

MODELO DE BULA (CCDS 1011 + 0313)

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ZYTIGA™
acetato de abiraterona

APRESENTAÇÃO

Comprimidos de 250 mg de acetato de abiraterona em frasco com 120 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém 250 mg de acetato de abiraterona, que corresponde a 223 mg de abiraterona.
Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, croscarmellose sódica, povidona, laurilsulfato de sódio, estearato de magnésio, dióxido de silício coloidal.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

INDICAÇÕES

O medicamento **ZYTIGA™**, em combinação com prednisona ou prednisolona, é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de próstata avançado metastático resistente à castração e que receberam quimioterapia prévia com docetaxel.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de **ZYTIGA™** foi estabelecida em um estudo clínico fase 3, multicêntrico, randomizado, controlado com placebo em pacientes com câncer de próstata avançado metastático e resistente à castração, que haviam recebido quimioterapia prévia contendo um taxano. O número de pacientes que estavam em uso de análogo de LHRH ou haviam sido submetidos previamente à orquiectomia era de 1195. No braço experimental, **ZYTIGA™** foi administrado na dose de 1000 mg ao dia, associado a 5 mg duas vezes ao dia de prednisona ou prednisolona (n=797). Os pacientes do grupo controle receberam placebo e 5 mg duas vezes ao dia de prednisona ou prednisolona (n=398).

As alterações nos resultados radiográficos ou na concentração sérica de Antígeno Prostático Específico (PSA) de forma independente nem sempre predizem o benefício clínico. Portanto, neste estudo foi recomendado que os pacientes continuassem recebendo os respectivos fármacos do estudo até que houvesse progressão do PSA (25% de aumento confirmado em relação ao nível basal/nadir), em conjunto com a progressão radiográfica definida no protocolo e a progressão sintomática ou clínica. O objetivo primário de eficácia foi a sobrevida global.

Onze por cento (11%) dos pacientes recrutados tinham “performance status ECOG” (Eastern Cooperative Oncology Group) igual a 2; 70% tinham evidência radiográfica de progressão da doença com ou sem progressão do PSA; 70% haviam recebido uma quimioterapia citotóxica anteriormente e 30% haviam recebido duas. Metástase hepática estava presente em 11% dos pacientes tratados com **ZYTIGA™**.

Em uma análise planejada conduzida após a ocorrência de 552 óbitos, 42% (333 de 797) dos pacientes tratados com **ZYTIGA™** morreram em comparação com 55% (219 de 398) dos pacientes tratados com placebo. Uma melhora estatisticamente significativa na mediana da sobrevida global foi observada em pacientes tratados com **ZYTIGA™** (veja Tabela 1 e Figura 1). Uma análise de sobrevida atualizada foi conduzida quando 775 óbitos foram observados (97% do número planejado de óbitos ao final da análise). Os resultados desta análise de sobrevida atualizada foram consistentes com a análise de sobrevida primária (veja a Tabela 1).

Tabela 1: Sobrevida global de pacientes tratados com ZYTIGA™ ou placebo em combinação com prednisona ou prednisolona mais agonistas de LHRH ou orquiectomia anterior.

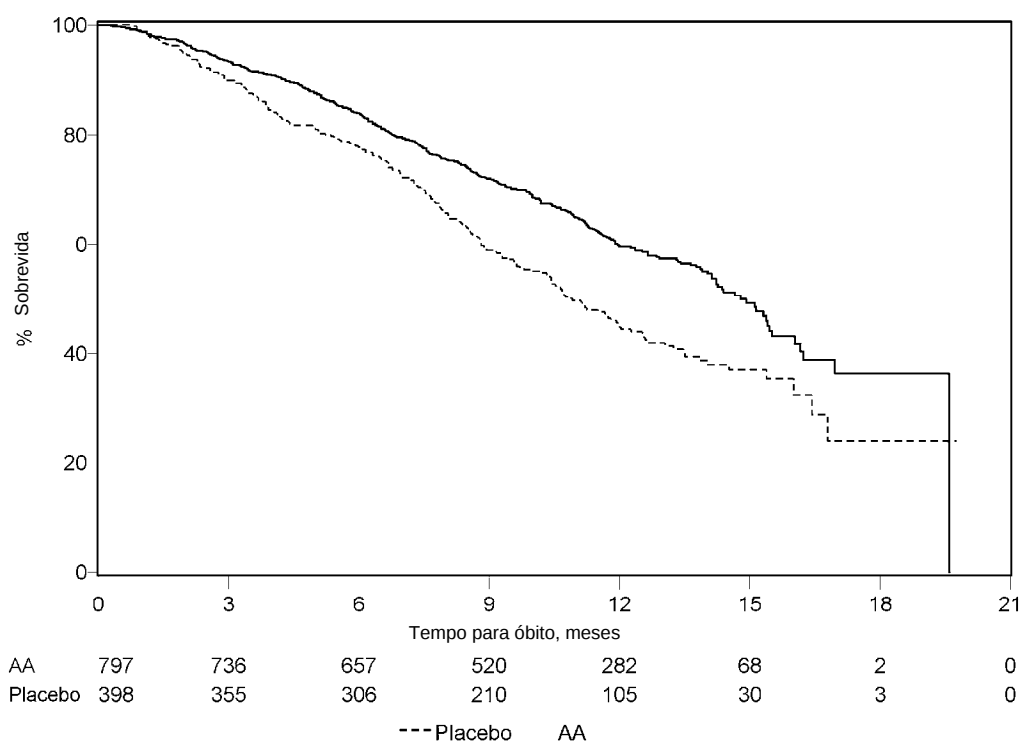
	ZYTIGA™ (N=797)	Placebo (N=398)
--	---------------------------	---------------------------

