

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

ZYTIGA 250 mg comprimidos

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 250 mg de acetato de abiraterona.

Excipientes com efeito conhecido:

Cada comprimido contém 189 mg de lactose e 6,8 mg de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Comprimidos brancos a esbranquiçados, ovais e com a gravação AA250 numa das faces.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

ZYTIGA é indicado em associação com prednisona ou prednisolona:

- no tratamento do cancro da próstata metastático resistente à castração, em homens adultos assintomáticos ou ligeiramente sintomáticos após falência da terapêutica de privação androgénica, e para os quais a quimioterapia ainda não está clinicamente indicada (ver secção 5.1)
- no tratamento do cancro da próstata metastático resistente à castração, em homens adultos em que a doença progrediu durante ou após um regime quimioterapêutico baseado em docetaxel.

### 4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada é de 1.000 mg (quatro comprimidos de 250 mg) como dose única diária que não deve ser tomada com alimentos (ver informações no Modo de administração). A toma dos comprimidos com alimentos aumenta a exposição sistémica à abiraterona (ver secções 4.5 e 5.2).

ZYTIGA deve ser tomado com uma dose baixa de prednisona ou prednisolona. A dose recomendada de prednisona ou de prednisolona é de 10 mg por dia.

A castração médica com o análogo LHRH deve ser continuada durante o tratamento dos doentes não castrados cirurgicamente.

Os níveis séricos de transaminases devem ser medidos antes do início do tratamento, cada duas semanas durante os primeiros três meses de tratamento, e, posteriormente, todos os meses. A pressão sanguínea, o potássio sérico e a retenção de fluidos, devem ser monitorizados mensalmente. No entanto, os doentes com um risco significativo de insuficiência cardíaca congestiva devem ser

monitorizados a cada duas semanas, nos primeiros três meses de tratamento, e depois todos os meses (ver secção 4.4).

Nos doentes com hipocaliémia pré-existente ou naqueles que desenvolverem hipocaliémia durante o tratamento com ZYTIGA, considerar a manutenção dos níveis de potássio  $\geq 4,0$  mM.

Para os doentes que desenvolverem toxicidades de grau  $\geq 3$ , incluindo hipertensão, hipocaliémia, edema e outras toxicidades não mineralocorticóides, o tratamento deve ser suspenso e deve instituir-se o tratamento médico apropriado. O tratamento com ZYTIGA não deve ser reiniciado até que os sintomas de toxicidade regredam para grau 1 ou para os valores iniciais.

Em caso de omissão de uma dose diária de ZYTIGA, prednisona ou prednisolona, o tratamento deverá prosseguir no dia seguinte com a dose diária habitual.

#### *Hepatotoxicidade*

Nos doentes que desenvolvem hepatotoxicidade durante o tratamento (aumento da alanina aminotransferase [ALT] ou aumento da aspartato aminotransferase [AST] exceder 5 vezes o limite superior do normal [LSN]), o tratamento deve ser imediatamente suspenso (ver secção 4.4). O tratamento pode ser reiniciado, após o retorno dos resultados dos testes da função hepática aos valores iniciais do doente, com a administração de uma dose reduzida de 500 mg (dois comprimidos), uma vez por dia. Nos doentes submetidos a recomeço do tratamento, os níveis séricos de transaminases devem ser monitorizados, pelo menos cada duas semanas, durante três meses, e depois todos os meses. Em caso de recorrência de hepatotoxicidade com uma dose reduzida de 500 mg por dia, o tratamento deve ser descontinuado.

Se os doentes desenvolverem hepatotoxicidade grave (ALT ou AST 20 vezes o limite superior do normal) em qualquer momento durante a terapêutica, o tratamento deve ser descontinuado e os doentes não devem ser tratados novamente.

#### *Afeção hepática*

Não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes com afeção hepática ligeira pré-existente, Child-Pugh Classe A.

A afeção hepática moderada (Child-Pugh Classe B), demonstrou aumentar a exposição sistémica à abiraterona em aproximadamente 4 vezes após uma dose única oral de 1.000 mg de acetato de abiraterona (ver secção 5.2). Não existem dados de segurança e eficácia clínica quando administradas doses múltiplas de acetato de abiraterona em doentes com afeção hepática moderada ou grave (Child-Pugh Classe B ou C). Não pode ser recomendado qualquer ajuste da dose. A utilização de ZYTIGA deve ser cuidadosamente avaliada em doentes com afeção hepática moderada, nos quais o benefício deve ser claramente superior ao possível risco (ver secções 4.2 e 5.2). ZYTIGA não deve ser utilizado em doentes com afeção hepática grave (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

#### *Compromisso renal*

Não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes com compromisso renal (ver secção 5.2). Contudo, não existe experiência clínica em doentes com cancro da próstata e compromisso renal grave. Recomenda-se precaução nestes doentes (ver secção 4.4).

#### *População pediátrica*

Não existe utilização relevante deste medicamento na população pediátrica, uma vez que o cancro da próstata não está presente em crianças ou adolescentes.

#### Modo de administração

ZYTIGA deve ser tomado pelo menos duas horas após a ingestão de alimentos e não devem ser ingeridos alimentos pelo menos durante uma hora após tomar os comprimidos. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com água.

### 4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Mulheres que estão ou que possam potencialmente estar grávidas (ver secção 4.6).
- Afeção hepática grave [Child-Pugh Classe C (ver secções 4.2, 4.4 e 5.2)].

### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

#### Hipertensão, hipocaliémia, retenção de fluidos e falência cardíaca devido a excesso de mineralocorticóides

ZYTIGA pode causar hipertensão, hipocaliémia e retenção de fluidos (ver secção 4.8), como consequência do aumento dos níveis de mineralocorticóides, resultante da inibição do CYP17 (ver secção 5.1). A administração concomitante de um corticosteroide suprime a atividade da hormona adrenocorticotrófica (ACTH), o que resulta numa redução da incidência e gravidade destas reações adversas. Recomenda-se precaução no tratamento de doentes cujas patologias médicas subjacentes possam ser afetadas por aumentos da pressão sanguínea, hipocaliémia (p. ex. em tratamento com glicosídeos cardíacos), ou retenção de fluidos (p. ex. insuficiência cardíaca), angina de peito grave ou instável, enfarte do miocárdio ou arritmia ventricular recentes e compromisso renal grave.

ZYTIGA deve ser utilizado com precaução em doentes com história de doença cardiovascular. Nos estudos de fase III realizados com ZYTIGA foram excluídos os doentes com hipertensão não controlada, doença cardíaca clinicamente significativa, evidenciada por enfarte do miocárdio, ou acontecimentos arteriais trombóticos nos últimos 6 meses, angina grave ou instável, falência cardíaca de Classe III ou IV (estudo 301) ou falência cardíaca de Classe II a IV (estudo 302), segundo a classificação da *New York Heart Association* (NYHA), ou fração de ejeção cardíaca < 50%. No estudo 302 os doentes com fibrilhação auricular ou outra arritmia cardíaca que necessitassem de terapêutica médica foram excluídos. A segurança de ZYTIGA não foi estabelecida em doentes com fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) < 50% ou com insuficiência cardíaca de Classe III ou IV (no estudo 301) ou insuficiência cardíaca de Classe II a IV (no estudo 302), segundo a classificação da NYHA (ver secções 4.8 e 5.1).

Antes de tratar doentes com um risco significativo de insuficiência cardíaca congestiva (p. ex. história de insuficiência cardíaca, hipertensão não controlada, ou eventos cardíacos como doença cardíaca isquémica), deve considerar-se uma avaliação da função cardíaca (p. ex. ecocardiograma). Antes do tratamento com ZYTIGA, deve considerar-se o tratamento da insuficiência cardíaca e a otimização da função cardíaca. A hipocaliémia, a hipertensão e a retenção de fluidos devem ser corrigidas e controladas. A pressão arterial, o potássio sérico, a retenção de fluidos (aumento de peso, edema periférico), e outros sinais e sintomas de insuficiência cardíaca congestiva devem ser monitorizados durante o tratamento, a cada duas semanas durante 3 meses, e, posteriormente, todos os meses e as alterações devem ser corrigidas. Foi observado prolongamento do intervalo QT em doentes que desenvolveram hipocaliémia associada ao tratamento com ZYTIGA. Avaliar a função cardíaca conforme clinicamente indicado, instituir medidas de controlo apropriadas, e considerar a descontinuação deste tratamento se se verificar uma diminuição clinicamente significativa na função cardíaca (ver secção 4.2).

#### Hepatotoxicidade e afeção hepática

Em estudos clínicos controlados, foram observados aumentos acentuados das enzimas hepáticas, que levaram à descontinuação do tratamento ou à modificação de dose (ver secção 4.8). Os níveis séricos das transaminases devem ser medidos antes do início do tratamento, cada duas semanas durante os primeiros três meses e, posteriormente, todos os meses. Em caso de desenvolvimento de sintomas ou sinais clínicos sugestivos de hepatotoxicidade, as transaminases séricas devem ser medidas imediatamente. Se, em qualquer momento, a ALT ou a AST excederem 5 vezes o limite superior do normal, o tratamento deve ser interrompido imediatamente e a função hepática monitorizada rigorosamente. O tratamento com ZYTIGA pode ser reiniciado numa dose reduzida apenas após o regresso dos resultados dos testes da função hepática aos valores iniciais do doente (ver secção 4.2).

Se os doentes desenvolverem hepatotoxicidade grave (ALT ou AST 20 vezes o limite superior do normal) em qualquer momento durante a terapêutica, o tratamento deve ser descontinuado e os doentes não devem ser tratados novamente.

Os doentes com hepatite viral ativa ou sintomática foram excluídos dos ensaios clínicos. Assim, não existem dados que sustentem a utilização de ZYTIGA nesta população.

Não existem dados sobre a segurança e eficácia clínica de múltiplas doses de acetato de abiraterona quando administrado a doentes com afeção hepática moderada ou grave (Child-Pugh Classe B ou C). A utilização de ZYTIGA deve ser cuidadosamente avaliada em doentes com afeção hepática moderada, nos quais o benefício deve ser claramente superior ao possível risco (ver secções 4.2 e 5.2). ZYTIGA não deve ser utilizado em doentes com afeção hepática grave (ver secções 4.2, 4.3 e 5.2).

#### Descontinuação da terapêutica com corticosteroides e cobertura de situações de stress

Recomenda-se precaução e monitorização da insuficiência adrenocortical nos doentes que descontinuem o tratamento com prednisona ou prednisolona. Caso o tratamento com ZYTIGA seja mantido após a descontinuação da terapêutica com corticosteroides, os doentes devem ser monitorizados relativamente aos sintomas de excesso de mineralocorticóides (ver informação acima).

Nos doentes em tratamento com prednisona ou prednisolona sujeitos a níveis não habituais de stress, pode estar indicado um aumento da dose de corticosteroides, antes, durante e após a situação de stress.

#### Densidade óssea

Pode ocorrer diminuição da densidade óssea em homens com cancro da próstata metastático avançado (cancro da próstata resistente à castração). Este efeito pode ser potenciado pelo uso combinado de ZYTIGA com um glucocorticóide.

