

ZYTIGA™
(acetato de abiraterona)

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Comprimidos

250 mg

MODELO DE BULA

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, croscarmelose 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 metastático resistente à castração que são assintomáticos ou levemente sintomáticos, após falha à terapia de privação androgênica.
- 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 dois estudos clínicos fase 3 (estudos 301 e 302), multicêntricos, randomizados, controlados com placebo em pacientes com câncer de próstata metastático e resistente à castração.

O estudo 302 incluiu pacientes que não haviam recebido quimioterapia prévia e eram assintomáticos ou levemente sintomáticos, enquanto que o estudo 301 incluiu pacientes que já tinham recebido quimioterapia prévia contendo docetaxel. Em ambos os estudos os pacientes estavam em uso de agonistas de LHRH (hormônio liberador do hormônio luteinizante) ou haviam sido submetidos previamente à orquiectomia. Nos braços experimentais, **ZYTIGA™** foi administrado na dose de 1000 mg ao dia, associado a uma dose baixa de prednisona ou prednisolona

de 5 mg duas vezes ao dia. Os pacientes do grupo controle receberam placebo e dose baixa de prednisona ou prednisolona de 5 mg duas vezes ao dia.

Devido ao fato de que as alterações na concentração sérica do Antígeno Prostático Específico (PSA) nem sempre podem prever um benefício clínico, em ambos os estudos os pacientes foram mantidos em tratamento com **ZYTIGA™** até atingirem critério para descontinuação, conforme especificado para cada estudo abaixo.

Estudo 302 (pacientes assintomáticos ou levemente sintomáticos que não receberam quimioterapia prévia)

No estudo 302, (n = 1.088) a mediana de idade dos pacientes incluídos foi de 71 anos para os pacientes tratados com **ZYTIGA™** associado à prednisona ou prednisolona e 70 anos para os pacientes tratados com placebo mais prednisona ou prednisolona. O “performance status ECOG” (Eastern Cooperative Oncology Group) era de 0 em 76% dos pacientes e de 1 em 24% dos pacientes em ambos braços. Os pacientes com metástase visceral foram excluídos. Os desfechos de eficácia co-primários foram sobrevida global e sobrevida livre de progressão radiográfica (rPFS). Uma avaliação de dor na linha de base foi de 0-1 (assintomático) em 66% pacientes e 2-3 (levemente sintomático) em 26% dos pacientes, conforme definido pelo Formulário Abreviado da Dor (Brief Pain Inventory-Short Form) (pior dor ao longo das últimas 24 horas). Além da avaliação dos desfechos co-primários, a eficácia também foi avaliada observando-se o tempo até o uso de opiáceos para o controle da dor oncológica, o tempo para início de quimioterapia citotóxica, o tempo para queda no escore de “performance status ECOG” em ≥ 1 ponto e o tempo para progressão do PSA conforme os critérios do “Prostate Cancer Working Group-2” (PCWG2).

No estudo 302, os tratamentos foram descontinuados no momento de progressão clínica inquestionável. Os tratamentos também podiam ser descontinuados no momento de progressão radiográfica confirmada, a critério do investigador.

A sobrevida livre de progressão radiográfica (rPFS) foi avaliada empregando-se exames de imagens sequenciais, definidas pelos critérios de PCWG2 (para lesões ósseas) e “Response Evaluation Criteria In Solid Tumors” (RECIST) modificado (para lesões em partes moles). A análise da rPFS utilizou uma avaliação da progressão radiográfica revisada em laboratório central.

Na análise de rPFS planejada houveram 401 eventos; 150 (28%) em pacientes tratados com **ZYTIGA™** e 251 (46%) dos pacientes tratados com placebo tiveram evidência radiográfica de progressão ou vieram a óbito. Uma diferença significativa na rPFS entre os grupos de tratamento foi observada (ver Tabela 1 e Figura 1).

Tabela 1: Estudo 302 - Sobrevida Livre de Progressão Radiográfica em pacientes tratados com **ZYTIGA™ ou placebo em combinação com prednisona ou prednisolona associados a agonistas de LHRH ou orquiectomia prévia.**

	ZYTIGA™ (n= 546)	Placebo (n= 542)
Sobrevida Livre de Progressão Radiográfica (rPFS)		
Progressão ou óbito	150 (28%)	251 (46%)
rPFS (mediana em meses)	Não atingido	8,3