Análise de Sobrevida Primária		
Óbitos	333 (42%)	219 (55%)
Sobrevida global mediana, em meses (95% IC)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
Valor de p	<0,0001	-
Razão de risco* (95% IC)	0,646 (0,543; 0,768)	-
Análise de Sobrevida Atualizada		
Óbitos	501 (63%)	274 (69%)
Sobrevida global mediana, em meses (95% IC)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
Razão de risco* (95% IC)	0,740 (0,638; 0,859)	-

* Razão de risco <1 favorece ZYTIGA™

Em todos os pontos de avaliação após poucos meses de tratamento, uma proporção maior de pacientes tratados com ZYTIGA™ continuava viva em comparação com a proporção de pacientes tratados com placebo (veja Figura 1).

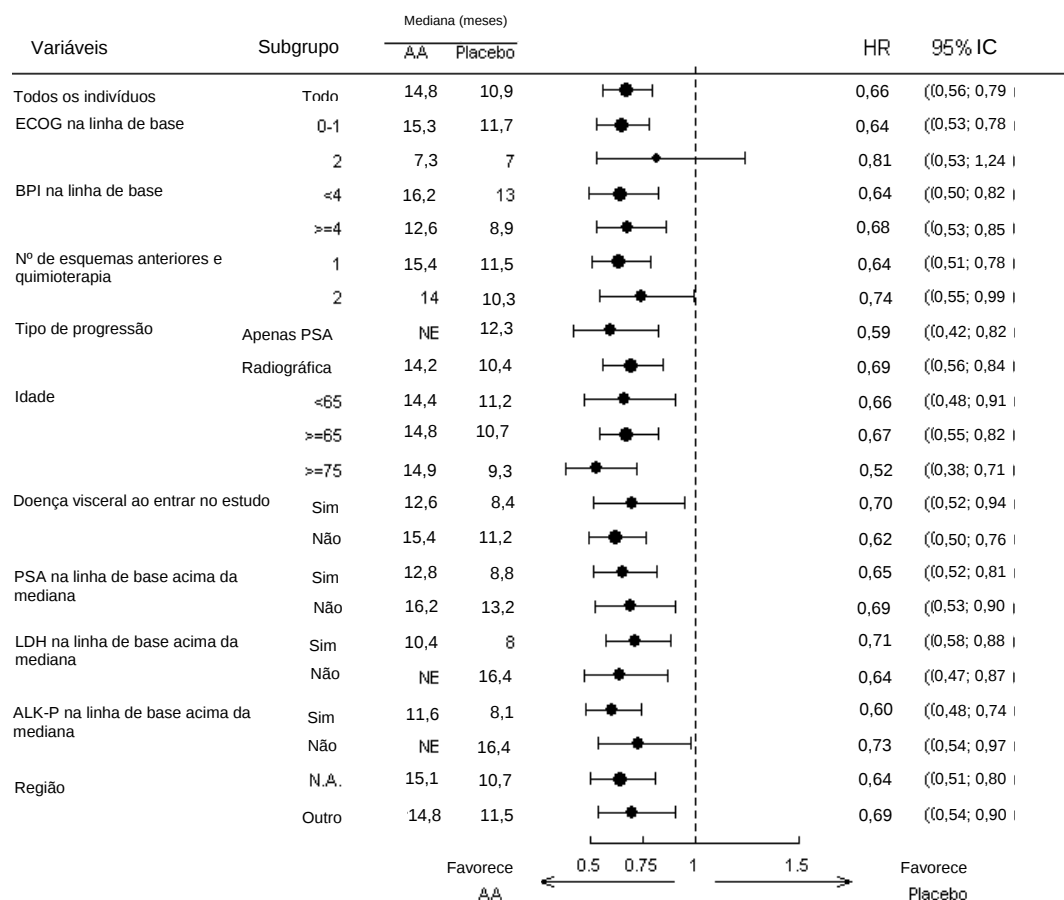
Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier para a sobrevida de pacientes tratados com ZYTIGA™ ou placebo em combinação com prednisona ou prednisolona mais agonistas de LHRH ou orquiectomia anterior.



AA = ZYTIGA™

As análises da sobrevida por subgrupo mostraram um benefício consistente de sobrevida para o tratamento com ZYTIGA™ (veja Figura 2).

Figura 2: Sobrevida global por subgrupo: Razão de risco e intervalo de confiança de 95%.



AA = **ZYTIGA**TM, ALK-P = fosfatase alcalina; BPI = Inventário Breve da Dor; IC = intervalo de confiança; ECOG = escore de desempenho do “Eastern Cooperative Oncology Group”; HR = razão de risco; LDH = desidrogenase lática; NA = América do Norte; NE = não avaliável

Além do aumento observado na sobrevida global, todos os objetivos secundários do estudo favoreceram **ZYTIGA**TM e foram estatisticamente significativos depois do ajuste para multiplicidade.