#### Uso prévio de cetoconazol

Em doentes com cancro da próstata previamente tratados com cetoconazol, podem ocorrer taxas de resposta inferiores.

#### Hiperglicémia

A utilização de glucocorticóides pode potenciar a hiperglicémia, pelo que os níveis de açúcar devem ser medidos frequentemente em doentes com diabetes.

#### Utilização com quimioterapia

A eficácia e segurança da utilização concomitante de ZYTIGA e quimioterapia citotóxica não foram estabelecidas (ver secção 5.1).

#### Intolerância aos excipientes

Este medicamento contém lactose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase *Lapp* ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento. Este medicamento também contém mais de 1 mmol (ou 27,2 mg) de sódio por uma dose de quatro comprimidos. Isto deve ser tido em consideração em doentes numa dieta controlada de sódio.

#### Potenciais riscos

Podem ocorrer anemia e disfunção erétil em homens com cancro da próstata metastático resistente à castração, incluindo aqueles em tratamento com ZYTIGA.

#### Efeitos no músculo esquelético

Foram relatados casos de miopatia em doentes tratados com ZYTIGA. Alguns doentes apresentaram rabdomiólise com insuficiência renal. A maioria dos casos desenvolveram-se durante o primeiro mês de tratamento, e recuperaram após a descontinuação de ZYTIGA. Recomenda-se precaução em

doentes tratados concomitantemente com medicamentos conhecidos por estarem associados a miopatia/rabdomiólise.

#### Interações com outros medicamentos

Durante o tratamento deve ser evitada a utilização de fortes indutores do CYP3A4 a menos que não exista alternativa terapêutica, devido ao risco de diminuição da exposição a abiraterona (ver secção 4.5).

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

#### Efeitos dos alimentos no acetato de abiraterona

A administração com alimentos aumenta significativamente a absorção de acetato de abiraterona. A eficácia e a segurança com alimentos não foram estabelecidas, pelo que este medicamento não deve ser tomado com alimentos (ver secções 4.2 e 5.2).

#### Interações medicamentosas

##### *Potencial de outros medicamentos para afetar a exposição à abiraterona*

Num estudo de interação farmacocinética clínica de indivíduos saudáveis pré-tratados com um forte indutor do CYP3A4, a rifampicina, 600 mg por dia durante 6 dias, seguido de uma dose única de 1.000 mg de acetato de abiraterona, a  $AUC_{\infty}$  média plasmática da abiraterona diminuiu em 55%.

Durante o tratamento deve ser evitada a utilização de fortes indutores do CYP3A4 (p. ex., fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital, hipericão [*Hypericum perforatum*]), a menos que não exista alternativa terapêutica.

Num outro estudo de interação farmacocinética clínica de indivíduos saudáveis, a co-administração de cetoconazol, um potente inibidor do CYP3A4, não teve efeito clinicamente significativo na farmacocinética de abiraterona.

##### *Potencial para afetar a exposição a outros medicamentos*

A abiraterona é um inibidor das enzimas hepáticas metabolizadoras de fármacos CYP2D6 e CYP2C8. Num estudo para determinar os efeitos do acetato de abiraterona (mais prednisona) numa dose única de dextrometorfano, substrato do CYP2D6, a exposição sistémica (AUC) ao dextrometorfano aumentou aproximadamente 2,9 vezes. A  $AUC_{24}$  do dextrometorfano, o metabolito ativo do dextrometorfano, aumentou em aproximadamente 33%.

Recomenda-se precaução quando administrar com medicamentos ativados ou metabolizados pelo CYP2D6, especialmente com medicamentos com um índice terapêutico estreito. Deve considerar-se uma redução da dose em medicamentos com índice terapêutico estreito, que sejam metabolizados pelo CYP2D6. Exemplos de medicamentos metabolizados pelo CYP2D6 incluem metoprolol, propranolol, desipramina, venlafaxina, haloperidol, risperidona, propafenona, flecainida, codeína, oxicodona e tramadol (os três últimos medicamentos requerem CYP2D6 para formar os seus metabolitos analgésicos ativos).

Num estudo de interação medicamentosa com CYP2C8 em indivíduos saudáveis, a AUC da pioglitazona foi aumentada em 46% e as AUC para M-III e M-IV, os metabolitos ativos da pioglitazona, diminuíram em 10% cada, quando a pioglitazona foi administrada em conjunto com uma dose única de 1.000 mg de acetato de abiraterona. Embora estes resultados indiquem que não há um aumento clinicamente significativo na exposição, quando ZYTIGA é combinado com medicamentos que são predominantemente eliminados por CYP2C8, os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais de toxicidade relacionados com um substrato do CYP2C8, com um índice terapêutico estreito, se utilizado concomitantemente.

*In vitro*, os principais metabolitos, sulfato de abiraterona e sulfato de abiraterona N-óxido, demonstraram capacidade de inibição do transportador de captação hepática OATP1B1 e, como

consequência, podem aumentar as concentrações dos medicamentos eliminados pelo OATP1B1. Não existem dados clínicos disponíveis para confirmar a interação com base no transportador.

Utilização com medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT

Uma vez que o tratamento de privação androgénica pode prolongar o intervalo QT, recomenda-se precaução durante administração de ZYTIGA com medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT ou medicamentos capazes de induzir Torsade de pointes tais como antiarrítmicos de classe IA (por exemplo, quinidina, disopiramida) ou de classe III (por exemplo, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, cisaprida, moxifloxacina, antipsicóticos, etc.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Mulheres em idade fértil

Não existem dados em seres humanos sobre a administração deste medicamento durante a gravidez e não deve ser usado em mulheres com potencial para engravidar.

##### Contraceção masculina e feminina

Desconhece-se se a abiraterona ou os seus metabolitos estão presentes no sémen. Caso o doente tenha atividade sexual com uma mulher grávida, é necessária a utilização de um preservativo. Caso o doente tenha atividade sexual com uma mulher com potencial para engravidar, deve usar um preservativo, juntamente com outro método contraceutivo efetivo. Os estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

##### Gravidez

ZYTIGA não deve ser usado em mulheres e é contraindicado em mulheres que estão ou que possam estar grávidas (ver secções 4.3 e 5.3).

##### Amamentação

ZYTIGA não deve ser utilizado em mulheres.

##### Fertilidade

A abiraterona afetou a fertilidade de ratos machos e fêmeas, embora os efeitos tenham sido completamente reversíveis (ver secção 5.3).

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos da abiraterona sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente observadas são o edema periférico, hipocaliémia, hipertensão e infeção do trato urinário. Observaram-se ainda outras importantes reações adversas incluindo perturbações cardíacas, hepatotoxicidade, fraturas e alveolite alérgica.

ZYTIGA pode causar hipertensão, hipocaliémia e retenção de fluidos como consequência farmacodinâmica do seu mecanismo de ação. Nos estudos clínicos, foram observadas reações adversas mineralocorticóides esperadas mais frequentemente em doentes tratados com acetato de abiraterona comparativamente a doentes tratados com placebo: hipocaliémia 21% *versus* 11%, hipertensão 16% *versus* 11% e retenção de fluidos (edema periférico) 26% *versus* 20%, respetivamente. Em doentes tratados com acetato de abiraterona, e de acordo com os Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos [CTCEA (versão 3.0)], foram observadas hipocaliémia de graus 3 e 4 e hipertensão de graus 3 e 4 em 4% e 2% dos doentes, respetivamente. Em geral, as reações mineralocorticóides foram passíveis de ser tratadas medicamente com sucesso. O uso

concomitante de um corticosteroide reduz a incidência e a gravidade destas reações adversas (ver secção 4.4).

#### Resumo em tabela das reações adversas

Em estudos de doentes com cancro da próstata metastático avançado tratados com um análogo da hormona libertadora da hormona luteinizante (LHRH), ou que foram anteriormente orquiectomizados, ZYTIGA foi administrado na dose de 1.000 mg por dia em associação com uma dose baixa de prednisona ou prednisolona (10 mg por dia).

As reações adversas observadas durante os estudos clínicos e experiência de pós-comercialização estão listadas abaixo por categorias de frequência. As categorias de frequência estão definidas do seguinte modo: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ ); muito raros ( $<1/10.000$ ) e desconhecidos (não podem ser calculados a partir dos dados disponíveis).

Em cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

**Tabela 1: Reações adversas identificadas em estudos clínicos e experiência de pós-comercialização**

<b>Infeções e infestações</b>	Muito frequentes: Infecção do trato urinário Frequentes: sepsis
<b>Perturbações endócrinas</b>	Pouco frequentes: insuficiência adrenocortical
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	Muito frequentes: hipocaliémia Frequentes: hipertrigliceridemia
<b>Cardiopatias</b>	Frequentes: insuficiência cardíaca*, angina de peito, arritmia, fibrilhação auricular, taquicardia Desconhecidos: enfarte do miocárdio Desconhecidos: prolongamento do intervalo QT (ver secções 4.4 e 4.5)
<b>Vasculopatias</b>	Muito frequentes: hipertensão
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>	Raros: alveolite alérgica <sup>a</sup>
<b>Doenças gastrointestinais</b>	Muito frequentes: diarreia Frequentes: dispepsia
<b>Afeções hepatobiliares</b>	Frequentes: aumento da alanina aminotransferase, aumento do aspartato aminotransferase
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	Frequentes: exantema
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	Pouco frequentes: miopatia, rabdomiólise
<b>Doenças renais e urinárias</b>	Frequentes: hematúria
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	Muito frequentes: edema periférico
<b>Lesões, envenenamento e complicações de procedimentos</b>	Frequentes: fraturas**

\* A insuficiência cardíaca também inclui insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência ventricular esquerda e diminuição da fração de ejeção.

\*\* Fraturas incluem todas as fraturas exceto a fratura patológica.

<sup>a</sup> Relatórios espontâneos de experiência de pós-comercialização.

De acordo com os CTCEA (versão 3.0), as seguintes reações adversas de grau 3 ocorreram em doentes tratados com acetato de abiraterona: hipocaliémia 3%; infecção do trato urinário, aumento da alanina aminotransferase, hipertensão, aumento do aspartato aminotransferase, fraturas 2%, edema periférico, insuficiência cardíaca e fibrilhação auricular 1% cada. Hipertrigliceridemia e angina de



peito, de grau 3 CTCAE (versão 3.0), ocorreram em < 1% dos doentes. Edema periférico, hipocaliemia, infecção do trato urinário, insuficiência cardíaca, e fraturas de grau 4 CTCAE (versão 3.0) ocorreram em < 1% dos doentes.