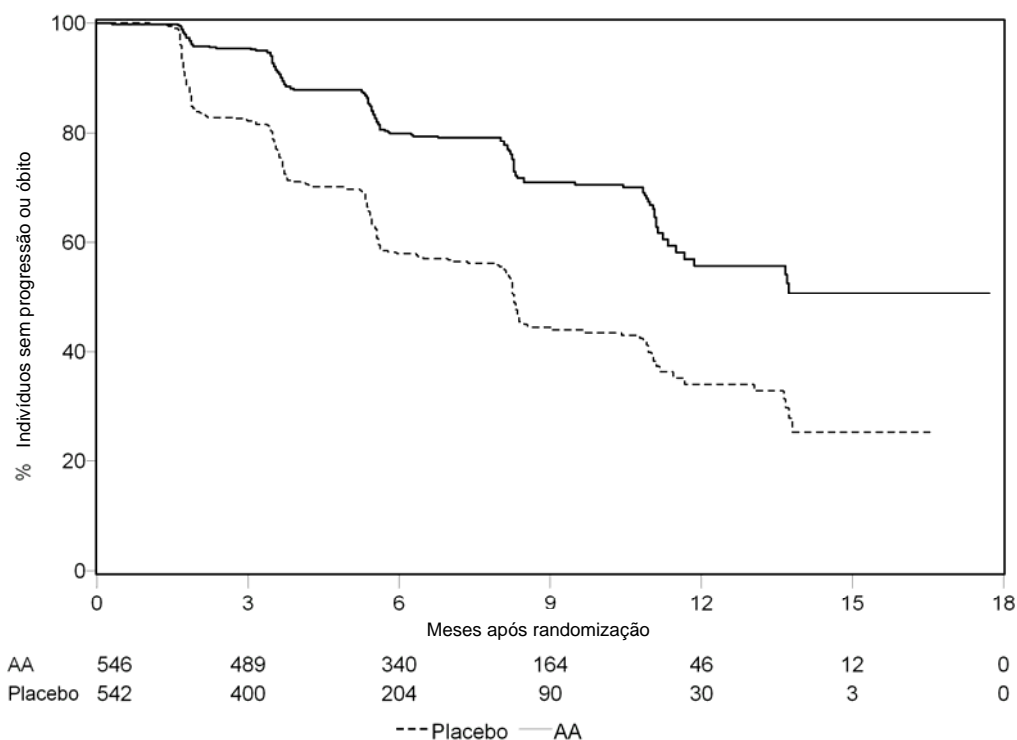
(IC de 95%)	(11,66; NE)	(8,12; 8,54)
Valor de p*	< 0,0001	-
Razão de risco**	0,425	-
(IC de 95%)	(0,347; 0,522)	-

NE = Não Estimado;

* O valor de p é derivado de um teste de log-rank estratificado pelo escore ECOG basal (0 ou 1);

** Razão de risco <1 favorece **ZYTIGA™**.

Figura 1: Curvas de sobrevida livre de progressão radiográfica pelo método de Kaplan-Meier em pacientes tratados com ZYTIGA™ ou placebo em combinação com prednisona ou prednisolona associado a agonistas de LHRH ou orquiectomia prévia.



AA = **ZYTIGA™**

Entretanto, os dados dos indivíduos continuaram a ser coletados até a data da segunda análise interina de sobrevida global. Na Tabela 2 e Figura 2 é apresentada a revisão radiográfica do investigador da rPFS, realizada como uma análise sensítiva de seguimento.

Seiscentos e sete (607) indivíduos tiveram progressão radiográfica ou vieram a óbito: 271 (50%) no grupo do acetato de abiraterona e 336 (62%) no grupo placebo. O tratamento com acetato de abiraterona reduziu o risco de progressão

radiográfica ou óbito em 47% comparado com placebo (Razão de Risco = 0,530; IC de 95%: 0,451; 0,623; $p < 0,0001$). A mediana de rPFS foi de 16,5 meses no grupo acetato de abiraterona e 8,3 meses no grupo placebo.

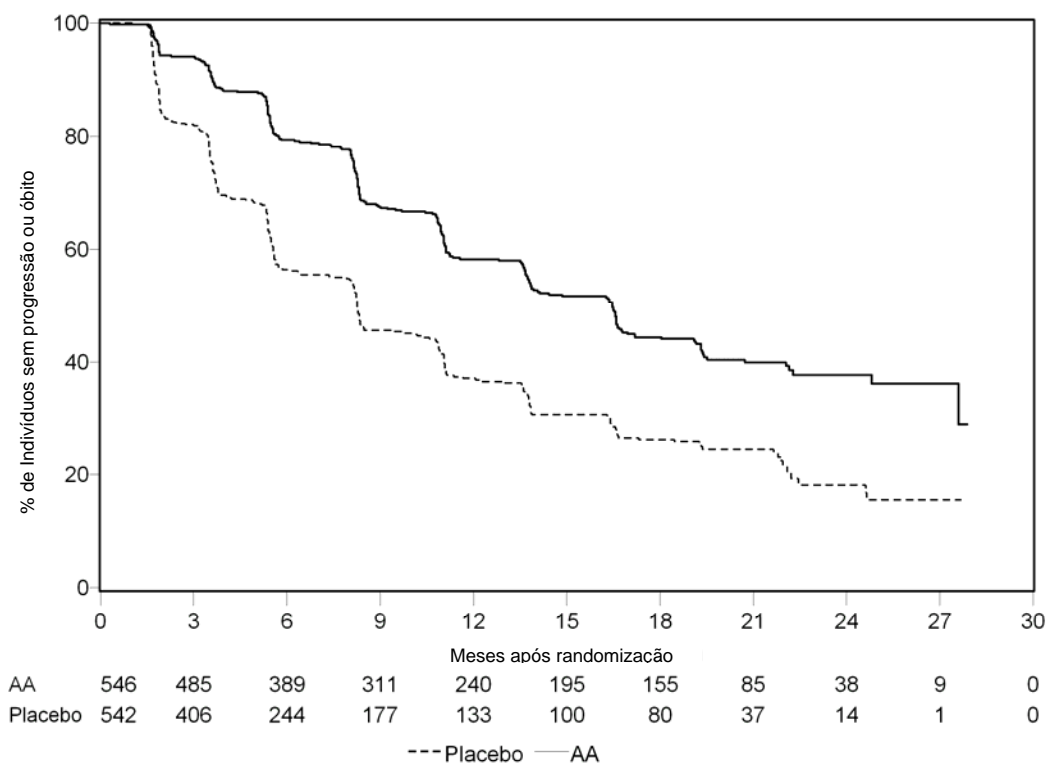
Tabela 2: Estudo 302 - Sobrevida Livre de Progressão Radiográfica em pacientes tratados com ZYTIGA™ ou placebo em combinação com prednisona ou prednisolona associados a agonistas de LHRH ou orquiectomia prévia (no momento da segunda análise interina de sobrevida global – revisão do investigador).

