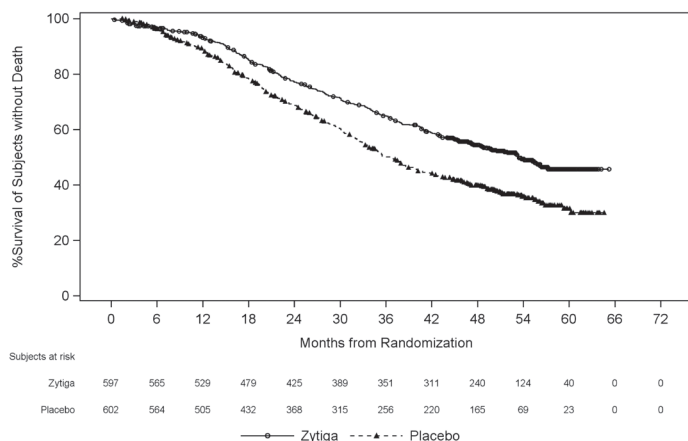
NE = No estimable.

¹ Esto se basa en el análisis intermedio pre-especificado

² Valor p es de prueba de log-rank estratificada por puntuación ECOG PS (0/1 o 2) y visceral (ausente o presente).

³ Cociente de riesgos se deriva de un modelo de riesgos proporcionales de estratificado. Cociente de riesgos <1 favores ZYTIGA con prednisona.

Figura 4: Kaplan-Meier Parcela de supervivencia global; Intención de tratar Población Análisis de LATITUD Actualizado



El resultado principal de eficacia fue apoyada por un retraso estadísticamente significativa en el tiempo de inicio de la quimioterapia para pacientes en el brazo ZYTIGA en comparación con los del grupo de placebo. No se alcanzó la mediana de tiempo hasta inicio de la quimioterapia para pacientes en ZYTIGA con prednisona y fue de 38,9 meses para los pacientes en placebos (HR = 0,44; IC del 95%: [0,35, 0,56], p <0,0001).

16 / ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

ZYTIGA (acetato de abiraterona) tabletas están disponibles en los puntos fuertes y los paquetes listados a continuación:

- ZYTIGA 500 comprimidos recubiertos con película mg**
comprimidos de color púrpura, de forma ovalada, marcado con "AA" una cara y "500" en el otro lado.

NDC 57894-195-06 60 comprimidos disponibles en botellas de polietileno de alta densidad
- ZYTIGA 250 mg comprimidos no recubiertos**
Blanco para tabletas off-blanco, de forma ovalada, marcado con "AA250" en una cara. NDC 57894-150-12 120 comprimidos disponibles en alta densidad botellas de polietileno de almacenamiento y manejo

Almacenar a 20 ° C a 25 ° C (68 ° F a 77 ° F); excursiones permitidas en el intervalo de 15 ° C a 30 ° C (59 ° F a 86 ° F) [ver Temperatura ambiente controlada USP].

Mantener fuera del alcance de los niños.

Basándose en su mecanismo de acción, ZYTIGA puede hacer daño al feto en desarrollo. Las mujeres que están embarazadas o mujeres que pueden estar embarazadas no deben manipular ZYTIGA 250 mg comprimidos no recubiertos o otras tabletas zytiga si, aplastar, o dañados sin protección, por ejemplo, guantes [ver Uso en poblaciones específicas (8.1)].

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Aconsejar al paciente que lea la etiqueta para el paciente aprobada por la FDA (Información del paciente)

Hipopotasemia, retención de líquidos, y las reacciones adversas cardiovasculares

- Informar a los pacientes que ZYTIGA se asocia con hipertensión, hipocalcemia, y edema periférico que puede conducir a la prolongación del intervalo QT y torsades de pointes en pacientes que desarrollan hipopotasemia, teniendo ZYTIGA. Aconsejar a los pacientes de que su presión arterial, potasio en suero y de los signos y síntomas de la retención de líquidos serán monitorizados clínicamente al menos mensualmente. Aconsejar a los pacientes a que se adhieran a los corticosteroides y reportar los síntomas de la hipertensión, hipocalcemia, o edema a su profesional de la salud [ver Advertencias y precauciones (5.1)].

insuficiencia suprarrenal

- Informar a los pacientes que ZYTIGA con prednisona está asociada con insuficiencia suprarrenal. Aconsejar a los pacientes que informen síntomas de insuficiencia suprarrenal a su profesional de la salud [ver Advertencias y precauciones (5.2)].

hepatotoxicidad

- Informar a los pacientes que ZYTIGA se asocia con hepatotoxicidad grave. Informar a los pacientes de que su función hepática se vigila por medio de análisis de sangre. Aconsejar a los pacientes que informen inmediatamente síntomas de hepatotoxicidad a su profesional de la salud [ver Advertencias y precauciones (5.3)].