Os pacientes que receberam **ZYTIGA**TM demonstraram uma taxa de resposta do PSA total significativamente maior (definida como redução ≥ 50% em relação à linha de base) em comparação com os pacientes que receberam o placebo: 38% versus 10%, p<0,0001.

O tempo mediano para progressão do PSA foi 10,2 meses para os pacientes tratados com **ZYTIGA**TM e 6,6 meses para os pacientes tratados com placebo (Razão de risco = 0,580; IC 95%: [0,462; 0,728], p<0,0001).

A sobrevida mediana livre de progressão radiográfica foi 5,6 meses para os pacientes tratados com **ZYTIGA**TM e 3,6 meses para os pacientes que receberam placebo (Razão de risco = 0,673; IC 95%: [0,585; 0,776], p<0,0001).

Dor

A proporção de pacientes com alívio da dor foi maior e estatisticamente significativo no grupo **ZYTIGA**TM comparado ao grupo placebo (44% versus 27%, p=0,0002). Um paciente com resposta para alívio da dor foi definido como aquele paciente que apresentou redução de pelo menos 30% no escore de intensidade da pior dor pelo Inventário Breve da Dor (BPI-SF) em relação à linha de base, durante as últimas 24 horas, sem aumento do escore de uso de analgésicos observado em duas visitas consecutivas. Apenas pacientes com escore de dor ≥ 4 na linha de base e pelo menos um escore de dor depois da linha de base foram analisados (n=512) quanto ao alívio da dor.

Uma proporção menor de pacientes tratados com **ZYTIGA™** apresentou progressão da dor em comparação aos pacientes tomando placebo em 6 meses (22% versus 28%), 12 meses (30% versus 38%) e 18 meses (35% versus 46%). Progressão da dor foi definida como um aumento $\geq 30\%$ no escore de intensidade da pior dor pelo BFI-SF da linha de base, nas últimas 24 horas, sem diminuição do escore de uso de analgésicos observado em duas visitas consecutivas ou um aumento $\geq 30\%$ no escore de uso de analgésicos em duas visitas consecutivas. O tempo para progressão da doença no 25º percentil foi 7,4 meses no grupo **ZYTIGA™** versus 4,7 meses no grupo placebo.

Eventos relacionados ao esqueleto

Uma proporção menor de pacientes no grupo **ZYTIGA™** teve eventos relacionados ao esqueleto em comparação ao grupo placebo em 6 meses (18% versus 28%), 12 meses (30% versus 40%) e 18 meses (35% versus 40%). O tempo para o primeiro evento relacionado ao esqueleto no 25º percentil no grupo **ZYTIGA™** foi duas vezes maior em relação ao grupo controle no tempo 9,9 meses versus 4,9 meses. Um evento relacionado ao esqueleto foi definido como uma fratura patológica, compressão da medula espinhal, radiação paliativa no osso ou cirurgia óssea.

Referências

1. H. I. Scher, C. Logothetis, A. Molina, et al. Improved survival outcomes in clinically relevant patient subgroups from COU-AA-301, a phase III study of abiraterone acetate (AA) plus prednisone (P) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) progressing after docetaxel-based chemotherapy. J Clin Oncol 29: 2011 (Suppl 7; Abstr 4).
2. J.S. de Bono, C.J. Logothetis, K. Fizazi, et al. Abiraterone Acetate (Aa) Plus Low Dose Prednisone (P) Improves Overall Survival (Os) In Patients (Pts) With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (Mcrpc) Who Have Progressed After Docetaxel-Based Chemotherapy (Chemo): Results Of Cou-Aa-301, A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Phase III. Study Annals of Oncology 21 (Suppl 8): viii1–viii12, LBA5, 2010.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

In vivo, o acetato de abiraterona (**ZYTIGA™**) é convertido em abiraterona, um inibidor da biossíntese de androgênios. Especificamente, abiraterona inibe seletivamente a enzima 17alfa-hidroxilase/C17,20-liase (CYP17). Esta enzima é expressa nos tecidos testicular, suprarrenal e do tumor prostático e é necessária para a biossíntese de androgênios nestes tecidos. Ela catalisa a conversão de pregnenolona e progesterona em precursores da testosterona, DHEA e androstenediona, respectivamente, pela 17 alfa-hidroxilação e clivagem da ligação C17,20. A inibição da CYP17 também resulta em um aumento da produção de mineralocorticoides pelas suprarrenais.

O carcinoma prostático sensível aos androgênios responde ao tratamento que diminui os níveis de androgênios. Os tratamentos de privação de androgênios, tais como utilização de agonistas de LHRH ou orquiectomia, diminuem a produção de androgênio nos testículos, mas não afetam a produção de androgênios pelas suprarrenais ou no tumor. O tratamento com **ZYTIGA™** diminui a testosterona sérica para níveis não detectáveis quando administrado com agonistas de LHRH (ou orquiectomia).