	ZYTIGA™ (n= 546)	Placebo (n= 542)
Sobrevida Livre de Progressão Radiográfica (rPFS)		
Progressão ou óbito	271 (50%)	336 (62%)
Mediana de rPFS em meses	16,5	8,3
(IC de 95%)	(13,80; 16,79)	(8,05; 9,43)
Valor de p*	< 0,0001	
Razão de risco**	0,530	
(IC de 95%)	(0,451; 0,623)	

* O valor de p é derivado de um teste de log-rank estratificado pelo escore ECOG basal (0 ou 1);

** Razão de risco <1 favorece ZYTIGA™.

Figura 2: Curvas de sobrevida livre de progressão radiográfica pelo método de Kaplan-Meier em pacientes tratados com ZYTIGA™ ou placebo em combinação com prednisona ou prednisolona associado a agonistas de LHRH ou orquiectomia prévia (no momento da segunda análise interina de sobrevida global – revisão do investigador).



AA=**ZYTIGA™**

Foi realizada uma análise da sobrevida global planejada após a ocorrência de 333 óbitos. O estudo foi aberto com base na magnitude do benefício clínico observado. Vinte e sete por cento (147 de 546) dos pacientes tratados com **ZYTIGA™** foram a óbito, comparado com 34% (186 de 542) dos pacientes tratados com placebo. A sobrevida global foi maior para **ZYTIGA™** do que para o placebo, com uma redução no risco de morte de 25% (Razão de risco = 0,752; IC 95%: 0,606 – 0,934). O valor de p foi de 0,0097, que não atingiu o valor pré-especificado para significância estatística (ver Tabela 3 e Figura 3).

Tabela 3: Estudo 302 - Sobrevida Global em pacientes tratados com ZYTIGA™ ou placebo em combinação com prednisona ou prednisolona associados a agonistas de LHRH ou orquiectomia prévia.

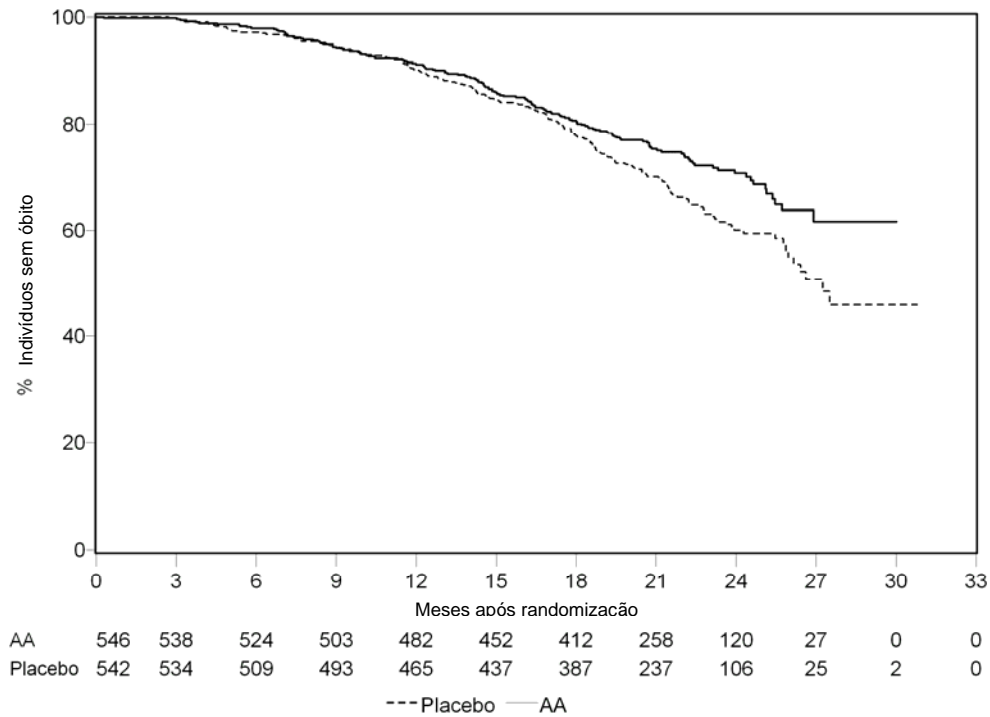
	ZYTIGA™ (n= 546)	Placebo (n= 542)
Sobrevida Global		
Óbito	147 (27%)	186 (34%)
Sobrevida global mediana em meses	Não atingido	27,2
(IC de 95%)	(NE; NE)	(25,95; NE)
Valor de p*	0,0097	-
Razão de risco**	0,752	-
(IC de 95%)	(0,606; 0,934)	-

NE = Não Estimado;

* O valor de p é derivado de um teste de log-rank estratificado pelo escore ECOG basal (0 ou 1);

** Razão de risco <1 favorece **ZYTIGA™**.

Figura 3: Curvas de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier em pacientes tratados com ZYTIGA™ ou placebo em combinação com prednisona ou prednisolona associados a agonistas de LHRH ou orquiectomia prévia.