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### *Reações cardiovasculares*

Ambos os estudos de fase III realizados excluíram doentes com hipertensão não controlada, doença cardíaca clinicamente significativa, evidenciada por enfarte do miocárdio ou acontecimentos arteriais trombóticos nos últimos 6 meses, angina grave ou instável, ou falência cardíaca de Classe III ou IV (estudo 301) ou falência cardíaca de Classe II a IV (estudo 302) da classificação da NYHA ou fração de ejeção cardíaca < 50%. Todos os doentes incluídos (doentes tratados com fármaco ativo e placebo) foram tratados concomitantemente com terapêutica de privação androgénica, essencialmente com o uso de análogos de LHRH, o que foi associado a diabetes, enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral e morte súbita de causa cardíaca. A incidência de reações adversas cardiovasculares nos estudos de fase III em doentes a tomar acetato de abiraterona vs. os doentes a tomar placebo foram as seguintes: hipertensão 14,5% vs. 10,5%, fibrilhação auricular 3,4% vs. 3,4%, taquicardia 2,8% vs. 1,7%, angina de peito 1,9% vs. 0,9%, falência cardíaca 1,9% vs. 0,6% e arritmia 1,1% vs. 0,4%.

##### *Hepatotoxicidade*

Foi descrita hepatotoxicidade com aumento de ALT, aspartato aminotransferase (AST) e bilirrubina total em doentes tratados com acetato de abiraterona. Em todos os estudos clínicos, os aumentos observados nos testes de função hepática (aumentos de ALT ou AST > 5 x LSN ou aumentos de bilirrubina > 1,5 x LSN) foram notificados em aproximadamente 4% dos doentes que receberam acetato de abiraterona, habitualmente durante os primeiros 3 meses após o início do tratamento. No estudo clínico 301, os doentes com valores iniciais de ALT ou AST elevados, apresentaram uma maior probabilidade de experimentar elevações nos testes de função hepática comparativamente aos que começaram com valores normais. Quando se observaram elevações de ALT ou AST > 5 x LSN ou elevações da bilirrubina > 3 x LSN, a terapêutica com acetato de abiraterona foi suspensa ou descontinuada. Em dois casos, ocorreram aumentos acentuados nos testes de função hepática (ver secção 4.4). Estes dois doentes com função hepática inicial normal experimentaram elevações de ALT ou AST 15 a 40 x LSN e elevações da bilirrubina 2 a 6 x LSN. Após a descontinuação de acetato de abiraterona os dois doentes normalizaram os seus testes da função hepática e um doente foi tratado novamente, sem recorrência de elevações. No estudo 302, observaram-se elevações de ALT ou AST de grau 3 ou 4 em 35 (6,5%) doentes tratados com acetato de abiraterona. As elevações das transaminases resolveram-se em todos os doentes, exceto em 3 (2 com novas múltiplas metástases no fígado e 1 com elevação da AST, aproximadamente 3 semanas após a última dose de acetato de abiraterona). As interrupções do tratamento devidas a aumentos de ALT e AST foram reportadas em 1,7% e 1,3% dos doentes tratados com acetato de abiraterona e 0,2% e 0% dos doentes tratados com placebo, respetivamente. Não foram reportadas mortes devido a hepatotoxicidade.

Nos ensaios clínicos, o risco de hepatotoxicidade foi atenuado pela exclusão de doentes com valores iniciais de hepatite ou com testes à função hepática com alterações significativas. No estudo 301, os doentes com valores iniciais de ALT e AST  $\geq 2,5$  x LSN na ausência de metástases no fígado e > 5 x LSN na presença de metástases no fígado foram excluídos. No estudo 302, os doentes com metástases no fígado não foram elegíveis e os doentes com valores basais de ALT e AST  $\geq 2,5$  x LSN foram excluídos. As alterações dos testes de função hepática, observadas em doentes que participaram nos ensaios clínicos, foram rigorosamente controladas através da interrupção de tratamento quando necessário e permitindo o recomeço do tratamento apenas após o retorno dos resultados dos testes de função hepática aos valores iniciais do doente (ver secção 4.2). Os doentes com elevações de ALT ou AST > 20 x LSN não voltaram a ser tratados. A segurança de um recomeço de tratamento nestes doentes é desconhecida. O mecanismo de hepatotoxicidade não é conhecido.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos

profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## 4.9 Sobredosagem

A experiência humana de sobredosagem com ZYTIGA é limitada.

Não existe um antídoto específico. Em caso de sobredosagem, a administração deve ser interrompida e devem ser adotadas as medidas gerais de suporte, incluindo a monitorização de arritmias, hipocaliémia e sinais ou sintomas de retenção de fluidos. A função hepática também deve ser avaliada.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: terapêutica endócrina, outros antagonistas hormonais ou agentes relacionados, Código ATC: L02BX03.

#### Mecanismo de ação

O acetato de abiraterona (ZYTIGA) é convertido *in vivo* em abiraterona, um inibidor da biossíntese de androgénios. A abiraterona, especificamente, inibe seletivamente a enzima 17 $\alpha$ -hidroxilase-C17, 20-liase (CYP17). Esta enzima é expressa e necessária para a biossíntese androgénica nos tecidos testicular, suprarrenal e tumoral prostático. A CYP17 catalisa a conversão de pregnenolona e progesterona em precursores da testosterona, DHEA e androstenediona, respetivamente, por 17 $\alpha$ -hidroxilação e clivagem da ligação C17,20. A inibição da CYP17 também resulta no aumento da produção de mineralocorticóides pelas glândulas suprarrenais (ver secção 4.4).

O carcinoma prostático sensível aos androgénios responde ao tratamento que reduz os níveis de androgénios. As terapêuticas de privação androgénica, como o tratamento com análogos da LHRH ou orquiectomia diminuem a produção androgénica nos testículos mas não afetam a produção androgénica nas glândulas suprarrenais ou no tumor. O tratamento com ZYTIGA reduz a testosterona sérica para níveis indetetáveis (através de testes comerciais) quando administrado com análogos da LHRH (ou orquiectomia).

#### Efeitos farmacodinâmicos

ZYTIGA reduz a testosterona sérica e outros androgénios para níveis inferiores aos alcançados através do uso de análogos da LHRH isoladamente ou de orquiectomia. Isto resulta da inibição seletiva da enzima CYP17 necessária à biossíntese de androgénios. O antigénio específico da próstata (PSA) serve de biomarcador em doentes com cancro da próstata. Num estudo clínico de fase III em doentes que apresentaram falência prévia a quimioterapia com taxanos, 38% dos doentes tratados com acetato de abiraterona, *versus* 10% dos doentes tratados com placebo, tiveram um declínio de pelo menos 50% nos níveis de PSA em relação aos valores basais.

#### Eficácia e segurança clínica

A eficácia foi estabelecida em dois estudos clínicos de fase III (estudos 301 e 302), multicêntricos, aleatorizados e controlados por placebo, em doentes com cancro da próstata metastático resistente à castração. O estudo 302 envolveu doentes sem terapêutica prévia com docetaxel, enquanto o estudo 301 envolveu doentes que já tinham recebido terapêutica prévia com docetaxel. Os doentes estavam a usar um análogo da LHRH ou foram submetidos anteriormente a orquiectomia. No grupo de tratamento ativo, ZYTIGA foi administrado numa dose de 1.000 mg, por dia, em associação com uma dose baixa de prednisona ou prednisolona, 5 mg, duas vezes por dia. Os doentes do grupo de controlo receberam placebo e uma dose baixa de prednisona ou prednisolona, 5 mg, duas vezes por dia.

As alterações na concentração sérica de PSA, de forma independente, nem sempre traduzem benefício clínico. Assim, em ambos os estudos foi recomendado que os doentes continuassem a terapêutica com os tratamentos em estudo até que os critérios de descontinuação fossem atingidos, conforme descrito abaixo para cada estudo.

### Estudo 302 (doentes não previamente tratados com quimioterapia)

Este estudo envolveu doentes não tratados com quimioterapia, assintomáticos ou ligeiramente sintomáticos, e para os quais a quimioterapia ainda não estava clinicamente indicada. Uma pontuação de 0-1 no *Brief Pain Inventory* (BPI SF) a pior dor nas últimas 24 horas foi considerada assintomática, e uma pontuação de 2-3 foi considerada levemente sintomática.

No estudo 302, (N= 1.088) a mediana da idade dos doentes envolvidos foi de 71 anos para doentes tratados com ZYTIGA mais prednisona ou prednisolona e 70 anos para os doentes tratados com placebo mais prednisona ou prednisolona. O número de doentes tratados com ZYTIGA por grupo racial foi caucasiana 520 (95,4%), negra 15 (2,8%), asiática 4 (0,7%) e outras 6 (1,1%). O índice de desempenho *ECOG* foi de 0 para 76% dos doentes, e 1 para 24% dos doentes, em ambos os grupos de tratamento. Cinquenta por cento dos doentes apenas apresentaram metástases ósseas, 31% dos doentes apresentaram metástases ósseas e dos tecidos moles ou linfáticas, e 19% dos doentes apresentaram apenas metástases nos tecidos moles ou nos nódulos linfáticos. Os doentes com metástases viscerais foram excluídos. Os objetivos co-primários de eficácia foram a sobrevida global e a sobrevida livre de progressão radiográfica (rPFS). Além dos objetivos co-primários, o benefício também foi avaliado utilizando o tempo até utilização de opiáceos para a dor oncológica, o tempo até início da quimioterapia citotóxica, o tempo até degradação no índice de desempenho *ECOG*, em  $\geq 1$  ponto, e o tempo até progressão de PSA, com base nos critérios do *Prostate Cancer Working Group-2* (PCWG2). Os tratamentos do estudo foram descontinuados no momento de progressão clínica inequívoca. Os tratamentos podiam igualmente ser descontinuados no momento em que se confirmou progressão radiográfica, segundo descrição do Investigador.

A sobrevida livre de progressão radiográfica foi avaliada utilizando estudos imagiológicos sequenciais, conforme definido pelos critérios do PCWG2 (para lesões ósseas) e pelos Critérios modificados de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST) (para lesões dos tecidos moles). Foi realizada uma revisão central da avaliação radiográfica de progressão para a análise de sobrevida livre de progressão radiográfica.

Na análise planeada da sobrevida livre de progressão radiográfica verificaram-se 401 eventos, 150 (28%) dos doentes tratados com ZYTIGA e 251 (46%) dos doentes tratados com placebo apresentaram evidências radiográficas de progressão ou tinham morrido. Observou-se uma diferença significativa na sobrevida livre de progressão radiográfica entre os grupos de tratamento (ver Tabela 2 e Figura 1).