Efeitos farmacodinâmicos

ZYTIGA™ diminui a testosterona sérica e outros androgênios a níveis menores que aqueles alcançados com o uso de agonistas de LHRH isolados ou pela orquiectomia. Isto é o resultado da inibição da enzima CYP17 necessária para a biossíntese de androgênios. O antígeno prostático específico (PSA) serve como um biomarcador em pacientes com câncer de próstata. Em um estudo clínico fase 3 em pacientes que falharam à quimioterapia anterior com taxanos, 38% dos pacientes tratados com **ZYTIGA™** tiveram declínio de pelo menos 50% nos níveis de PSA em relação à linha de base comparado a 10% dos pacientes tratados com placebo.

A concentração sérica de testosterona é reduzida dentro de 12 horas após a administração da primeira dose do medicamento.

Propriedades Farmacocinéticas

Geral

Após a administração do acetato de abiraterona marcado com ^{14}C , a farmacocinética da abiraterona e do acetato de abiraterona foram estudadas em indivíduos, pacientes com câncer de próstata avançado metastático e pacientes sem câncer com insuficiência renal ou hepática. *In vivo*, o acetato de abiraterona é rapidamente convertido em abiraterona, um inibidor da biossíntese de androgênios.

Absorção

Depois da administração oral do acetato de abiraterona em jejum, o tempo para alcançar a concentração plasmática máxima da abiraterona é de aproximadamente 2 horas.

A administração do acetato de abiraterona com alimento, comparada com a administração em jejum, resulta em aumento de até 17 vezes na exposição sistêmica média da abiraterona, dependendo do conteúdo de gordura da refeição. Em função da variação comum do conteúdo e da composição das refeições, o uso de **ZYTIGATM** com estas pode resultar em exposições altamente variáveis. Portanto, **ZYTIGATM não deve ser tomado com alimentos**. **ZYTIGATM** deve ser tomado pelo menos duas horas após uma refeição e nenhum alimento deve ser ingerido durante pelo menos 1 hora após sua tomada. Os comprimidos devem ser deglutidos inteiros, com água.

Distribuição e ligação às proteínas

No plasma humano, a ligação da ^{14}C -abiraterona às proteínas plasmáticas é de 99,8%. O volume aparente de distribuição é de aproximadamente 5.630 L, sugerindo que a abiraterona é extensivamente distribuída para os tecidos periféricos.

Estudos *in vitro* demonstraram que o acetato de abiraterona é um inibidor da glicoproteína-P (P-gp). O acetato de abiraterona pode aumentar a exposição a medicamentos administrados concomitantemente os quais são substratos da P-gp, entretanto como o acetato de abiraterona é rapidamente convertido em abiraterona, não se espera inibição sistêmica da P-gp.

Metabolismo

Após a administração oral de ^{14}C -acetato de abiraterona na forma de cápsulas, o acetato de abiraterona é hidrolisado para abiraterona, a qual sofre metabolismo incluindo sulfatação, hidroxilação e oxidação, primariamente no fígado. A maior parte da radioatividade circulante (aproximadamente 92%) é encontrada na forma de metabólitos de abiraterona. Entre os 15 metabólitos detectáveis, dois metabólitos principais, sulfato de abiraterona e sulfato de N-óxido abiraterona, representam aproximadamente 43% da radioatividade total cada um.

Eliminação

A meia-vida média da abiraterona no plasma é de aproximadamente 15 horas, com base em dados de sujeitos sadios. Após a administração oral de ^{14}C -acetato de abiraterona, aproximadamente 88% da dose radioativa são recuperados nas fezes e aproximadamente 5% na urina. Os principais compostos presentes nas fezes são o acetato de abiraterona inalterado e a abiraterona (aproximadamente 55% e 22% da dose administrada, respectivamente).

Pacientes com insuficiência hepática

A farmacocinética da abiraterona foi avaliada em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada preexistente (Classe A e B de Child-Pugh, respectivamente) e em pacientes sadios controle. A exposição sistêmica à abiraterona depois de uma dose oral de 1000 mg aumentou em aproximadamente 11% e 260% em pacientes com insuficiência hepática leve e moderada preexistente, respectivamente. A meia-vida média da abiraterona é prolongada para aproximadamente 18 horas em pacientes com insuficiência hepática leve e aproximadamente 19 horas em pacientes com insuficiência hepática moderada. Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência hepática leve preexistente. **ZYTIGATM** não deve ser usado em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave preexistente. Para pacientes que desenvolvem hepatotoxicidade durante o tratamento com **ZYTIGATM**, pode ser necessário suspender o tratamento e ajustar a dose.

Pacientes com insuficiência renal

A farmacocinética da abiraterona foi comparada entre pacientes com doença renal terminal que estavam em hemodiálise e em indivíduos controle correspondentes, com função renal normal. A exposição sistêmica à abiraterona depois de uma dose oral única de 1000 mg não aumentou em pacientes com doença renal terminal em diálise.

A administração de **ZYTIGATM** em pacientes com insuficiência renal, incluindo insuficiência renal grave, não requer redução da dose.

Efeitos no intervalo QT

Em um estudo de segurança cardiovascular em pacientes com câncer de próstata avançado metastático não houve efeitos significativos do acetato de abiraterona sobre o intervalo QT/QTc.

CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado em mulheres grávidas ou que potencialmente possam estar grávidas.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipertensão, hipopotassemia e retenção de líquidos devido ao excesso de mineralocorticoides

ZYTIGA™ deve ser usado com cautela em pacientes com histórico de doença cardiovascular. A segurança de **ZYTIGA™** em pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo menor que 50% ou insuficiência cardíaca classe III ou IV da NYHA (“New York Heart Association”) não foi estabelecida. A hipertensão deve ser controlada e a hipopotassemia deve ser corrigida antes de iniciar o tratamento com **ZYTIGA™**.

ZYTIGA™ pode causar hipertensão, hipopotassemia e retenção de líquidos como consequência dos níveis aumentados de mineralocorticoides resultantes da inibição da CYP17. A administração concomitante de um corticosteroide suprime o impulso do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), resultando em redução da incidência e da gravidade destas reações adversas. É necessário ter cautela ao tratar pacientes cujas condições médicas subjacentes possam ser comprometidas por aumentos da pressão arterial, hipopotassemia ou retenção de líquidos, como por exemplo aqueles com insuficiência cardíaca, infarto recente do miocárdio ou arritmia ventricular. A pressão arterial, o potássio sérico e a retenção de líquidos devem ser monitorados pelo menos mensalmente.

Hepatotoxicidade

Aumentos acentuados das enzimas hepáticas levando à descontinuação do medicamento ou modificação da dose ocorreram em estudos clínicos controlados. Os níveis séricos de transaminases e bilirrubina devem ser determinados antes de iniciar o tratamento com **ZYTIGA™**, a cada duas semanas durante os primeiros três meses de tratamento e, depois disso, mensalmente. Se sintomas clínicos ou sinais sugestivos de hepatotoxicidade forem observados, as transaminases séricas, em particular a ALT (alanina aminotransferase) sérica, devem ser avaliadas imediatamente. Se a qualquer momento os níveis de ALT sofrerem aumento maior que 5 vezes o limite superior normal ou se os níveis de bilirrubina se elevarem acima de 3 vezes o limite superior normal, o tratamento com **ZYTIGA™** deve ser interrompido imediatamente e a função hepática monitorada com cuidado.

A retomada do tratamento com **ZYTIGA™** pode ocorrer apenas após o retorno dos testes de função hepática aos níveis da linha de base e as doses devem ser reduzidas.

Em pacientes que desenvolvem hepatotoxicidade grave (nível de ALT equivalente a 20 vezes o limite superior normal) a qualquer momento durante o tratamento, **ZYTIGA™** deve ser descontinuado e os pacientes não devem ser tratados novamente com o medicamento.

Retirada dos corticosteroides e cobertura de situações de estresse

Recomenda-se cautela e, se houver necessidade de suspender o tratamento com prednisona ou prednisolona, os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais de insuficiência adrenocortical. Se a administração de **ZYTIGA™** continuar após a suspensão dos corticosteroides, os pacientes devem ser acompanhados quanto a sintomas de excesso de mineralocorticoides.

Em pacientes recebendo prednisona ou prednisolona que estão sujeitos a estresse fora do comum, uma dose aumentada de um corticosteroide pode ser indicada antes, durante ou depois da situação estressante.

Dados pré-clínicos de segurança

- Toxicidade reprodutiva

Estudos de toxicidade sobre o desenvolvimento ou reprodução não foram conduzidos com o acetato de abiraterona; no entanto, em todos os estudos de toxicologia em animais, foram observadas alterações nos órgãos reprodutivos e elas foram consistentes com a atividade farmacológica da abiraterona. **ZYTIGA™** é contraindicado na gravidez.

- Carcinogênese e genotoxicidade

Não foram conduzidos estudos de carcinogênese com o acetato de abiraterona.

O acetato de abiraterona e a abiraterona foram desprovidos de potencial genotóxico no painel padrão de testes de genotoxicidade, incluindo ensaio de mutação reversa bacteriana *in vitro* (teste de Ames), teste de aberração cromossômica de mamíferos *in vitro* (usando linfócitos humanos) e ensaio de micronúcleo de rato *in vivo*.

- Toxicologia animal

Em todos os estudos de toxicidade em animais, os níveis circulantes de testosterona foram reduzidos de forma significativa. Como resultado, foram observadas reduções no peso de órgãos e alterações morfológicas e/ou histopatológicas nos órgãos reprodutivos e nas glândulas suprarrenal, hipófise e mama. Todas as alterações foram completa ou parcialmente reversíveis. As alterações nos órgãos reprodutivos e órgãos sensíveis aos androgênios são consistentes com a farmacologia da abiraterona. Todas as alterações hormonais relacionadas ao tratamento foram revertidas ou pareceram estar se resolvendo após um período de recuperação de 4 semanas.

Uso durante a gravidez

ZYTIGA™ é contraindicado em mulheres grávidas ou que potencialmente possam estar grávidas.

Não há dados em humanos sobre o uso de **ZYTIGA™** na gravidez e seu uso não é recomendado em mulheres em idade fértil. É esperado que o uso de um inibidor da CYP17 pela mãe produza alterações em níveis hormonais que poderiam afetar o desenvolvimento do feto.