AA = **ZYTIGA™**

Além das melhoras observadas na sobrevida global e rPFS foram observados benefícios do tratamento com **ZYTIGA™** quando comparado ao placebo em todas as medidas de desfechos secundários prospectivamente definidas, como segue:

Tempo para progressão do PSA, de acordo com os critérios PCWG2: o tempo mediano para a progressão do PSA foi de 11,1 meses para pacientes que receberam **ZYTIGA™** e 5,6 meses para os pacientes que receberam placebo (Razão de risco = 0,488; IC 95%: [0,420; 0,568], $p < 0,0001$). O tempo para a progressão do PSA foi aproximadamente o dobro no grupo tratado com **ZYTIGA™** (Razão de risco = 0,488). A proporção de indivíduos com resposta confirmada de PSA foi maior no grupo de **ZYTIGA™** do que no grupo placebo (62% versus 24%; $p < 0,0001$).

Tempo para uso de opiáceos para dor oncológica: o tempo mediano para o uso de opiáceos para a dor causada pelo câncer de próstata não foi atingida nos pacientes que receberam **ZYTIGA™** e foi de 23,7 meses nos pacientes que receberam placebo (Razão de risco = 0,686; IC 95%: [0,566; 0,833], $p = 0,0001$).

Tempo para início de quimioterapia citotóxica: o tempo mediano para o início de quimioterapia citotóxica foi de 25,2 meses para os pacientes que receberam **ZYTIGA™** e 16,8 meses para os pacientes que receberam placebo (Razão de risco = 0,580; IC 95% [0,487; 0,691], $p < 0,0001$).

Tempo para a piora do escore “performance status (ECOG)” em ≥ 1 ponto: o tempo mediano para piora do escore “performance status (ECOG)” em ≥ 1 ponto foi de 12,3 meses para pacientes que receberam **ZYTIGA™** e 10,9 meses para os pacientes que receberam placebo (Razão de risco = 0,821; IC 95%: [0,714; 0,943], $p = 0,0053$).

Os seguintes desfechos do estudo demonstraram uma vantagem estatisticamente significativa em favor do tratamento com **ZYTIGA™**:

- **Resposta objetiva:** a resposta objetiva foi definida como a proporção de indivíduos com doença mensurável que atingiram uma resposta completa ou parcial, conforme critério RECIST (para ser considerado lesão alvo, o linfonodo deveria ter um tamanho ≥ 2 cm no período basal). A proporção de indivíduos com doença mensurável na linha de base que tiveram resposta objetiva foi de 36% no grupo de **ZYTIGA™** e de 16% no grupo placebo ($p < 0,0001$).

- **Dor:** o tratamento com **ZYTIGA™** reduziu significativamente o risco de progressão da intensidade média da dor em 18% comparado com placebo ($p = 0,0490$). O tempo mediano para a progressão foi de 26,7 meses no grupo de **ZYTIGA™** e 18,4 meses no grupo placebo.

- **Tempo para degradação no FACT-P (escore total):** o tratamento com **ZYTIGA™** diminuiu o risco da degradação no FACT-P (escore total) em 22% comparado com placebo ($p = 0,0028$). O tempo mediano para a degradação no FACT-P (escore total) foi de 12,7 meses no grupo de **ZYTIGA™** e 8,3 meses no grupo placebo.

Estudo 301 (pacientes que receberam quimioterapia prévia)

Onze por cento (11%) dos pacientes incluídos no estudo 301 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 um esquema de quimioterapia citotóxica anteriormente e 30% haviam recebido dois. Metástase hepática estava presente em 11% dos pacientes tratados com **ZYTIGA™**.

Foi recomendado que os pacientes continuassem recebendo os respectivos medicamentos do estudo até que houvesse progressão do PSA (25% de aumento confirmado em relação ao nível basal/nadir do paciente), em

conjunto com a progressão radiográfica definida no protocolo e a progressão sintomática ou clínica. O desfecho primário de eficácia foi a sobrevida global.

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 4 e Figura 4). Uma análise de sobrevida atualizada foi conduzida quando 775 óbitos foram observados (97% do número planejado de óbitos para a análise final). Os resultados desta análise de sobrevida atualizada foram consistentes com a primeira análise de sobrevida (ver Tabela 4).

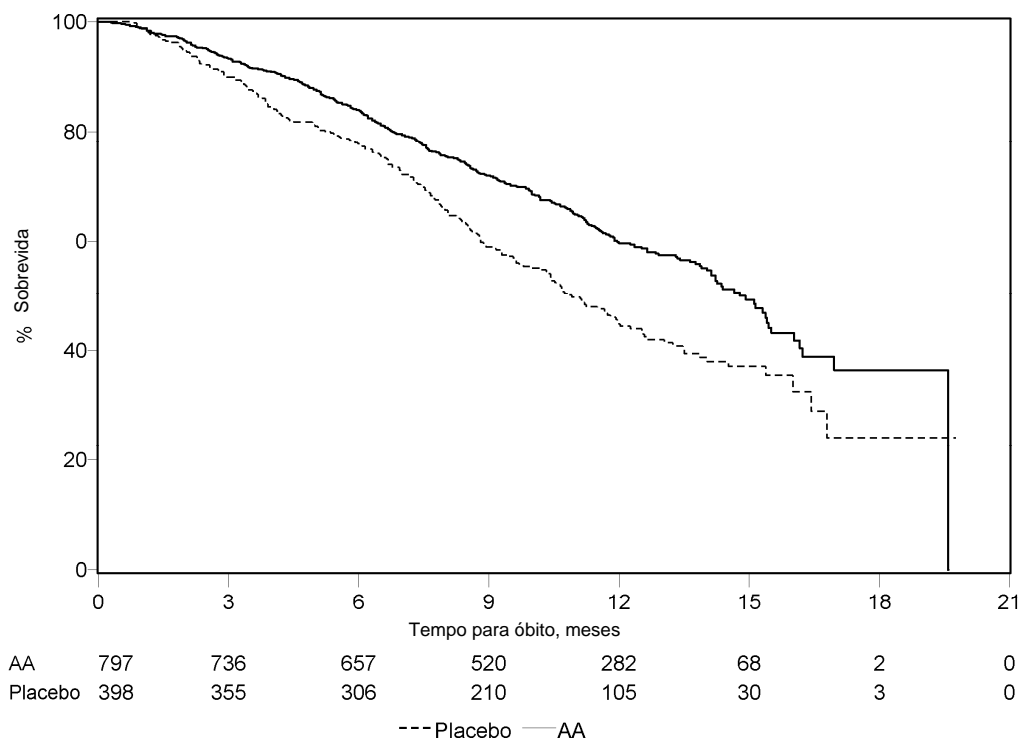
Tabela 4: Estudo 301 - Sobrevida global de pacientes tratados com ZYTIGA™ ou placebo em combinação com prednisona ou prednisolona associados a agonistas de LHRH ou orquiectomia prévia.