Su uso en combinación con Ra del radio 223 dicloruro

- Aconsejar a los pacientes que el radio Ra 223 dicloruro mostró un aumento de la mortalidad y una mayor tasa de fractura cuando se usan en combinación con ZYTIGA más prednisona / prednisolona. Informar a los pacientes a hablar con su médico acerca de cualquier otro medicamento o tratamiento que están tomando actualmente para el cáncer de próstata [ver Advertencias y precauciones (5.4)].

Dosificación y Administración

- Informar a los pacientes que ZYTIGA se toma una vez al día con prednisona (una o dos veces al día de acuerdo con las instrucciones de su proveedor de atención médica) y para no interrumpir o detener cualquiera de estos medicamentos sin consultar a su profesional de la salud.
- Informar a los pacientes que reciben terapia con GnRH que necesitan para mantener este tratamiento durante el curso del tratamiento con ZYTIGA.
- Instruir a los pacientes a tomar ZYTIGA con el estómago vacío, al menos una hora antes o por lo menos dos horas después de una comida. ZYTIGA tomada con causas de alimentos aumento de la exposición y puede dar lugar a reacciones adversas. Instruir a los pacientes a tragar comprimidos enteros con agua y no aplastar o masticar los comprimidos [ver Dosificación y administración (2.3)].
- Informar a los pacientes que si se olvida una dosis de ZYTIGA o prednisona, que deben tomar su dosis normal al día siguiente. Si se salta más de una dosis al día, informar a los pacientes a comunicarse con su proveedor de atención médica [ver Dosificación y administración (2.3)].

La toxicidad embriofetal

- Informar a los pacientes que ZYTIGA puede hacer daño al feto en desarrollo y puede causar la pérdida del embarazo.
- Aconsejar a los hombres con parejas femeninas de la capacidad de reproducción a utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante 3 semanas después de la última dosis de ZYTIGA [Ver Uso en poblaciones específicas (8.1)].
- Aconsejar a las mujeres que están embarazadas o mujeres que pueden estar embarazadas no manejar ZYTIGA 250 mg comprimidos no recubiertos o otras tabletas zytiga si está roto, aplastado o dañado sin protección, por ejemplo, guantes [ver Uso en poblaciones específicas (8.1) y / ALMACENAMIENTO y manipulación (16)].

Esterilidad

- Aconsejar a los pacientes masculinos que ZYTIGA puede afectar la fertilidad [ver Uso en poblaciones específicas (8.3)].

Producto de Bélgica

500 mg comprimidos

Fabricado por:
Patheon France SAS Bourgoin
Jallieu, Francia

Comprimidos de 250 mg

Fabricado por:
Patheon Inc. Mississauga,
Canadá

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

© 2011, 2017 compañías Janssen Pharmaceutical Revisado: 06/2019



INFORMACIÓN DEL PACIENTE

ZYTIGA® (Zye-tee-ga) (acetato de abiraterona)
tabletas

¿Cuál es ZYTIGA?

ZYTIGA es un medicamento recetado que se utiliza junto con prednisona. ZYTIGA se utiliza para tratar a los hombres con cáncer de próstata que se ha extendido a otras partes del cuerpo.

No se sabe si ZYTIGA es seguro y eficaz en las mujeres o los niños.

Antes de tomar ZYTIGA, informe a su médico acerca de todas sus condiciones médicas, incluso si:

- tiene problemas de corazón
- tener problemas en el hígado
- tiene un historial de problemas suprarrenales
- tiene un historial de problemas de la pituitaria
- están recibiendo cualquier otro tratamiento para el cáncer de próstata
- si está embarazada o planea quedar embarazada. ZYTIGA puede causar daño al feto y la pérdida del embarazo (aborto involuntario). Las mujeres que están o pueden quedar embarazadas no deben manipular comprimidos sin recubrir zytiga u otras tabletas zytiga si, aplastar, o dañados sin protección, tales como guantes.
- tener una pareja que está embarazada o puede quedar embarazada.
 - ° Los hombres que tienen parejas femeninas que son capaces de quedarse embarazadas deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces (anticoncepción) durante el tratamiento con ZYTIGA y durante 3 semanas después de la última dosis de ZYTIGA.
- en período de lactancia o un plan para amamantar. No se sabe si ZYTIGA pasa a la leche materna.

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma o tratamientos que recibe, incluyendo la prescripción y medicamentos de venta libre, vitaminas y suplementos de hierbas. ZYTIGA puede interactuar con muchos otros medicamentos. No se debe iniciar o detener cualquier medicamento antes de hablar con el profesional de la salud que prescribe ZYTIGA. Conozca los medicamentos que toma. Mantenga una lista de ellos con usted para mostrar a su médico y farmacéutico cuando reciba un nuevo medicamento.

¿Cómo debo tomar ZYTIGA?