Não se sabe se a abiraterona ou seus metabólitos estão presentes no sêmen. O uso de preservativo é necessário se o paciente tiver relações sexuais com uma mulher grávida. Se o paciente tiver relações sexuais com uma mulher em idade fértil, ele deve utilizar preservativo com outro método contraceptivo efetivo.

Para evitar exposição inadvertida, mulheres grávidas ou que possam estar grávidas não devem manusear **ZYTIGA™** sem proteção, ou seja, sem luvas.

Uso durante a lactação

ZYTIGA™ não é indicado para uso em mulheres. Não se sabe se o acetato de abiraterona ou seus metabólitos são excretados no leite humano.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Não foram conduzidos estudos sobre os efeitos de **ZYTIGA™** sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas. Não é esperado que **ZYTIGA™** afete a capacidade de dirigir ou operar máquinas.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A administração de **ZYTIGA™** com alimentos aumenta significativamente a absorção do acetato de abiraterona. A eficácia e a segurança de **ZYTIGA™** administrado com alimento não foram estabelecidas. **ZYTIGA™ não deve ser tomado com alimentos.**

In vitro, a abiraterona inibiu as enzimas hepáticas de metabolização de drogas CYP1A2, CYP2D6 e CYP2C8. Em um estudo clínico para determinar os efeitos do acetato de abiraterona (mais prednisona) em uma dose única do substrato de CYP1A2 teofilina, não foi observado aumento na exposição sistêmica à teofilina.

No mesmo estudo para determinar os efeitos do acetato de abiraterona (mais prednisona) em uma dose única do substrato de CYP2D6 dextrometorfano, a exposição sistêmica (AUC) do dextrometorfano foi aumentada em aproximadamente 200%. A AUC₂₄ para o dextrometorfano, o metabólito ativo do dextrometorfano, aumentou aproximadamente 33%.

Recomenda-se cautela quando **ZYTIGA™** é administrado com fármacos ativados ou metabolizados pela CYP2D6, particularmente com fármacos que têm índice terapêutico estreito. A redução da dose de fármacos com índice terapêutico estreito metabolizados pela CYP2D6 deve ser considerada.

Em um estudo clínico de interação farmacocinética em indivíduos saudáveis tratados previamente com um indutor forte de CYP3A4 (rifampicina, dose diária de 600 mg, por 6 dias) seguido de uma dose única de 1000 mg de acetato de abiraterona, a média plasmática de AUC_∞ de abiraterona foi diminuída em 55%.

Indutores fortes da CYP3A4 (por exemplo, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina e fenobarbital) devem ser evitados durante o tratamento com **ZYTIGA™**, ou usados com uma avaliação cuidadosa da eficácia clínica.

Em um estudo clínico de interação farmacocinética em indivíduos saudáveis, a coadministração de cetoconazol, um forte inibidor da CYP3A4, não teve efeito clínico significativo na farmacocinética da abiraterona.

Não existem dados clínicos sobre o uso de **ZYTIGA™** com medicamentos que são substratos da CYP2C8.

Interações com álcool e nicotina

Não há dados disponíveis sobre a interação de acetato de abiraterona e álcool ou nicotina.

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ZYTIGA™ deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico

Os comprimidos de **ZYTIGA™** têm formato oval e são brancos a quase brancos.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose recomendada de **ZYTIGA™** é 1000 mg (quatro comprimidos de 250 mg) em uma única tomada diária, **que não deve ser realizada durante a refeição**. **ZYTIGA™** deve ser tomado pelo menos 2 horas depois de uma refeição e nenhum alimento deve ser ingerido durante pelo menos 1 hora após a tomada do medicamento. Os comprimidos devem ser deglutidos inteiros, com água. A dose máxima diária de 1000 mg (quatro comprimidos de 250 mg) não deve ser excedida.

ZYTIGA™ é usado com dose baixa de prednisona ou prednisolona. A dose recomendada de prednisona ou prednisolona é 5 mg duas vezes ao dia.

Os níveis de transaminases séricas e bilirrubina devem ser dosados antes de iniciar o tratamento com **ZYTIGA™**, a cada duas semanas durante os 3 primeiros meses de tratamento e após este período, mensalmente. A pressão arterial, o potássio sérico e a retenção de líquidos devem ser monitorados mensalmente.

Recomenda-se que os pacientes sejam mantidos em tratamento até que haja a progressão dos níveis de PSA (Antígeno Prostático Específico) associada à progressão radiográfica e sintomática ou clínica.

Ajustes da dose para pacientes com insuficiência hepática

Não é necessário ajustar a dose para pacientes com insuficiência hepática leve preexistente. **ZYTIGA™** não deve ser usado em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave preexistente.

Para pacientes que desenvolvem hepatotoxicidade durante o tratamento com **ZYTIGA™** (aumentos da alanina aminotransferase (ALT) 5 vezes acima do limite superior normal ou aumento da bilirrubina 3 vezes acima do limite superior normal) o tratamento deve ser suspenso imediatamente até a normalização dos testes de função hepática. O tratamento pode ser reiniciado com redução da dose para 500 mg (2 comprimidos) uma vez ao dia, após os testes de função hepática retornarem aos níveis basais. Para os pacientes nos quais o tratamento está sendo reintroduzido, as transaminases séricas e a bilirrubina devem ser monitoradas no mínimo a cada duas semanas durante 3 meses e depois disso mensalmente. Se ocorrer hepatotoxicidade com a dose de 500 mg/dia, descontinuar o tratamento com **ZYTIGA™**. As doses reduzidas não devem ser tomadas com alimentos.