	ZYTIGA™ (n=797)	Placebo (n=398)
Análise de Sobrevida Primária		
Óbitos	333 (42%)	219 (55%)
Sobrevida global mediana em meses (IC de 95%)	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 (IC de 95%)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
Razão de risco* (IC de 95%)	0,740 (0,638; 0,859)	-

* Razão de risco <1 favorece **ZYTIGA™**

Em todos os pontos de avaliação após os primeiros 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 4).

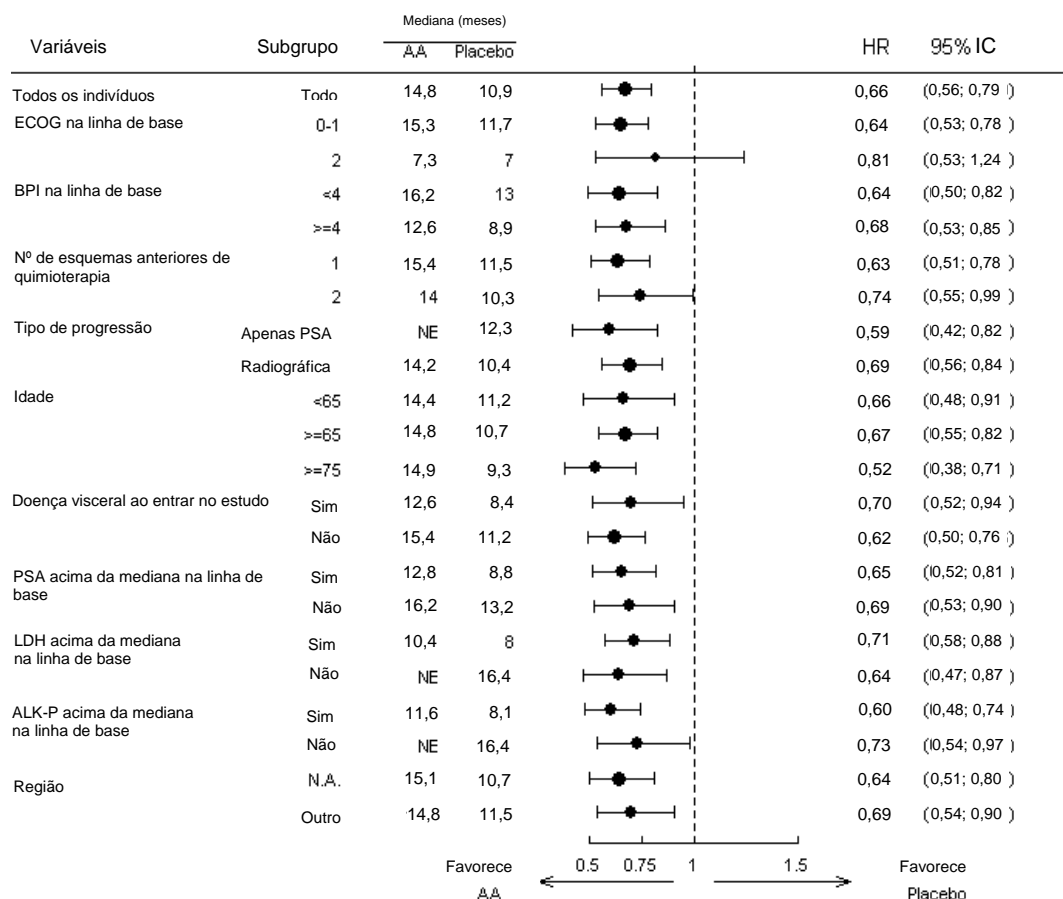
Figura 4: Curvas de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier de pacientes tratados com ZYTIGA™ ou placebo em combinação com prednisona ou prednisolona associados a agonistas de LHRH ou orquiectomia prévia.



AA = **ZYTIGA™**

As análises de sobrevida por subgrupo mostraram um benefício consistente de sobrevida para o tratamento com **ZYTIGA™** (veja Figura 5).

Figura 5: Sobrevida global por subgrupo: Razão de risco e intervalo de confiança de 95%.