**Tabela 2: Estudo 302: Sobrevida livre de progressão radiográfica em doentes tratados com ZYTIGA ou placebo, em associação com prednisona ou prednisolona, mais análogos da LHRH ou orquiectomia anterior**

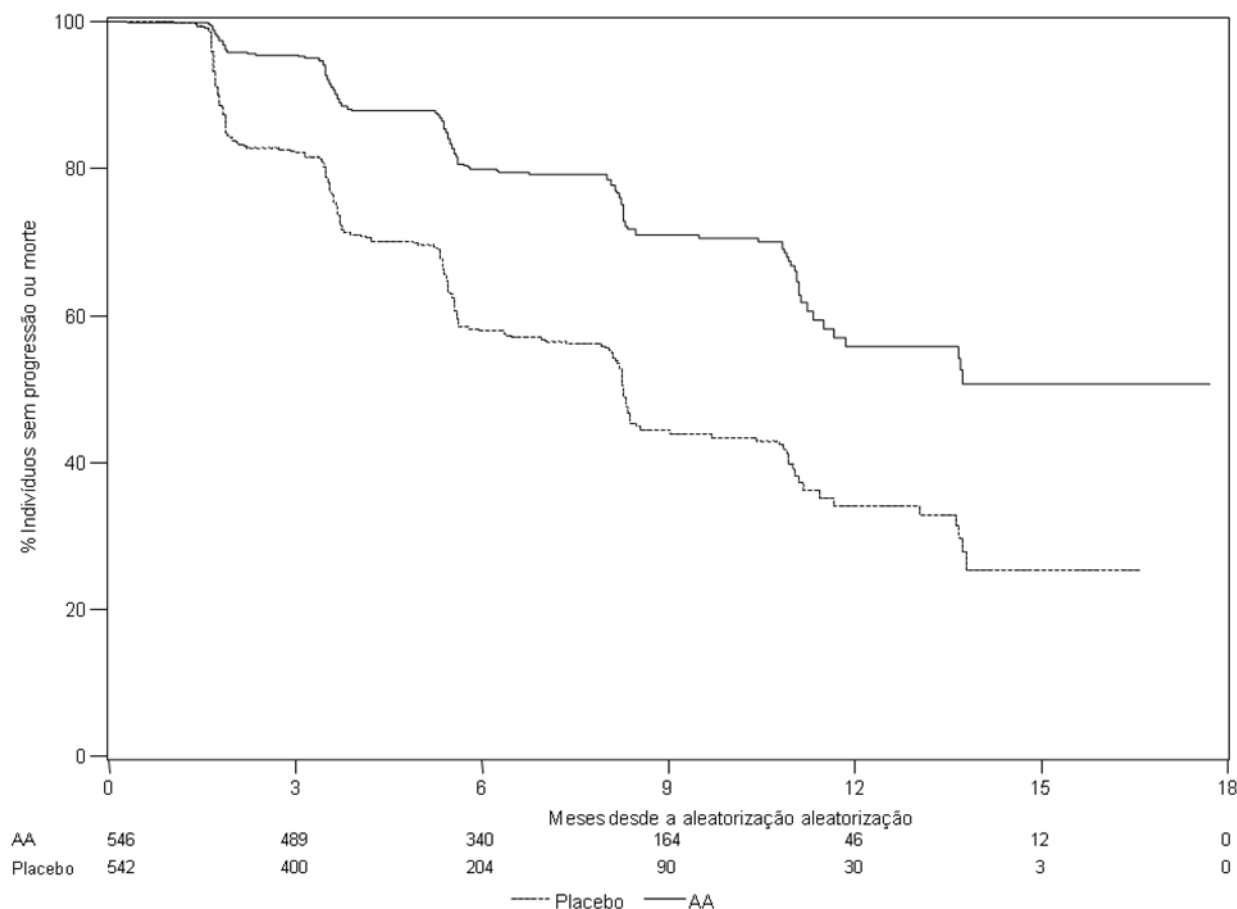
	ZYTIGA (N=546)	Placebo (N=542)
<b>Sobrevida livre de progressão radiográfica (rPFS)</b>		
Progressão ou morte	150 (28%)	251 (46%)
rPFS mediana (meses)	Não alcançada	8,3
(IC 95%)	(11,66; NE)	(8,12; 8,54)
Valor de p*	< 0,0001	
Taxa de risco (IC 95%)**	0,425 (0,347; 0,522)	

NE= Não estimado

\* Valor de p deriva do teste *log-rank* estratificado pelo resultado do índice de desempenho *ECOG* (0 ou 1).

\*\* Taxa de risco < 1 favorece ZYTIGA.

**Figura 1: Curvas de Kaplan Meier de sobrevida livre de progressão radiográfica em doentes tratados com ZYTIGA ou placebo, em associação com prednisona ou prednisolona, mais análogos da LHRH ou orquiectomia anterior**



AA=ZYTIGA

No entanto, os dados dos indivíduos continuaram a ser recolhidos até a data da segunda análise interina de sobrevida global (SG). A revisão radiográfica da rPFS pelo investigador realizada como uma análise de sensibilidade é apresentada na Tabela 3 e na Figura 2.

Seiscentos e sete (607) indivíduos apresentaram progressão radiográfica ou morreram: 271 (50%) no grupo do acetato de abiraterona e 336 (62%) no grupo do placebo. O tratamento com acetato de abiraterona reduziu o risco de progressão radiográfica ou morte em 47% em comparação com o placebo (HR = 0,530, IC 95%: [0,451; 0,623],  $p < 0,0001$ ). A mediana de rPFS foi de 16,5 meses no grupo de acetato de abiraterona e 8,3 meses no grupo placebo.

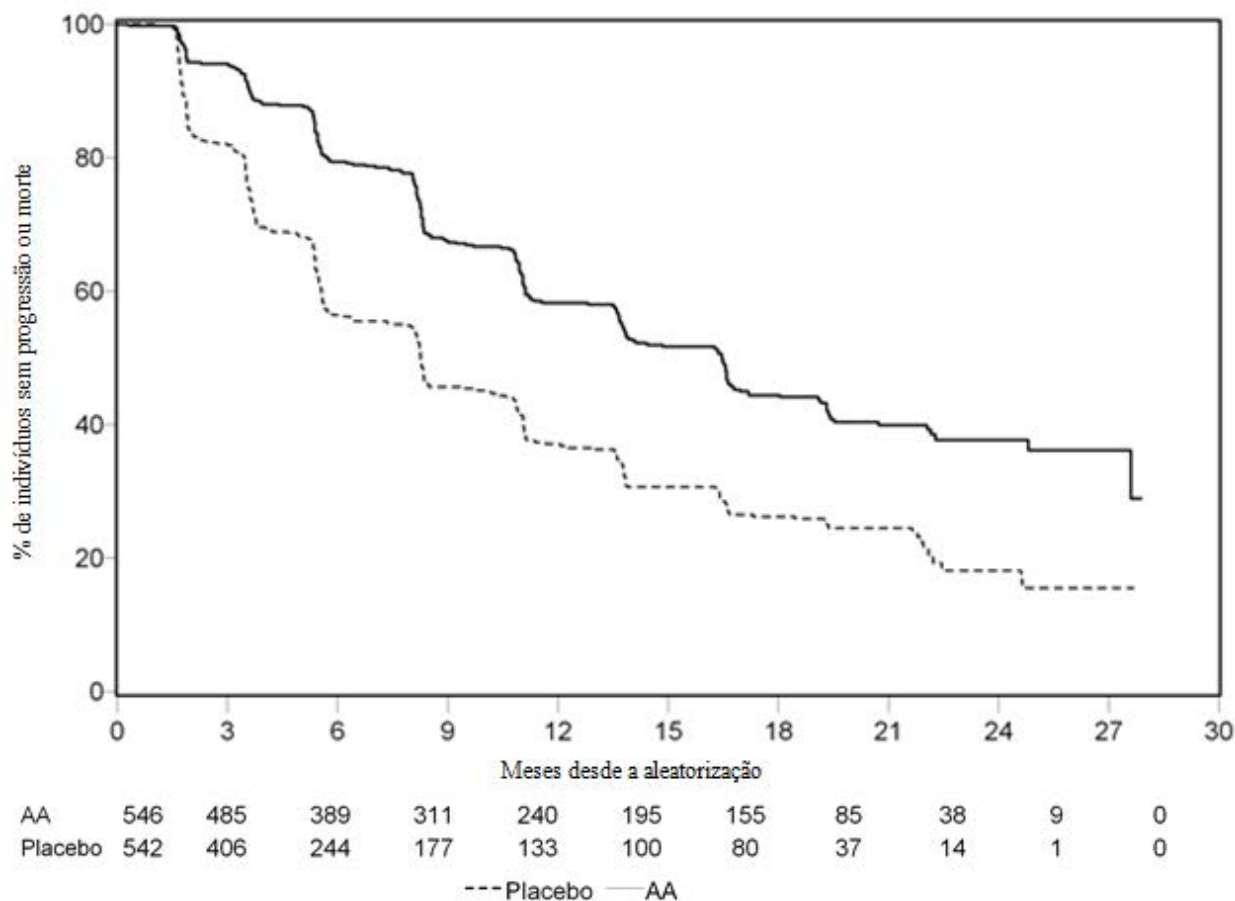
**Tabela 3: Estudo 302: Sobrevida livre de progressão radiográfica em doentes tratados com ZYTIGA ou placebo, em associação com prednisona ou prednisolona, mais análogos da LHRH ou orquiectomia anterior (segunda análise interina da SG - revisão do investigador)**

	ZYTIGA (N=546)	PLACEBO (N=542)
<b>Sobrevida livre de progressão radiográfica (rPFS)</b>		
Progressão ou morte	271 (50%)	336 (62%)
rPFS mediana em meses	16,5	8,3
(IC 95%)	(13,80; 16,79)	(8,05; 9,43)
Valor de p*	$< 0,0001$	
Taxa de risco (IC 95%)**	0,530 (0,451, 0,623)	

\* Valor de p deriva do teste *log-rank* estratificado pelo resultado do índice de desempenho ECOG (0 ou 1).

\*\* Taxa de risco < 1 favorece ZYTIGA.

**Figura 2:** Curvas de *Kaplan Meier* de sobrevida livre de progressão radiográfica em doentes tratados com ZYTIGA ou placebo, em associação com prednisona ou prednisolona, mais análogos da LHRH ou orquiectomia anterior (segunda análise interina da SG – revisão do investigador)



AA=ZYTIGA

A análise interina (AI) planeada para a sobrevida global (SG) foi realizada após se observarem 333 mortes. A ocultação do estudo foi retirada com base na magnitude do benefício clínico observado e aos doentes no grupo de placebo foi oferecido tratamento com ZYTIGA. A sobrevida global foi superior com ZYTIGA do que placebo, com uma redução de 25% no risco de morte (HR = 0,752, IC 95%: [0,606; 0,934], p = 0,0097). Contudo, a SG não estava amadurecida e os resultados interinos não alcançaram o limiar de interrupção pré-especificado para significância estatística (ver Tabela 4) A sobrevida continuou a ser seguida após esta AI.

A análise final planeada para a SG foi realizada após se observarem 741 mortes (mediana de seguimento de 49 meses). Sessenta e cinco por cento (354 de 546) dos doentes tratados com ZYTIGA, em comparação com 71% (387 de 542) dos doentes tratados com placebo, tinha morrido. Foi demonstrado um benefício estatisticamente significativo na SG a favor do grupo de ZYTIGA, com uma redução de 19,4% no risco de morte (HR = 0,806; IC 95%: [0,697; 0,931], p = 0,0033) e uma melhoria na mediana da SG de 4,4 meses (ZYTIGA 34,7 meses, placebo 30,3 meses) (ver Tabela 4 e Figura 3). Esta melhoria foi demonstrada ainda que 44% dos doentes no grupo de placebo tenham recebido ZYTIGA como terapia subsequente.