Se os pacientes desenvolverem hepatotoxicidade grave (nível de ALT equivalente a 20 vezes o limite superior normal) a qualquer momento durante o tratamento, **ZYTIGA™** deve ser descontinuado e eles não devem ser tratados novamente com o medicamento.

Ajustes da dose para pacientes com insuficiência renal

Não é necessário ajustar a dose para pacientes com insuficiência renal.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas são apresentadas nesta seção. Reações adversas são eventos adversos que foram considerados razoavelmente associados ao uso de acetato de abiraterona, com base na avaliação abrangente das informações de eventos adversos disponíveis. Em casos individuais, uma relação causal com o acetato de abiraterona não pode ser estabelecida com confiança. Portanto, pelo fato de que os estudos clínicos são conduzidos em condições amplamente

variadas, as taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos de um medicamento não podem ser diretamente comparadas com as taxas nos estudos clínicos de outros medicamentos e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

As reações adversas mais comuns observadas com **ZYTIGA™** são: edema periférico, hipopotassemia, hipertensão, infecção do trato urinário e fraturas.

ZYTIGA™ pode causar hipertensão, hipopotassemia e retenção de líquidos como consequência farmacodinâmica de seu mecanismo de ação. Em um estudo fase 3, os efeitos mineralocorticoides esperados observados mais frequentemente em pacientes tratados com **ZYTIGA™** em comparação ao placebo foram: hipopotassemia 17% versus 8%, hipertensão 9% versus 7% e retenção de líquidos (edema periférico) 25% versus 17%, respectivamente. Em pacientes tratados com **ZYTIGA™**, hipopotassemia e hipertensão, ambas de grau 3 e 4, foram observadas em 4% e 1% dos pacientes, respectivamente. Em geral, foi possível controlar os efeitos mineralocorticoides com medicamentos. O uso concomitante de corticosteroides reduz a incidência e a gravidade destas reações adversas.

Em um estudo fase 3 de pacientes com câncer de próstata avançado metastático que estavam usando agonista LHRH ou que haviam sido submetidos previamente à orquiectomia, no grupo de tratamento com ativo, **ZYTIGA™** foi administrado na dose de 1000 mg/dia em combinação com dose baixa de prednisona ou prednisolona (10 mg/dia); no grupo controle, foi administrado placebo mais dose baixa de prednisona ou prednisolona (10 mg/dia). Os pacientes recrutados eram intolerantes ou haviam falhado a dois esquemas anteriores de quimioterapia, um dos quais contendo um taxano. A duração média do tratamento com **ZYTIGA™** foi 8 meses.

As reações adversas com o uso de **ZYTIGA™** que ocorreram em taxa $\geq 1\%$ (de todos os graus) estão na Tabela 2.

Tabela 2: Reações adversas com o uso de ZYTIGA™ em $\geq 1\%$ dos pacientes em um estudo fase 3^a.

Sistema/ Classe de Órgão Reação adversa ao Medicamento	ZYTIGA™ 1000 mg/dia com prednisona ou prednisolona n=791 ^b			Placebo com prednisolona ou prednisona n=394 ^b		
	Todos os graus %	Grau 3 %	Grau 4 %	Todos os graus %	Grau 3 %	Grau 4 %
Distúrbios gerais e condições no local de administração	25	1	<1	17	1	0
Edema periférico						
Distúrbios do metabolismo e da nutrição						
Hipopotassemia	17	3	<1	8	1	0
Hipertrigliceridemia	1	<1	0	0	0	0
Infecções e infestações						
Infecção do trato urinário	12	2	0	7	1	0
Distúrbios hepatobiliares						
Alanina aminotransferase aumentada	3	1	0	1	<1	<1
Danos, envenenamento e complicações em procedimentos						
Fraturas ^c	6	1	<1	2	0	0
Distúrbios vasculares						
Hipertensão	9	1	0	7	<1	0
Distúrbios cardíacos						
Falência cardíaca ^d	2	2	<1	1	0	<1
Angina pectoris	1	<1	0	1	0	0
Arritmia	1	0	0	0	0	0
Fibrilação atrial	2	1	0	1	1	0
Taquicardia	3	0	0	2	0	0

^a Todos os pacientes estavam recebendo um agonista de LHRH ou haviam sido submetidos à orquiectomia;

^b n= pacientes avaliados para segurança;

^c “Fraturas” inclui todas as fraturas, com exceção às fraturas patológicas;

^d “Falência cardíaca” também inclui falência cardíaca congestiva, disfunção do ventrículo esquerdo e fração de ejeção diminuída.

As reações adversas mais comuns que resultaram na descontinuação do fármaco foram alanina aminotransferase aumentada e insuficiência cardíaca (cada uma em <1% dos pacientes que receberam **ZYTIGA™**).

A reação adversa ao medicamento, insuficiência da suprarrenal ocorreu no estudo clínico fase 3 em taxa <1%.