AA = **ZYTIGA™**; 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 (do inglês *Hazard Ratio*); LDH = desidrogenase láctica; NA = América do Norte; NE = não avaliável

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

Os pacientes que receberam **ZYTIGA™** 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™** 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 mediana de sobrevida livre de progressão radiográfica foi 5,6 meses para os pacientes tratados com **ZYTIGA™** 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™** 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 durante as últimas 24 horas pelo Inventário Breve da Dor (BPI-SF) em relação à linha de base, sem aumento do escore de uso de analgésicos observado em duas visitas consecutivas com 4 semanas de intervalo. 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 nas últimas 24 horas pelo BPI-SF da linha de base, 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 (utilizando análises comerciais) 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 seletiva 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 saudáveis, 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 **ZYTIGA™** com estas pode resultar em exposições altamente variáveis. Portanto, **ZYTIGA™ não deve ser tomado com alimentos**. **ZYTIGA™** 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 5.630L, 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 é recuperada 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 pré-existente (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 pré-existente, 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 pré-existente. **ZYTIGATM** não deve ser usado em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave pré-existente. 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 **ZYTIGA™** 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 hídrica devido ao excesso de mineralocorticoides

ZYTIGA™ pode causar hipertensão, hipopotassemia e retenção hídrica como consequência dos níveis aumentados de mineralocorticoides resultantes da inibição da CYP17. A administração concomitante de um corticosteroide suprime o estímulo 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 pré-existentes possam ser comprometidas por aumento da pressão arterial, hipopotassemia ou retenção hídrica, como por exemplo, aqueles com insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio recente ou arritmia ventricular.

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 (FEVE) menor que 50%, ou insuficiência cardíaca Classe III ou IV da “New York Heart Association” (NYHA) (no estudo 301), ou insuficiência cardíaca Classe II a IV da NYHA (no estudo 302) não foi estabelecida. A hipertensão deve ser controlada e a hipopotassemia deve ser corrigida antes de iniciar o tratamento com **ZYTIGA™**.

A pressão arterial, o potássio sérico e a retenção hídrica 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 avaliados **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 devem ser avaliadas imediatamente. Se a qualquer momento os níveis de ALT (alanina aminotransferase) ou AST (aspartato aminotransferase) aumentarem mais de 5 vezes o limite superior da normalidade ou se os níveis de bilirrubina se elevarem acima de 3 vezes o limite superior da normalidade, o tratamento com **ZYTIGA™** deve ser interrompido imediatamente e a função hepática monitorada com cuidado.

A retomada do tratamento com **ZYTIGA™** somente pode ocorrer após o retorno dos testes de função hepática aos níveis da linha de base e as doses devem ser reduzidas (ver “**Manejo da dose para pacientes com aumento das transaminases durante o tratamento**”, na seção de “**POSOLOGIA E MODO DE USAR**”).

Em pacientes que desenvolvem hepatotoxicidade grave (nível de ALT ou AST equivalente a 20 vezes o limite superior da normalidade) 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 de estresse.

Uso com quimioterapia

A segurança e a eficácia do uso concomitante de **ZYTIGA™** e quimioterapia citotóxica não foi estabelecida.

Dados pré-clínicos de segurança

- Toxicidade reprodutiva

Em estudos de fertilidade em ratos machos e fêmeas, o acetato de abiraterona reduziu a fertilidade, o que foi completamente reversível em 4 a 16 semanas após a interrupção da administração do acetato de abiraterona.

Em um estudo de toxicidade do desenvolvimento nos ratos, o acetato de abiraterona afetou a gravidez, incluindo peso fetal reduzido e sobrevivência. Efeitos na genitália externa foram observados apesar do acetato de abiraterona não ser teratogênico.

Nestes estudos de fertilidade e toxicidade do desenvolvimento realizados em ratos, todos os efeitos foram relacionados à atividade farmacológica da abiraterona.

ZYTIGA™ é contraindicado na gravidez.

- Carcinogênese e genotoxicidade

O acetato de abiraterona não foi carcinogênico em um estudo de 6 meses, em camundongo transgênico (Tg.rasH2). Em um estudo de carcinogenicidade de 24 meses em ratos, o acetato de abiraterona aumentou a incidência de neoplasias de células intersticiais dos testículos. Este resultado é considerado relacionado à ação farmacológica da abiraterona e a especificidade do rato. O acetato de abiraterona não foi carcinogênico em ratas.

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 mamária. 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

Efeito dos alimentos no acetato de abiraterona

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.**

Interação com outras drogas

Potencial de outras drogas para afetar a exposição à abiraterona

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, houve redução de 55% na AUC_∞ plasmática média de abiraterona.

Indutores fortes da CYP3A4 (por exemplo, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina e fenobarbital) devem ser evitados durante o tratamento com **ZYTIGA™**, ou utilizados acompanhados de 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.

Potencial do Zytiga para afetar a exposição a outras drogas

A abiraterona é um inibidor das enzimas hepáticas CYP2D6 e CYP2C8 metabolizadoras de drogas

Em um estudo para determinar os efeitos do acetato de abiraterona (associado à prednisona) em uma dose única do substrato de CYP2D6 dextrometorfano, a exposição sistêmica (AUC) do dextrometorfano aumentou em aproximadamente 200%. A AUC₂₄ para o dextrometorfano, o metabólito ativo do dextrometorfano, aumentou cerca de 33%.

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

No mesmo estudo para determinar os efeitos do acetato de abiraterona (associado à prednisona) em uma dose única do substrato de CYP1A2 teofilina, não foi observado aumento na exposição sistêmica à teofilina.

Em um estudo de interação medicamentosa com CYP2C8 em indivíduos saudáveis, a AUC de pioglitazona aumentou em 46% e as AUCs para M-III e M-IV, os metabólitos ativos da pioglitazona, diminuíram em 10% cada um quando a pioglitazona foi administrada concomitantemente com uma dose única de 1000 mg de acetato de abiraterona. Embora estes resultados indiquem que não é esperado aumento clinicamente relevante na exposição quando **ZYTIGA™** é combinado com medicamentos que são predominantemente eliminados via CYP2C8, os pacientes devem ser monitorados para sinais de toxicidade relacionada aos substratos da CYP2C8 com índice terapêutico estreito, se utilizados concomitantemente com **ZYTIGA™**.