**Tabela 4: Estudo 302: Sobrevida global em doentes tratados com ZYTIGA ou placebo, em associação com prednisona ou prednisolona, mais análogos da LHRH ou orquiectomia anterior**

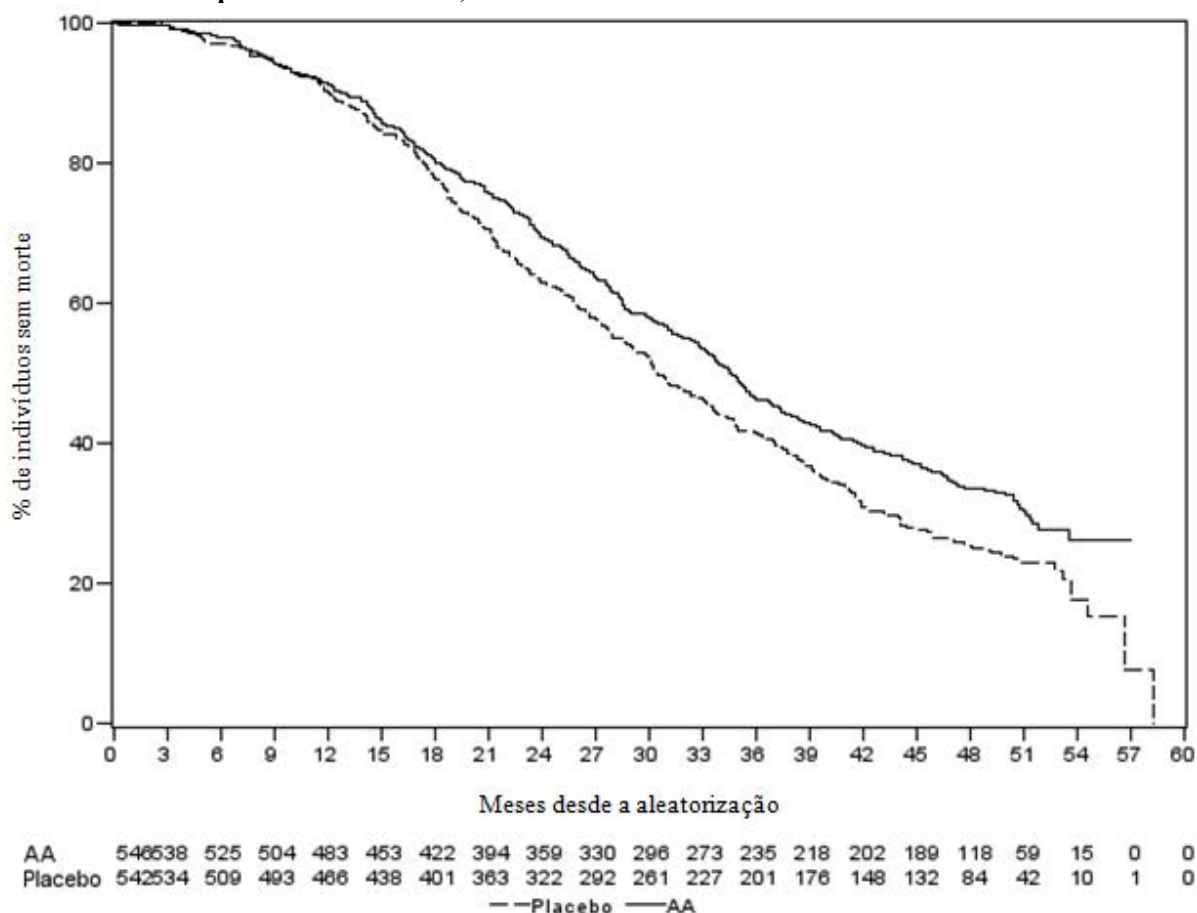
	<b>ZYTIGA (N=546)</b>	<b>PLACEBO (N=542)</b>
<b>Análise interina da sobrevida</b>		
Mortes (%)	147 (27%)	186 (34%)
Sobrevida mediana (meses) (IC 95%)	Não alcançado (NE; NE)	27,2 (25,95; NE)
Valor de p*	0,0097	
Taxa de risco** (IC 95%)	0,752 (0,606; 0,934)	
<b>Análise final da sobrevida</b>		
Mortes (%)	354 (65%)	387 (71%)
Mediana Sobrevida Global, meses (IC 95%)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
Valor de p*	0,0033	
<i>Hazard ratio</i> ** (IC 95%)	0,806 (0,697; 0,931)	

NE=Não Estimado

\* Valor de p deriva do teste *log-rank* estratificado pelo resultado do índice de desempenho *ECOG* (0 ou 1).

\*\* *Hazard ratio* < 1 favorece ZYTIGA.

**Figura 3: Curvas de Kaplan Meier de sobrevida em doentes tratados com ZYTIGA ou placebo, em associação com prednisona ou prednisolona, mais análogos da LHRH ou orquiectomia anterior, análise final**



AA=ZYTIGA

Além das melhorias observadas na sobrevida global e rPFS, foi também demonstrado benefício do tratamento com ZYTIGA vs. o tratamento com placebo em todas as análises aos objetivos secundários, conforme se segue:

Tempo até progressão do PSA com base nos critérios PCWG2: A mediana de tempo até progressão do PSA foi de 11,1 meses para os doentes que receberam ZYTIGA e 5,6 meses para doentes que receberam placebo (HR = 0,488, IC 95%: [0,420, 0,568],  $p < 0,0001$ ). O tempo até progressão do PSA foi aproximadamente o dobro no tratamento com ZYTIGA (HR = 0,488). A proporção de indivíduos com resposta confirmada de PSA foi maior no grupo de ZYTIGA do que no grupo de placebo (62% versus 24%,  $p < 0,0001$ ). Em indivíduos com doença dos tecidos moles mensurável, verificou-se que no tratamento com ZYTIGA se observaram números significativamente maiores de respostas tumorais completas e parciais.

Tempo até utilização de opiáceos para a dor oncológica: A mediana de tempo até utilização de opiáceos para a dor do cancro da próstata à data da análise final foi de 33,4 meses em doentes a receber ZYTIGA e foi de 23,4 meses para os doentes que receberam placebo (HR = 0,721, IC 95%: [0,614; 0,846],  $p < 0,0001$ ).

Tempo até início da quimioterapia citotóxica: A mediana de tempo até início da quimioterapia citotóxica foi de 25,2 meses para doentes a receber ZYTIGA e 16,8 meses para os doentes que receberam placebo (HR = 0,580, IC 95%: [0,487; 0,691],  $p < 0,0001$ ).

Tempo até deterioração do índice de desempenho *ECOG*  $\geq 1$  ponto: A mediana de tempo até deterioração da pontuação do índice de desempenho *ECOG*  $\geq 1$  ponto foi de 12,3 meses para os doentes que receberam ZYTIGA e 10,9 meses para os doentes que receberam placebo (HR = 0,821, 95% IC: [0,714; 0,943],  $p = 0,0053$ ).

Os seguintes resultados do estudo demonstraram uma vantagem estatisticamente significativa a favor do tratamento com ZYTIGA:

Resposta objetiva: a resposta objetiva foi definida como a proporção de indivíduos com doença mensurável que atingiu uma resposta completa ou parcial, de acordo com os critérios RECIST (tamanho basal dos nódulos linfáticos  $\geq 2$  cm para ser considerada uma lesão-alvo). A proporção de indivíduos com doença mensurável no início do estudo que tiveram uma resposta objetiva foi de 36% no grupo de ZYTIGA e 16% no grupo placebo ( $p < 0,0001$ ).

Dor: o tratamento com ZYTIGA reduziu significativamente o risco de progressão da média de intensidade da dor em 18% em comparação com o placebo ( $p = 0,0490$ ). A mediana de tempo até progressão foi de 26,7 meses no grupo de ZYTIGA e de 18,4 meses no grupo de placebo.

Tempo até degradação na FACT-P (pontuação total): O tratamento com ZYTIGA diminuiu o risco de degradação de FACT-P (pontuação total) em 22% em comparação com o placebo ( $p = 0,0028$ ). A mediana de tempo até degradação na FACT-P (pontuação total) foi de 12,7 meses no grupo de ZYTIGA e 8,3 meses no grupo de placebo.

### **Estudo 301 (doentes que receberam quimioterapia prévia)**

O estudo 301 envolveu doentes que receberam previamente tratamento com docetaxel. Os doentes não foram obrigados a demonstrar progressão da doença sob docetaxel, dado que a toxicidade desta quimioterapia pode ter levado à descontinuação.

Os doentes foram mantidos sob a terapêutica em estudo até que se verificasse progressão do PSA (aumento confirmado de 25% em relação ao valor inicial/valor mais baixo do doente) juntamente com progressão radiográfica definida em protocolo e progressão sintomática ou clínica. Os doentes previamente tratados para o cancro da próstata com cetoconazol foram excluídos deste estudo. O parâmetro de avaliação principal de eficácia foi a sobrevida global.

A mediana da idade dos doentes incluídos foi de 69 anos (intervalo entre 39-95 anos). O número de doentes tratados com ZYTIGA por grupo racial foi de 737 (93,2%) para caucasianos, 28 (3,5%) para negros, 11 (1,4%) para asiáticos e 14 (1,8%) para outros. Onze por cento dos doentes incluídos tiveram um índice de desempenho *ECOG* de 2; 70% apresentaram evidência radiográfica de progressão da doença, com ou sem progressão do PSA; 70% receberam uma quimioterapia citotóxica anterior e 30% receberam duas. As metástases no fígado estiveram presentes em 11% dos doentes tratados com ZYTIGA.

Numa análise planeada realizada após 552 mortes, verificou-se que a mortalidade foi de 42% (333 de 797) nos doentes tratados com ZYTIGA, em comparação com 55% (219 de 398) nos doentes tratados com placebo. Foi observada uma melhoria estatisticamente significativa na mediana da sobrevida global em doentes tratados com ZYTIGA (ver Tabela 5).

