

Zostide, para o que é indicado e para o que serve?

Zostide em combinação com os medicamentos prednisona ou prednisolona e terapia de privação androgênica (agonista de hormônio liberador de gonadotrofina ou castração cirúrgica), é indicado para:

- O tratamento de pacientes com câncer de próstata que se disseminou para outras partes do corpo, que não apresentam sintomas ou apresentam sintomas leves, após falha à terapia de privação de androgênios (um hormônio sexual);
- O tratamento de pacientes com câncer de próstata que se disseminou para outras partes do corpo e que já receberam quimioterapia com o medicamento docetaxel.

Zostide, em combinação com prednisona e terapia de privação androgênica (agonista de hormônio liberador de gonadotrofina ou castração cirúrgica), é indicado para:

- O tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático de alto risco, com diagnóstico recente, não tratados anteriormente com hormônios (mHNPC) ou pacientes que estavam em tratamento hormonal por não mais que três meses e continuam respondendo à terapia hormonal (mHSPC).

Como o Zostide funciona?

Zostide inibe seletivamente uma enzima necessária para a produção de androgênios (hormônios sexuais) pelos testículos, glândulas suprarrenais e tumores da próstata. Assim, Zostide diminui consideravelmente os níveis destes hormônios, os quais levam à progressão da doença.

A concentração de testosterona (um hormônio sexual) no sangue é reduzida dentro de 12 horas após o primeiro uso do medicamento.

Quais as contraindicações do Zostide?

Não tome Zostide se você estiver grávida ou se houver suspeita de gravidez.

Este medicamento é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou qualquer excipiente presente na formulação.

Este medicamento é contraindicado em pacientes com insuficiência hepática grave.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Como usar o Zostide?

A dose recomendada de Zostide é de quatro comprimidos de 250 mg ao dia, em uma única tomada. Não exceder a dose máxima diária de 1000 mg (quatro comprimidos de 250 mg).

Não tome Zostide com as refeições. Tome os comprimidos de Zostide em dose única com o estômago vazio. Zostide deve ser tomado pelo menos duas horas depois da refeição e alimentos não podem ser ingeridos por pelo menos uma hora após tomar Zostide. A tomada de Zostide com alimentos provoca absorção maior do que a necessária pelo corpo e isto pode provocar efeitos colaterais.

Os comprimidos de Zostide devem ser ingeridos inteiros, com água. Não quebre os comprimidos.

A terapia concomitante de privação de andrógenos (ADT) deve ser usada em combinação com Zostide e prednisona em câncer de próstata metastático não tratado anteriormente com hormônios (mHNPC) ou pacientes que estavam sob tratamento hormonal por não mais de três meses e continuam respondendo à terapia hormonal (mHSPC).

A terapia concomitante de privação de andrógenos (ADT) deve ser usada em combinação com Zostide e prednisona ou prednisolona em pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração (mCRPC) que são assintomáticos ou levemente sintomáticos após falha da terapia de privação de andrógenos ou em pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração (mCRPC) que receberam docetaxel.

O tratamento com Zostide é realizado em combinação com prednisona ou prednisolona. A dose usual de prednisona ou prednisolona é 5 ou 10 mg ao dia, utilizados conforme a orientação do seu médico.

Recomenda-se que os pacientes sejam mantidos em tratamento até que haja a progressão dos valores de PSA (Antígeno Prostático Específico) no sangue associada à progressão radiográfica e sintomática ou clínica. Converse com seu médico.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

O que devo fazer quando me esquecer de usar o Zostide?

Se você esquecer de tomar a dose diária de Zostide ou de prednisona ou prednisolona, você deve tomar a dose normal no dia seguinte. Se você se esquecer de tomar a dose diária por mais de um dia, converse com seu médico.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico.

Quais cuidados devo ter ao usar o Zostide?

Hipertensão, hipopotassemia e retenção hídrica devido ao excesso de mineralocorticoides

Zostide pode provocar aumento da sua pressão arterial sanguínea ou insuficiência cardíaca ou baixos índices de potássio no sangue e piorar os batimentos cardíacos irregulares os quais podem ser fatais. O uso de prednisona ou prednisolona com Zostide ajuda a evitar a piora destas condições. Se você tiver alguma das condições mencionadas ou outros problemas do coração ou de vasos sanguíneos, converse com seu médico. Prolongamento do intervalo QT e *Torsades de Pointes* foram observados em pacientes que desenvolvem hipocalemia durante o tratamento com Zostide. Sua pressão arterial, potássio sérico e sinais e sintomas de retenção de líquidos devem ser monitorados clinicamente pelo menos uma vez por mês.

Densidade óssea

Zostide pode diminuir a densidade óssea em homens com câncer de próstata avançado metastático (câncer de próstata resistente à castração). A tomada de um glicocorticoide pode aumentar esse efeito.

Efeitos musculoesqueléticos

Zostide pode causar miopatia (fraqueza muscular) e rabdomiólise. Recomenda-se precaução em doentes com tratamento concomitante com medicamentos que se sabe serem associados a miopatia/rabdomiólise.

Doença hepática

Zostide pode afetar o fígado. Raramente, pode ocorrer falha das funções do fígado (chamada de insuficiência hepática aguda), o que pode levar à morte. Informe ao seu médico se você desenvolver pele ou olhos amarelados, escurecimento da urina ou náuseas ou vômitos graves, uma vez que estes podem ser sinais ou sintomas de problemas de fígado. Enquanto você estiver tomando Zostide, seu médico solicitará exames de sangue para verificar os efeitos de Zostide sobre o seu fígado. Caso isso aconteça pode haver a necessidade de interromper o tratamento e/ou reduzir a dose. Siga sempre a orientação do seu médico quanto à dose a ser tomada.