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 avaliados 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 hídrica 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 pré-existente. **ZYTIGA™** não deve ser usado em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave pré-existente.

Manejo da dose para pacientes com aumento das transaminases durante o tratamento

Para pacientes que desenvolvem hepatotoxicidade durante o tratamento com **ZYTIGA™** [aumentos da alanina aminotransferase (ALT) ou aspartato aminotransferase (AST) 5 vezes acima do limite superior da normalidade ou aumento da bilirrubina 3 vezes acima do limite superior da normalidade] 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 ou AST equivalente a 20 vezes o limite superior da normalidade) 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, infecção do trato urinário, aumentos nos níveis de alanina aminotransferase, aumentos nos níveis de aspartato aminotransferase, dispepsia, hematúria, hipertensão e fraturas.

ZYTIGA™ pode causar hipertensão, hipopotassemia e retenção hídrica como consequência farmacodinâmica de seu mecanismo de ação. Em estudos fase 3, os efeitos mineralocorticoides esperados observados mais frequentemente em pacientes tratados com **ZYTIGA™** em comparação ao placebo foram: hipopotassemia (18% versus 11%), hipertensão (15% versus 11%) e retenção hídrica - edema periférico (26% versus 20%), respectivamente. Em pacientes tratados com **ZYTIGA™**, hipopotassemia e hipertensão, ambas de grau 3 e 4, foram observadas em 4% e 2% dos pacientes, respectivamente. Em geral, foi possível controlar os efeitos mineralocorticoides com medicamentos. O uso concomitante de corticosteroide reduz a incidência e a gravidade destas reações adversas.

Em um estudo fase 3 de pacientes com câncer de próstata avançado metastático (estudo 301) que estavam usando agonista LHRH ou que haviam sido submetidos previamente à orquiectomia, no grupo do tratamento 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 incluídos eram intolerantes ou haviam falhado a esquemas prévios de quimioterapia, um dos quais contendo docetaxel. 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) durante o estudo 301 estão na Tabela 5.

Tabela 5: Reações adversas com o uso de ZYTIGA™ em $\geq 1\%$ dos pacientes em um estudo fase 3 (Estudo 301)^a.

	ZYTIGA™ 1000 mg/dia com prednisona ou prednisolona n=791^b			Placebo com prednisolona ou prednisona n=394^b		
Classe de Sistema de Órgãos Reação adversa ao Medicamento	Todos os graus %	Grau 3 %	Grau 4 %	Todos os graus %	Grau 3 %	Grau 4 %
Distúrbios gerais e condições do local de administração Edema periférico	25	1	<1	17	1	0
Distúrbios do metabolismo e da nutrição Hipopotassemia Hipertrigliceridemia	17 1	3 <1	<1 0	8 0	1 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 Insuficiência cardíaca ^d Angina pectoris Arritmia Fibrilação atrial Taquicardia	2 1 1 2 3	2 <1 0 1 0	<1 0 0 0 0	1 1 0 1 2	0 0 0 1 0	<1 0 0 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 “Insuficiência cardíaca” também inclui insuficiência cardíaca congestiva, disfunção do ventrículo esquerdo e fração de ejeção diminuída.

Em um segundo estudo clínico fase 3, multicêntrico, controlado com placebo (estudo 302), em pacientes com câncer de próstata avançado metastático assintomático ou levemente sintomático, virgens de quimioterapia, que faziam uso de agonistas de LHRH ou haviam sido submetidos previamente à orquiectomia, **ZYTIGA™** foi também administrado na dose de 1000 mg ao dia, em associação a uma dose baixa de prednisona ou prednisolona de 10 mg ao dia no braço experimental. Os pacientes do grupo controle receberam placebo e dose baixa de prednisona ou prednisolona de 10 mg ao dia. A duração média do tratamento com **ZYTIGA™** no estudo 302 foi de 13,8 meses.

As reações adversas com o uso de **ZYTIGA™** que ocorreram em taxa $\geq 1\%$ (de todos os graus) durante o estudo 302 estão na Tabela 6.

Tabela 6: Reações adversas com o uso de ZYTIGA™ em ≥ 1% dos pacientes em um estudo fase 3 (Estudo 302)^a

Classe de Sistema de Órgãos Reação adversa ao Medicamento	ZYTIGA™ 1000 mg/dia com prednisona ou prednisolona n=542 ^b			Placebo com prednisolona ou prednisona n=540 ^b		
	Todos os graus %	Grau 3 %	Grau 4 %	Todos os graus %	Grau 3 %	Grau 4 %
Distúrbios gastrintestinais						
Dispepsia	11	0	0	5	<1	0
Distúrbios hepatobiliares						
Alanina aminotransferase aumentada	12	5	1	5	1	<1
Aspartato aminotransferase aumentada	11	3	0	5	1	0
Distúrbios renais e urinários						
Hematuria	10	1	0	6	1	0

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

^b n= pacientes avaliados para segurança;

As reações adversas mais comuns obtidas dos dados de ambos estudos fase 3 que resultaram na descontinuação do fármaco foram alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase aumentadas (cada uma em <1% dos pacientes que receberam ZYTIGA™).