No estudo fase 3, 71% dos pacientes tinham idade ≥ 65 anos e 28% tinham idade ≥ 75 anos. Não foram observadas diferenças relativas à segurança entre estes pacientes mais idosos e pacientes mais jovens.

Efeitos cardiovasculares

O estudo fase 3 excluiu pacientes com hipertensão não controlada, doença cardíaca clinicamente significante evidenciada por infarto do miocárdio, eventos de trombose arterial nos últimos 6 meses, angina grave ou instável, falência cardíaca Classe III ou IV da “New York Heart Association” ou fração de ejeção <50%. Todos os pacientes recrutados (tanto os pacientes tratados com o ativo como com o placebo) foram tratados concomitantemente com terapia de privação androgênica, predominantemente uso de agonistas de LHRH, a qual foi associada com diabetes, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e morte súbita. No estudo fase 3, a incidência de reações adversas cardiovasculares foi baixa em pacientes que receberam **ZYTIGA™** e foi semelhante à incidência em pacientes que receberam placebo (veja Tabela 2).

Hepatotoxicidade

Hepatotoxicidade medicamentosa com níveis elevados de ALT, aspartato aminotransferase (AST) e bilirrubina total foi relatada em pacientes tratados com **ZYTIGA™**. Entre todos os estudos, elevação dos resultados dos testes de função hepática (aumentos > 5 vezes o limite superior normal da ALT ou AST ou aumento >1,5 vezes o limite superior normal da bilirrubina) foram relatados em aproximadamente 2% dos pacientes que receberam **ZYTIGA™**, tipicamente durante os 3 primeiros meses após o início do tratamento. No estudo clínico fase 3, os pacientes com níveis basais elevados de ALT ou AST foram mais propensos a apresentar elevações dos testes de função hepática do que aqueles cujos valores iniciais eram normais. Quando foram observados aumentos da ALT ou AST maior que 5 vezes o limite superior normal ou da bilirrubina maior que 3 vezes o limite superior normal, **ZYTIGA™** foi suspenso ou descontinuado. Em duas ocasiões ocorreram aumentos acentuados dos testes de função hepática. Estes dois pacientes com função hepática normal na linha de base apresentaram aumentos da ALT ou AST de 15 a 40 vezes o limite superior normal e da bilirrubina de 2 a 6 vezes o limite superior normal. Com a descontinuação de **ZYTIGA™**, os testes de função hepática normalizaram em ambos os pacientes e um paciente foi tratado novamente com **ZYTIGA™**, sem recorrência dos aumentos.

Em estudos clínicos, o risco de hepatotoxicidade foi amenizado pela exclusão de pacientes com hepatite ativa ou ALT e AST basais $\geq 2,5$ vezes o limite superior normal, na ausência de metástases hepáticas e maior que 5 vezes o limite superior normal, na presença de metástases hepáticas.

Os testes anormais de função hepática que se desenvolveram em pacientes participando de estudos clínicos foram vigorosamente gerenciados pela interrupção do tratamento e permissão para reiniciar o tratamento apenas depois do retorno dos testes de função hepática ao nível basal do paciente. Os pacientes com elevações da ALT ou AST maior que 20 vezes o limite superior normal não reiniciaram o tratamento. A segurança do reinício do tratamento em tais pacientes é desconhecida. O mecanismo para hepatotoxicidade associado com **ZYTIGA™** não é compreendido.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

SUPERDOSE

A experiência de superdose em humanos é limitada.

Não há antídoto específico. Em caso de superdosagem, a administração de **ZYTIGA™** deve ser interrompida e medidas gerais de suporte devem ser adotadas, incluindo o monitoramento para arritmias. A função hepática também deve ser avaliada.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS PARA EMBALAGEM LATINA – ITÁLIA

DIZERES LEGAIS

MS- 1.1236.3401.

Farm. Resp.: Marcos R. Pereira – CRF/SP nº 12.304

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Gerivatiba, 207, São Paulo – SP

CNPJ 51.780.468/0001-87

Fabricado por:

Patheon, Inc., Mississauga, Ontario – Canadá.

Embalado (emb. secundária) por:

Janssen-Cilag S.p.A., Borgo San Michele, Latina -Itália.

Importado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Rodovia Presidente Dutra, km 154

São José dos Campos - SP

CNPJ 51.780.468/0002-68

SAC 0800 7011851

www.janssen.com.br

™Marca de Ind. e Com.

Venda sob prescrição médica.



DIZERES LEGAIS PARA EMBALAGEM SJC – BRASIL

DIZERES LEGAIS

MS- 1.1236.3401.

Farm. Resp.: Marcos R. Pereira – CRF/SP nº 12.304

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Gerivatiba, 207, São Paulo – SP

CNPJ 51.780.468/0001-87

Fabricado por:

Patheon, Inc., Mississauga, Ontario – Canadá.

Importado e Embalado (emb. secundária) por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Rodovia Presidente Dutra, km 154

São José dos Campos - SP

CNPJ 51.780.468/0002-68

Indústria Brasileira

SAC 0800 7011851

www.janssen.com.br

™Marca de Ind. e Com.

Venda sob prescrição médica.