**Tabela 5: Sobrevida global em doentes tratados com ZYTIGA ou placebo, em associação com prednisona ou prednisolona, mais análogos da LHRH ou orquiectomia anterior**

	<b>ZYTIGA (N=797)</b>	<b>Placebo (N=398)</b>
<b>Análise de Sobrevida Primária</b>		
Mortes (%)	333 (42%)	219 (55%)
Sobrevida mediana (meses)	14,8	10,9
(IC 95%)	(14,1, 15,4)	(10,2, 12,0)
Valor de p <sup>a</sup>	< 0,0001	
Taxa de risco (IC 95%) <sup>b</sup>	0,646 (0,543, 0,768)	
<b>Análise de Sobrevida Atualizada</b>		
Mortes (%)	501 (63%)	274 (69%)
Sobrevida mediana (meses)	15,8	11,2
(IC 95%)	(14,8, 17,0)	(10,4, 13,1)
Taxa de risco (IC 95%) <sup>b</sup>	0,740 (0,638, 0,859)	

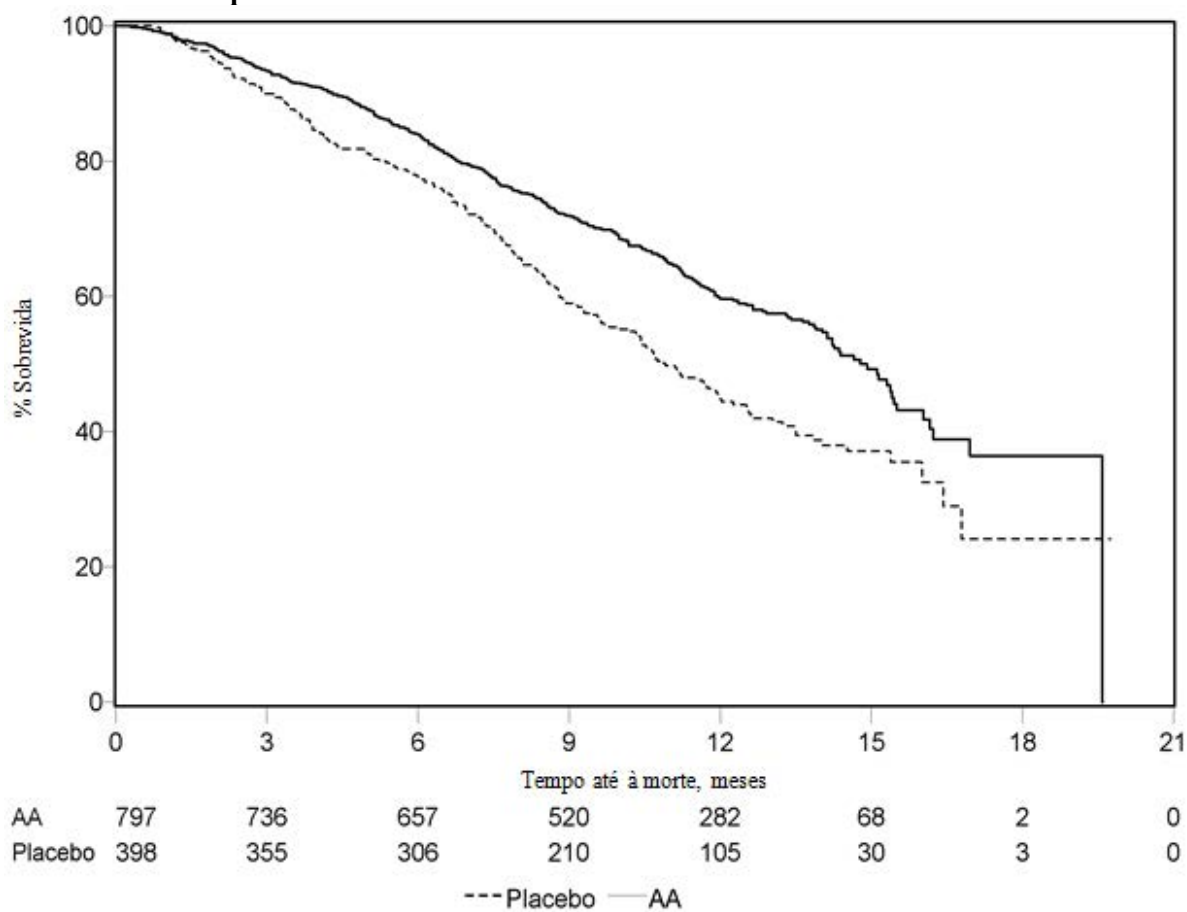
<sup>a</sup> Valor de p deriva do teste *log-rank* estratificado pelo resultado do índice de desempenho *ECOG* (0-1 vs. 2), pontuação da dor (ausência vs. presença), número de regimes anteriores de quimioterapia (1 vs. 2), e tipo de progressão da doença (apenas PSA vs. radiográfica).

<sup>b</sup> Taxa de risco deriva do modelo de risco proporcional estratificado. Taxa de risco < 1 favorece ZYTIGA.

Em todos os momentos de avaliação após os primeiros meses de tratamento, uma proporção maior de doentes tratados com ZYTIGA permaneceram vivos, em comparação com a proporção de doentes tratados com placebo (ver Figura 4).



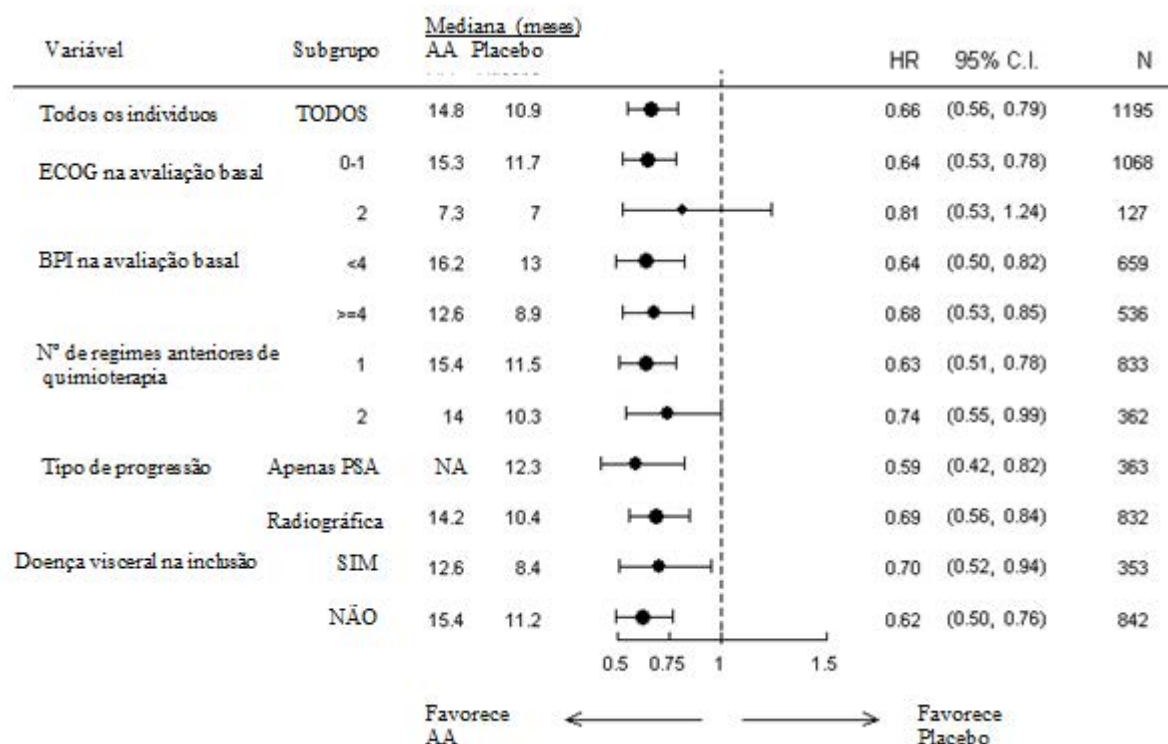
**Figura 4: Curvas de Kaplan Meier de sobrevida em doentes tratados com ZYTIGA ou placebo, em associação com prednisona ou prednisolona, mais análogos da LHRH ou orquiectomia anterior**



AA=ZYTIGA

As análises de sobrevida de subgrupos demonstraram um benefício na sobrevida no tratamento com ZYTIGA (ver Figura 5).

**Figura 5: Sobrevida global por subgrupo: taxa de risco e intervalo de confiança de 95%**



AA=ZYTIGA; BPI = *Brief Pain Inventory*; IC= intervalo de confiança; ECOG = resultado do índice de desempenho *Eastern Cooperative Oncology Group*; RR = taxa de risco; NA = não avaliável.

Além da melhoria observada na sobrevida global, todos os parâmetros de avaliação secundária do estudo favoreceram ZYTIGA e foram estatisticamente significativos após o ajuste para análises múltiplas, de acordo com o seguinte:

Os doentes que receberam ZYTIGA demonstraram uma taxa de resposta de PSA total significativamente superior (definida como uma redução  $\geq 50\%$  em relação aos valores iniciais) comparativamente aos doentes que receberam placebo, 38% *versus* 10%,  $p < 0,0001$ .

A mediana do tempo até progressão do PSA foi de 10,2 meses para os doentes tratados com ZYTIGA e de 6,6 meses para os doentes tratados com placebo (RR=0,580; IC 95%: [0,462; 0,728],  $p < 0,0001$ ).

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

### Dor

A proporção de doentes com alívio da dor foi significativamente superior em termos estatísticos no grupo de doentes sujeitos a tratamento com ZYTIGA comparativamente ao grupo de doentes a receber placebo (44% *versus* 27%,  $p=0,0002$ ). Um doente que respondeu ao tratamento para o alívio da dor foi definido como um doente que experimentou uma redução de pelo menos 30% em relação ao valor inicial no índice de intensidade da maior dor BPI-SF nas últimas 24 horas, sem qualquer aumento no índice de utilização de analgésicos, observado em duas avaliações consecutivas com um intervalo de quatro semanas. Apenas os doentes com um índice de dor inicial  $\geq 4$  e pelo menos um índice de dor após o valor inicial foram analisados (N=512) para o alívio da dor.

Uma proporção inferior de doentes tratados com ZYTIGA sofreu progressão da dor, comparativamente aos doentes tratados com placebo aos 6 (22% *versus* 28%), 12 (30% *versus* 38%) e 18 meses (35% *versus* 46%). A progressão da dor foi definida como um aumento em relação ao valor inicial  $\geq 30\%$  no índice de intensidade da maior dor BPI-SF nas 24 horas anteriores, sem uma

diminuição no índice de utilização de analgésicos, tendo sido observado em 2 consultas consecutivas, ou um aumento  $\geq 30\%$  no índice de utilização de analgésicos observado em duas consultas consecutivas. O tempo para progressão da dor no percentil 25 foi de 7,4 meses no grupo de doentes sujeitos a tratamento com ZYTIGA, *versus* 4,7 meses no grupo de doentes a receber placebo.

#### Acontecimentos músculo-esqueléticos

Uma menor proporção de doentes no grupo em tratamento com ZYTIGA sofreu acontecimentos músculo-esqueléticos, comparativamente com o grupo de doentes a receber placebo aos 6 meses (18% *versus* 28%), 12 meses (30% *versus* 40%) e 18 meses (35% *versus* 40%). O tempo até ao primeiro evento músculo-esquelético no percentil 25, no grupo de doentes a receber tratamento com ZYTIGA, foi duas vezes superior comparativamente ao grupo controlo, 9,9 meses *versus* 4,9 meses. Um evento músculo-esquelético foi definido como uma fratura patológica, compressão da espinal-medula, radiação paliativa no osso ou cirurgia óssea.

#### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com ZYTIGA em todos os subgrupos da população pediátrica em cancro da próstata avançado (Ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Após a administração de acetato de abiraterona, a farmacocinética da abiraterona e do acetato de abiraterona foram estudadas em indivíduos saudáveis, doentes com cancro da próstata metastático avançado e indivíduos sem cancro com compromisso hepático ou renal. O acetato de abiraterona é rapidamente convertido *in vivo* em abiraterona, um inibidor da biossíntese de androgénios (ver secção 5.1).

#### Absorção

Após a administração oral de acetato de abiraterona em jejum, o tempo até alcançar a concentração plasmática máxima de abiraterona é de aproximadamente 2 horas.

A administração de acetato de abiraterona com alimentos, comparativamente à administração em jejum, resulta num aumento de até 10 vezes [AUC] e de até 17 vezes [ $C_{m\acute{a}x}$ ] da exposição sistémica média da abiraterona, dependendo do conteúdo em gordura da refeição. Dada a variação normal no conteúdo e composição das refeições, tomar ZYTIGA com as refeições tem o potencial de resultar em exposições altamente variáveis. Assim, ZYTIGA não deve ser tomado com alimentos. Deve ser tomado pelo menos duas horas após a ingestão de alimentos e não devem ser ingeridos alimentos pelo menos durante uma hora após tomar ZYTIGA. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com água (ver secção 4.2).

#### Distribuição

A ligação das proteínas plasmáticas da  $^{14}C$ -abiraterona no plasma humano é de 99,8%. O volume aparente de distribuição é de aproximadamente 5.630 l, sugerindo que a abiraterona se distribui extensamente pelos tecidos periféricos.

#### Biotransformação

Após a administração oral de  $^{14}C$ -acetato de abiraterona em cápsulas, o acetato de abiraterona é hidrolisado em abiraterona, a qual sofre metabolismo, incluindo sulfatação, hidroxilação e oxidação, principalmente no fígado. A maioria da radioatividade circulante (aproximadamente 92%) encontra-se sob a forma de metabolitos de abiraterona. Dos 15 metabolitos detetáveis, os 2 principais metabolitos, o sulfato de abiraterona e o sulfato de abiraterona N-óxido, representam cada um aproximadamente 43% da radioatividade total.

#### Eliminação

A semivida média da abiraterona no plasma é de aproximadamente 15 horas, com base nos dados de indivíduos saudáveis. Após a administração oral de  $^{14}C$ -acetato de abiraterona, 1.000 mg,

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, respetivamente).

#### Doentes com afeção hepática

A farmacocinética do acetato de abiraterona foi avaliada em indivíduos com afeção hepática ligeira ou moderada pré-existente (Child-Pugh Classe A e B, respetivamente) e em indivíduos saudáveis de controlo. A exposição sistémica à abiraterona após uma dose oral única de 1.000 mg aumentou em aproximadamente 11% e 260% em indivíduos com afeção hepática ligeira e moderada pré-existente, respetivamente. A semivida média da abiraterona é prolongada para aproximadamente 18 horas em indivíduos com afeção hepática ligeira e para aproximadamente 19 horas em indivíduos com afeção hepática moderada.

Num outro ensaio clínico, foi examinada a farmacocinética da abiraterona em indivíduos com afeção hepática grave pré-existente (n = 8) (Child-Pugh Classe C) e em 8 indivíduos saudáveis com função hepática normal. A exposição sistémica (AUC) à abiraterona aumentou cerca de 600% e a fração de fármaco livre aumentou em 80% em indivíduos com afeção hepática grave, em comparação com indivíduos com função hepática normal.

Não é necessário qualquer ajuste da dose para os doentes com afeção hepática ligeira pré-existente. A utilização de acetato de abiraterona deve ser cuidadosamente avaliada em doentes com afeção hepática moderada pré-existente nos quais o benefício deve ser claramente superior ao possível risco (ver secções 4.2 e 4.4). O acetato de abiraterona não deve ser utilizado em doentes com afeção hepática grave (ver secções 4.2, 4.3 e 4.4).

Para doentes que desenvolvem hepatotoxicidade durante o tratamento, pode ser necessária a suspensão do tratamento e o ajuste da dose (ver secções 4.2 e 4.4).

#### Doentes com compromisso renal

A farmacocinética do acetato de abiraterona foi comparada em doentes com doença renal em fase terminal, num esquema de hemodiálise estável *versus* indivíduos controlo comparáveis com função renal normal. A exposição sistémica à abiraterona após uma dose oral única de 1.000 mg não aumentou nos indivíduos com doença renal em fase terminal sujeitos a diálise. A administração em doentes com compromisso renal, incluindo compromisso renal grave, não requer redução de dose (ver secção 4.2). Contudo, não existe experiência clínica em doentes com cancro da próstata e compromisso renal grave. Recomenda-se precaução nestes doentes.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Em todos os estudos de toxicidade animal, os níveis de testosterona em circulação foram significativamente reduzidos. Como consequência, observou-se uma redução no peso dos órgãos e alterações morfológicas e/ou histopatológicas nos órgãos reprodutores e nas glândulas suprarrenais, pituitária e mamas. Todas as alterações demonstraram uma reversibilidade completa ou parcial. As alterações nos órgãos reprodutores e nos órgãos sensíveis aos androgénios são consistentes com a farmacologia da abiraterona. Todas as alterações hormonais relacionadas com o tratamento reverteram ou apresentavam-se em resolução após um período de recuperação de 4 semanas.

Em estudos de fertilidade em ratos machos e fêmeas, o acetato de abiraterona reduziu a fertilidade, que foi completamente reversível em 4 a 16 semanas após o acetato de abiraterona ter sido interrompido.

Num estudo de desenvolvimento de toxicidade em ratos, o acetato de abiraterona afetou a gravidez, incluindo redução do peso fetal e sobrevivência. Foram observados efeitos sobre a genitália externa embora o acetato de abiraterona não tenha sido teratogénico.

Nestes estudos de fertilidade e de desenvolvimento de toxicidade realizados em ratos, todos os efeitos estavam relacionados com a atividade farmacológica da abiraterona.

Além das alterações nos órgãos reprodutores observadas em todos os estudos de toxicologia animal, dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, baseados em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade. O acetato de abiraterona não foi carcinogénico num estudo de 6 meses de duração em ratinhos transgénicos (Tg.rasH2). Num estudo de carcinogenicidade em ratos de 24 meses de duração o acetato de abiraterona aumentou a incidência de neoplasias de células intersticiais nos testículos. Considera-se que este resultado está relacionado com a ação farmacológica da abiraterona e é específica dos ratos. O acetato de abiraterona não foi carcinogénico em ratos fêmea.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Celulose microcristalina.  
Croscarmelose sódica.  
Lactose monohidratada.  
Estearato de magnésio.  
Povidona (K29/K32).  
Sílica coloidal anidra.  
Laurilsulfato de sódio.

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

2 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frascos brancos redondos de polietileno de alta densidade (HDPE) selados com um fecho resistente à abertura por crianças, contendo 120 comprimidos. Cada embalagem contém um frasco.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Com base no seu mecanismo de ação, este medicamento pode provocar lesões num feto em desenvolvimento; Assim, mulheres que estão grávidas ou que possam estar grávidas não devem manuseá-lo sem proteção, p. ex. luvas.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos materiais devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse  
Bélgica

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/714/001

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 05 setembro 2011

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Janssen-Cilag SpA  
Via C. Janssen  
IT-04100 Borgo San Michele  
Latina  
Itália

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica.

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### **• Relatórios Periódicos de Segurança**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

### **• Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.



**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

ZYTIGA 250 mg comprimidos  
Acetato de abiraterona

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 250 mg de acetato de abiraterona.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose e sódio.  
Consultar o folheto informativo para mais informação.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

120 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral  
Tome ZYTIGA pelo menos duas horas após a refeição e não ingira qualquer alimento pelo menos durante uma hora após tomar ZYTIGA. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Mulheres que estão ou que possam estar grávidas não devem manipular ZYTIGA sem luvas.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.:

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Eliminar o conteúdo não utilizado corretamente de acordo com a legislação local.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Bélgica

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/714/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

ZYTIGA

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO****ROTULAGEM DO FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

ZYTIGA 250 mg comprimidos  
Acetato de abiraterona

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 250 mg de acetato de abiraterona.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose e sódio.  
Consultar folheto informativo para mais informação.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

120 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral  
Tome ZYTIGA pelo menos duas horas após a refeição e não ingira qualquer alimento pelo menos durante uma hora após tomar ZYTIGA. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Mulheres que estão ou que possam estar grávidas não devem manipular ZYTIGA sem luvas.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Bélgica

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/714/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### ZYTIGA 250 mg comprimidos

Acetato de abiraterona

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

#### **Leia atentamente este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Zytiga e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Zytiga
3. Como tomar Zytiga
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Zytiga
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Zytiga e para que é utilizado**

Zytiga contém um medicamento chamado acetato de abiraterona. Zytiga impede que o seu organismo produza testosterona, isto pode atrasar o crescimento do cancro da próstata. Zytiga é usado em homens adultos para tratar o cancro da próstata que se espalhou para outras zonas do corpo.

Quando tomar este medicamento, o seu médico também irá receitar-lhe outro medicamento chamado prednisona ou prednisolona. Este é usado para diminuir as hipóteses de sofrer hipertensão arterial (tensão alta), de ter demasiada água acumulada no seu organismo (retenção de fluidos) ou de ter níveis baixos, no seu sangue, de uma substância química conhecida por potássio.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar Zytiga**

##### **Não tome Zytiga:**

- se tem alergia ao acetato de abiraterona ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se está ou possa estar grávida. ZYTIGA não deve ser utilizado em mulheres.
- se tem lesões graves no fígado.

Não tome este medicamento se alguma das situações acima descritas se aplicar a si. Se não tiver a certeza, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

##### **Advertências e Precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar o medicamento:

- se sofre de problemas de fígado



- se alguma vez sofreu de hipertensão arterial (tensão alta) ou insuficiência cardíaca ou níveis baixos de potássio no sangue (níveis baixos de potássio no sangue podem aumentar o risco de problemas do ritmo cardíaco)
- se já alguma vez sofreu outros problemas de coração ou a nível dos vasos sanguíneos
- se tem um batimento cardíaco irregular ou rápido
- se sente falta de ar
- se ganhou peso rapidamente
- se tem inchaço nos pés, tornozelos ou pernas
- se tomou no passado um medicamento para o cancro da próstata chamado cetozonazol
- quanto à necessidade de tomar este medicamento com prednisona ou prednisolona
- quanto a efeitos secundários nos seus ossos
- se tem níveis elevados de açúcar no sangue.

#### **Fale com o seu médico se tiver alguma das seguintes situações:**

Qualquer doença no coração ou nos vasos sanguíneos, incluindo problemas do ritmo cardíaco (arritmia), ou se estiver a ser tratado com medicamentos para estas doenças.

Se não tiver a certeza se alguma das situações acima se aplica a si, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

#### **Monitorização (vigilância) sanguínea**

Zytiga pode afetar o seu fígado e pode não causar quaisquer sintomas. Enquanto estiver a tomar este medicamento, o seu médico irá efetuar análises ao sangue para procurar quaisquer efeitos no seu fígado.