- Tome ZYTIGA y prednisona exactamente como su médico le indica.
- Tome su dosis prescrita de ZYTIGA 1 vez al día.
- Su profesional médico puede cambiar la dosis si es necesario.
- **No cambie ni deje de tomar la dosis prescrita de ZYTIGA o prednisona sin hablar con su proveedor de atención médica.**
- Tome ZYTIGA con el estómago vacío, al menos una hora antes o por lo menos dos horas después de una comida. **No tome ZYTIGA con los alimentos.** Tomando ZYTIGA con alimentos puede causar más de la medicina para ser absorbido por el cuerpo que se necesita y esto puede causar efectos secundarios.
- Golondrina ZYTIGA comprimidos enteros. No triture ni mastique las pastillas.
- Tome las pastillas de zytiga con agua.
- Si se olvida una dosis de ZYTIGA o prednisona, tome la dosis recetada al día siguiente. Si se olvida de más de 1 dosis, informe a su proveedor de atención médica de inmediato.
- Su profesional médico le hará análisis de sangre para detectar efectos secundarios.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de ZYTIGA? ZYTIGA

puede causar efectos secundarios graves, incluyendo:

- **La presión arterial alta (hipertensión), los niveles de potasio en la sangre (hipopotasemia), retención de líquidos (edema), y latidos irregulares del corazón pueden ocurrir durante el tratamiento con ZYTIGA.** Esto puede ser potencialmente mortal. Para disminuir la probabilidad de que esto ocurra, debe tomar prednisona con ZYTIGA exactamente como su médico le indica. El profesional médico le revisará la presión arterial, análisis de sangre para comprobar sus niveles de potasio, y comprobar que no existen signos y síntomas de retención de líquidos todos los meses durante el tratamiento con ZYTIGA.

Informe a su médico si tiene alguno de los siguientes síntomas:

- mareo
- latidos cardíacos rápidos o irregulares
- sentir desmayos o mareos
- dolor de cabeza
- Confusión
- debilidad muscular
- dolor en las piernas
- hinchazón en las piernas o los pies
- **problemas suprarrenales** puede suceder si deja de tomar prednisona, una infección, o tiene estrés.
- **Los problemas del hígado.** Usted puede desarrollar cambios en la prueba de sangre de la función hepática. Su médico le realizará análisis de sangre para comprobar su hígado antes del tratamiento con ZYTIGA y durante el tratamiento con ZYTIGA. La insuficiencia hepática puede ocurrir, lo que puede conducir a la muerte. Informe a su médico si nota cualquiera de los siguientes cambios:
 - coloración amarillenta de la piel o los ojos
 - oscurecimiento de la orina
 - náuseas o vómitos intensos
- **Aumento del riesgo de fractura ósea y la muerte** cuando ZYTIGA y prednisona o prednisolona, se utiliza en combinación con un tipo de radiación llamado radio Ra 223 dicloruro. Informe a su médico acerca de cualquier otro tratamiento que esté tomando para el cáncer de próstata.

Los efectos secundarios más comunes de ZYTIGA incluyen:

- sentirse muy cansado
- dolor en las articulaciones
- Alta presión sanguínea
- náusea
- hinchazón en las piernas o los pies
- niveles de potasio bajo en sangre
- sofocos
- Diarrea
- vómitos
- la nariz infectada, los senos nasales o garganta (frío)
- tos
- dolor de cabeza
- glóbulos rojos (anemia)
- el colesterol y los triglicéridos
- los niveles de azúcar en sangre
- ciertos otros análisis de sangre anormales

ZYTIGA puede causar problemas de fertilidad en los hombres, que pueden afectar la capacidad de tener hijos. Hable con su proveedor de atención médica si tiene alguna preocupación acerca de la fertilidad.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de ZYTIGA. Llame a su médico para consejo médico sobre efectos secundarios. Puede reportar efectos secundarios a la FDA al 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo guardar ZYTIGA?

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

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

Información general sobre ZYTIGA.

Los medicamentos se prescriben a veces para fines distintos a los que están incluidos en un folleto de información del paciente. No utilice zytiga para una enfermedad para la cual no fue recetado. No le dé ZYTIGA a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted. Se puede hacerles daño.

Puede pedir a su médico o farmacéutico para obtener información sobre ZYTIGA que está escrita para los profesionales de la salud.

¿Cuáles son los ingredientes de ZYTIGA?

Ingrediente activo: acetato de abiraterona

Ingredientes inactivos:

500 mg comprimidos recubiertos con película: dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, hipromelosa, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, celulosa microcristalina silicificada, y laurilsulfato de sodio. La película de recubrimiento contiene hierro negro, óxido de hierro rojo, polietilenglicol, alcohol polivinílico, talco, y dióxido de titanio.

250 mg comprimidos sin recubrir: dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa de sodio, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, povidona y lauril sulfato de sodio.

Producto de Bélgica

500 mg comprimidos Fabricado por: Patheon France SAS, Bourgoin Jallieu, Francia

Comprimidos de 250 mg Fabricado por: Patheon Inc., Mississauga, Canadá

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

Para obtener más información, llame a Janssen Biotech, Inc. al 1-800-526-7736 (1-800-JANSSEN) o ir a www.Zytiga.com. © 2011, 2017 compañías

Janssen Pharmaceutical