A reação adversa ao medicamento insuficiência da suprarrenal ocorreu nos estudos clínicos fase 3 a uma taxa de 0,5% em pacientes que receberam ZYTIGA™ e a uma taxa de 0,2% em pacientes que receberam placebo.

Nos estudos fase 3, 73% dos pacientes tinham idade ≥ 65 anos e 30% tinham idade ≥ 75 anos. Não foram observadas diferenças relativas à segurança entre estes pacientes mais idosos e pacientes mais jovens.

Efeitos cardiovasculares

Ambos os estudos fase 3 excluíram pacientes com hipertensão não controlada, doença cardíaca clinicamente significativa evidenciada por infarto do miocárdio, eventos de trombose arterial nos últimos 6 meses, angina grave ou instável, insuficiência cardíaca Classe III ou IV da NYHA (estudo 301) ou insuficiência cardíaca Classe II a IV (estudo 302) ou fração de ejeção <50%. Todos os pacientes incluídos (tanto os pacientes tratados com o ativo como com o placebo) foram tratados concomitantemente com tratamento de privação androgênica, predominantemente uso de agonistas de LHRH, a qual foi associada com diabetes, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e morte súbita. Nos estudos fase 3, a incidência de reações adversas cardiovasculares em pacientes que receberam ZYTIGA™ em comparação aos pacientes que receberam placebo foi a seguinte: fibrilação atrial (3,4% versus 3,4%); taquicardia (2,8 versus 1,7%); angina pectoris (1,9% versus 0,9%); insuficiência cardíaca (1,9% versus 0,6%) e arritmia (1,1% versus 0,4%).

Hepatotoxicidade

Hepatotoxicidade medicamentosa com níveis elevados de ALT, 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 da normalidade da ALT ou AST ou aumento >1,5 vezes o limite superior da normalidade da bilirrubina) foram relatados em aproximadamente 4% dos pacientes que receberam **ZYTIGA™**, tipicamente durante os 3 primeiros meses após o início do tratamento. No estudo clínico 301, 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 da normalidade ou da bilirrubina maior que 3 vezes o limite superior da normalidade, **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 da normalidade e da bilirrubina de 2 a 6 vezes o limite superior da normalidade. 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. No estudo clínico 302, elevações de ALT ou AST grau 3 ou 4 foram observadas em 35 (6,5%) dos pacientes tratados com **ZYTIGA™**. As elevações das aminotransferases se resolveram em todos, exceto em 3 pacientes (2 com novas metástases hepáticas múltiplas e 1 com elevação de AST aproximadamente após 3 semanas da última dose de **ZYTIGA™**). A descontinuação do tratamento devido à elevação de ALT e AST foi relatada respectivamente em 1,7% e 1,3% dos pacientes tratados com **ZYTIGA™** e 0,2% e 0% dos pacientes tratados com placebo. Nenhum óbito por hepatotoxicidade foi relatado. Em estudos clínicos, o risco de hepatotoxicidade foi amenizado pela exclusão de pacientes com hepatite ou anormalidades significativas nos testes de função hepática. No estudo clínico 301, pacientes com ALT e AST basais $\geq 2,5$ vezes o limite superior da normalidade, na ausência de metástases hepáticas, e maior que 5 vezes o limite superior da normalidade, na presença de metástases hepáticas, foram excluídos. No estudo clínico 302, pacientes com metástases hepáticas não foram elegíveis e pacientes com ALT e AST basais $\geq 2,5$ vezes o limite superior da normalidade foram excluídos. As alterações nos testes de função hepática que se desenvolveram em pacientes participando de estudos clínicos foram vigorosamente manejados pela interrupção do tratamento e permissão para reiniciá-lo apenas depois do retorno dos testes de função hepática ao nível basal do paciente. Os pacientes que apresentaram elevações da ALT ou AST maior que 20 vezes o limite superior da normalidade 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.

Experiência de pós-comercialização

As reações adversas apresentadas a seguir, foram identificadas durante a experiência pós-comercialização, com base em relatos espontâneos com o uso de **ZYTIGA™**.

Classe de Sistema de Órgãos

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais:

Reação rara ($\geq 1/10.000$ e $<1/1.000$): alveolite alérgica.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo:

Reação incomum ($\geq 1/1000$ and $< 1/100$): rabdomiólise, miopatia.

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.



CCDS 1214_V02

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.



CCDS 1214_V02

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
15/04/2013	0286767/13-2	Inclusão inicial de texto de bula- RDC 60/12	-	-	-	-	RESULTADOS DE EFICÁCIA CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS POSOLOGIA E MODO DE USAR: REAÇÕES ADVERSAS SUPERDOSE DIZERES LEGAIS	VPS/VP	250 mg - 120 comprimidos
16/08/2013	0679949/13-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12	29/06/2012	0546749/12-7	Inclusão de Indicação Terapêutica Nova no País	12/08/2013	BULA CONTENDO NOVA INDICAÇÃO APROVADA. ALÉM DISSO, FORAM ATUALIZADOS OS SEGUINTE ITENS: - RESULTADOS DE EFICÁCIA; - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES; - REAÇÕES	VPS/VP	250 mg - 120 comprimidos

							ADVERSAS.		
13/01/2014	0023494/14-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula-RDC 60/12	-	-	-	-	INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VPS/VP	250 mg - 120 comprimidos
26/05/2014	0411818/14-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula-RDC 60/12	-	-	-	-	INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VPS	250 mg - 120 comprimidos
06/01/2015	NA	Notificação de Alteração de Texto de Bula-RDC 60/12	-	-	-	-	REAÇÕES ADVERSAS	VPS/VP	250 mg - 120 comprimidos