#### **Outros medicamentos e Zytiga**

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto é importante porque Zytiga pode aumentar os efeitos de um número de medicamentos – incluindo medicamentos para o coração, calmantes, medicamentos à base de plantas (p. ex. Erva de São João) e outros. O seu médico pode querer alterar a dose desses medicamentos. Além disso, alguns medicamentos podem aumentar ou diminuir o efeito de Zytiga, conduzindo a efeitos secundários ou a que Zytiga não funcione tão bem quanto deveria.

#### **Outros medicamentos tomados com ZYTIGA**

O tratamento de privação androgénica pode aumentar o risco de problemas do ritmo cardíaco. Fale com o seu médico se estiver a receber medicamentos:

- utilizados para tratar problemas do ritmo cardíaco (por exemplo, quinidina, procainamida, amiodarona e sotalol);
- conhecidos por aumentar o risco de problemas do ritmo cardíaco [por exemplo, metadona (utilizado para o alívio da dor e parte da desintoxicação de toxicod dependência), a moxifloxacina (um antibiótico), antipsicóticos (utilizados para doenças mentais graves)].

#### **Zytiga com alimentos**

- Este medicamento não deve ser tomado com alimentos (ver secção 3, “Ao tomar este medicamento”).
- Tomar Zytiga com alimentos pode causar efeitos secundários.

#### **Gravidez e amamentação**

**Zytiga não deve ser usado em mulheres.**

- **Este medicamento pode afetar o feto se for tomado por mulheres grávidas, e não é para ser usado em mulheres que estejam a amamentar um recém-nascido.**
- **As mulheres que estão grávidas ou que possam estar grávidas devem usar luvas caso necessitem de tocar ou manusear Zytiga.**

- **Se tem relações sexuais com uma mulher que pode engravidar, deve usar preservativo e outro método de contraceção eficaz. Se tem relações sexuais com uma mulher grávida, deve usar preservativo para proteger o feto.**

#### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não é provável que este medicamento afete a sua capacidade para conduzir ou usar ferramentas e máquinas.

#### **Zytiga contém lactose e sódio**

- Zytiga contém lactose (um tipo de açúcar). Se foi informado pelo seu médico que é intolerante a determinados açúcares, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.
- Este medicamento também contém aproximadamente 27 mg de sódio, numa dose diária de 4 comprimidos. O conteúdo do sódio deste medicamento deve ser tido em consideração em doentes a fazer uma dieta controlada de sódio.

Pode ocorrer diminuição dos glóbulos vermelhos, diminuição da libido sexual, fraqueza muscular e/ou dor muscular.

### **3. Como tomar Zytiga**

Tomar este medicamento sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

#### **Quanto deve tomar**

A dose recomendada é de 1.000 mg (quatro comprimidos), uma vez por dia.

#### **Ao tomar este medicamento**

- Tome este medicamento pela boca.
- **Não tome Zytiga com alimentos.**
- **Tome ZYTIGA pelo menos duas horas após a refeição e não ingira qualquer alimento pelo menos durante uma hora após tomar ZYTIGA.** (ver secção 2, “Zytiga com alimentos”). Engula os comprimidos inteiros com água.
- Não parta os comprimidos.
- Zytiga é tomado com um medicamento chamado prednisona ou prednisolona. Tome a prednisona ou a prednisolona exatamente de acordo com as instruções do seu médico.
- Enquanto está a tomar Zytiga, deve tomar prednisona ou prednisolona todos os dias.
- Se tiver uma emergência médica, a quantidade de prednisona ou prednisolona que está a tomar pode ter que ser alterada. O seu médico irá informá-lo se tiver que alterar a quantidade de prednisona ou prednisolona que está a tomar. Não pare de tomar prednisona ou prednisolona a não ser que o seu médico lhe diga para parar.

O seu médico poderá receitar-lhe outros medicamentos enquanto está a tomar Zytiga, prednisona ou prednisolona.

#### **Utilização em crianças**

Este medicamento **não** é para ser usado em crianças e adolescentes.

#### **Se tomar mais Zytiga do que deveria**

Se tomar mais Zytiga do que deveria, informe o seu médico ou dirija-se imediatamente a um hospital.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Zytiga**

- Caso se tenha esquecido de tomar Zytiga ou prednisona ou prednisolona, tome a sua dose habitual no dia seguinte.
- Caso se tenha esquecido de tomar Zytiga ou prednisona ou prednisolona durante mais do que um dia, fale imediatamente com o seu médico.

### **Se parar de tomar Zytiga**

Não pare de tomar Zytiga, prednisona ou prednisolona a não ser que o seu médico lhe diga para parar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

### **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

#### **Pare de tomar Zytiga e dirija-se imediatamente a um médico caso verifique:**

- Fraqueza nos músculos, espasmos nos músculos ou ritmo irregular do coração (palpitações). Estes poderão ser sinais de que apresenta níveis baixos de potássio no seu sangue.

#### **Outros efeitos secundários incluem:**

**Muito frequentes** (podem afetar mais de 1 pessoa em cada 10):

Fluidos nas suas pernas ou pés, níveis baixos de potássio no sangue, tensão arterial aumentada, infeção do trato urinário, diarreia.

**Frequentes** (podem afetar menos de 1 pessoa em cada 10):

Níveis elevados de gordura no sangue, aumentos nos testes de função hepática (do fígado), dor no peito, alterações no batimento do coração, insuficiência cardíaca, ritmo rápido do coração, infeções graves chamadas sepsis, fraturas ósseas, indigestão, sangue na urina, erupções na pele

**Pouco frequentes** (podem afetar menos de 1 pessoa em cada 100):

Problemas nas glândulas suprarrenais (problemas relacionados com sal e água), fraqueza muscular e/ou dor muscular.

**Raros** (podem afetar até 1 pessoa em cada 1000):

Irritação pulmonar (também chamada, alveolite alérgica).

**Desconhecidos** (não podem ser calculados a partir dos dados disponíveis):

Ataque cardíaco, alterações no ECG – eletrocardiograma (prolongamento do intervalo QT).

Pode ocorrer perda óssea em homens tratados para o cancro da próstata. Zytiga em combinação com a prednisona ou a prednisolona pode aumentar a perda óssea.

#### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

### **5. Como conservar Zytiga**

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize Zytiga após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco e na embalagem, indicado após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Conservar a temperatura inferior a 30°C.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Zytiga

- A substância ativa é o acetato de abiraterona. Cada comprimido contém 250 mg de acetato de abiraterona.
- Os outros componentes são a celulose microcristalina, croscarmelose sódica, lactose monohidratada, estearato de magnésio, povidona, sílica coloidal anidra e laurilsulfato de sódio (ver secção 2, Zytiga contém lactose e sódio).

### Qual o aspeto de Zytiga e conteúdo da embalagem

- Os comprimidos de Zytiga são brancos a esbranquiçados, ovais, com a gravação “AA250” numa das faces.
- Os comprimidos de Zytiga são fornecidos num frasco de plástico com um fecho resistente à abertura por crianças. Cada frasco contém 120 comprimidos. Cada embalagem contém um frasco.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Bélgica

### Fabricante

Janssen-Cilag SpA

Via C. Janssen

Borgo San Michele

04100 Latina, Itália

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

### België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV

Antwerpseweg 15-17

B-2340 Beerse

Tel/Tél: +32 14 64 94 11

### Lietuva

UAB „Johnson & Johnson“

Geležinio Vilko g. 18A

LT-08104 Vilnius

Tel: +370 5 278 68 88

### България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД

ж.к. Младост 4

Бизнес Парк София, сграда 4

София 1766

Тел.: +359 2 489 94 00

### Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV

Antwerpseweg 15-17

B-2340 Beerse

Belgique/Belgien

Tel/Tél: +32 14 64 94 11

### Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.

Karla Engliše 3201/06

CZ-150 00 Praha 5

Tel. +420 227 012 227

### Magyarország

Janssen-Cilag Kft.

Nagyenyed u. 8-14

H-Budapest, 1123

Tel.: +36 1 884 2858

**Danmark**

Janssen-Cilag A/S  
Bregnerødvej 133  
DK-3460 Birkerød  
Tlf: +45 45 94 82 82

**Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Johnson & Johnson Platz 1  
D-41470 Neuss  
Tel: +49 2137 955 955

**Eesti**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. Eesti filiaal  
Lõdtsa 2  
EE-11415 Tallinn  
Tel: +372 617 7410

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.  
Λεωφόρος Ειρήνης 56  
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7  
Campo de las Naciones  
E-28042 Madrid  
Tel: +34 91 722 81 00

**France**

Janssen-Cilag  
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003  
F-92787 Issy Les Moulinaux, Cedex 9  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Oreškovićeve 6h  
10010 Zagreb  
Tel: +385 1 6610 700

**Ireland**

Janssen-Cilag Ltd.  
50-100 Holmers Farm Way  
High Wycombe  
Buckinghamshire HP12 4EG - UK  
Tel: +44 1494 567 444

**Malta**

Am Mangion Ltd.  
Mangion Building,  
Triq Ġdida fi Triq Valletta  
MT - Luqa LQA 6000  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**

Janssen-Cilag BV  
Dr. Paul Janssenweg 150  
NL-5026 RH Tilburg  
Tel: +31 13 583 73 73

**Norge**

Janssen-Cilag AS  
Drammensveien 288  
NO-0283 Oslo  
Tlf: +47 24 12 65 00

**Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Vorgartenstraße 206B  
AT-1020 Wien  
Tel: +43 1 610 300

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
ul. Hżeczka 24  
PL-02-135 Warszawa  
Tel.+48 22 237 60 00

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, LDA.  
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A  
Queluz de Baixo  
PT-2734-503 Barcarena  
Tel: +351 21 43 68 835

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Strada Tipografilor Nr. 11-15,  
Clădirea S-Park, Corp A2, Etajul 5  
013714 București. RO  
Tel: +40 21 207 18 00

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Šmartinska 53  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 1 401 18 30

**Ísland**

Janssen-Cilag  
c/o Vistor hf.  
Hörgatún 2  
IS-210 Garðabær  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Via M.Buonarroti, 23  
I-20093 Cologno Monzese MI  
Tel: +39 02 2510 1

**Κύπρος**

Διανέμεται από:  
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ  
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226  
CY-2234 Λευκωσία  
Τηλ: ++357 22 207 700

**Latvija**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. filiāle Latvijā  
Mūkusalas iela 101  
Rīga, LV-1004  
Tel: +371 678 93561

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson, s.r.o.  
CBC III, Karadžičova 12  
SK--821 08 Bratislava  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Vaisalantie/Vaisalavägen 2  
FI-02130 Espoo/Esbo  
Puh/Tel: +358 207 531 300

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Box 7073  
SE-192 07 Sollentuna  
Tel: +46 8 626 50 00

**United Kingdom**

Janssen-Cilag Ltd.  
50-100 Holmers Farm Way  
High Wycombe  
Buckinghamshire HP12 4EG - UK  
Tel: +44 1494 567 444

**Este folheto informativo foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.