Pacientes com hepatite viral ativa ou sintomática foram excluídos dos estudos clínicos; portanto, o uso de Zostide nesta população não é recomendado.

Você não deve tomar Zostide caso apresente doença grave do fígado. Se o seu problema no fígado for leve ou moderado, o médico decidirá se você pode tomar este medicamento.

Este medicamento pode causar danos ao fígado. Por isso, seu uso requer acompanhamento médico estrito e exames laboratoriais periódicos para controle.

Hipoglicemia

Casos isolados de hipoglicemia (redução dos níveis sanguíneos de glicose) foram relatados quando Zostide foi administrado a pacientes com diabetes pré-existente recebendo pioglitazona ou repaglinida. A glicose sanguínea deve ser monitorada em pacientes com diabetes.

Potenciais riscos

Há risco potencial de anemia e disfunção sexual em homens com câncer de próstata resistente à castração, incluindo os pacientes em tratamento com Zostide.

Gravidez e amamentação (Categoria X)

Zostide não deve ser tomado por mulheres grávidas ou amamentando ou que possam ficar grávidas, uma vez que Zostide pode afetar o bebê.

Se você estiver grávida ou suspeitar que possa estar grávida, use luvas se for preciso tocar ou manusear os comprimidos de Zostide 250 mg.

Se você tiver relações sexuais com uma mulher grávida, você precisa usar preservativo (camisinha). Se você tiver relações sexuais com uma mulher que pode ficar grávida, você deve usar preservativo e outro método contraceptivo eficaz para evitar a gravidez.

Mulheres, bebês e crianças

Zostide não é para uso em mulheres e crianças.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Doença renal

Zostide pode ser usado caso você tenha alguma doença renal.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não é esperado que Zostide afete sua capacidade de dirigir ou operar máquinas.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Atenção: Contém lactose.

Quais as reações adversas e os efeitos colaterais do Zostide?

Interrompa a tomada de Zostide e procure atendimento médico imediatamente se você notar sinais de níveis baixos de potássio no sangue, tais como:

- Fraqueza muscular, câimbras musculares e batidas rápidas ou irregulares do coração.

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento)

Distúrbios gerais e condições do local de administração

- Inchaço nas mãos, tornozelos ou pés.

Distúrbios do metabolismo e da nutrição

- Nível baixo de potássio no sangue.

Infecções e infestações

- Infecção urinária.

Distúrbios gastrintestinais

- Indigestão (dispepsia).

Distúrbios hepatobiliares

- Aumentos nos níveis das transaminases do fígado (alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase) – testes de função do fígado.

Distúrbios renais e urinários

- Sangue na urina (hematúria).

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento)

Distúrbios do metabolismo e da nutrição

- Níveis altos de gordura no sangue.

Distúrbios hepatobiliares

- Alanina aminotransferase aumentada.

Danos, envenenamento e complicações em procedimentos

- Fraturas.

Distúrbios vasculares

- Pressão alta.

Distúrbios cardíacos

- Dor no peito, distúrbios no batimento do coração, batimento rápido do coração.

As reações adversas mais comuns a Zostide são:

- Inchaço nas mãos, tornozelos ou pés, nível baixo de potássio no sangue, infecção urinária e pressão alta. Outras reações adversas de Zostide são aumento nos níveis de gordura no sangue, aumento nos níveis das transaminases do fígado (alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase) – testes de função do fígado; indigestão (dispepsia), sangue na urina (hematúria), dor no peito, distúrbios do batimento do coração, insuficiência cardíaca, frequência cardíaca rápida ou irregular associada a sentir-se fraco ou com tontura, e problemas de glândulas suprarrenais.

Outras reações adversas foram:

- Irritação nos pulmões (também denominada alveolite alérgica), ruptura do tecido muscular (também denominada rabdomiólise), fraqueza muscular e/ou dor muscular (também denominada miopatia) e falha das funções do fígado (chamada de insuficiência hepática aguda), e reação anafilática (reação alérgica grave que inclui, mas não está limitada à, dificuldade de engolir ou respirar, inchaço do rosto, lábios, língua ou garganta, ou uma erupção cutânea com prurido [urticária]).

Se estes ou outros eventos adversos ocorrerem, converse imediatamente com seu médico.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação, nova concentração e nova forma farmacêutica 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, informe seu médico.

Apresentações do Zostide

Medicamento similar equivalente ao medicamento de referência.

Comprimidos 250 mg

Embalagem com 120 comprimidos.

Uso oral.

Uso adulto.

Qual a composição do Zostide?

Cada comprimido contém:

250 mg de acetato de abiraterona, que corresponde a 223 mg de abiraterona.

Excipientes: Celulose microcristalina, croscarmellose sódica, lactose monoidratada, laurilsulfato de sódio, povidona, dióxido de silício e estearato de magnésio.

Superdose: o que acontece se tomar uma dose do Zostide maior do que a recomendada?

Não há antídoto específico para o acetato de abiraterona.

Se, acidentalmente, você tomar uma quantidade maior que a dose usual, a administração de Zostide deve ser interrompida e você deve conversar com o médico. Se necessário, ele irá adotar medidas gerais, incluindo o monitoramento dos batimentos do coração e avaliará o funcionamento do seu fígado.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Interação medicamentosa: quais os efeitos de tomar Zostide com outros remédios?

Para reduzir a chance de você apresentar pressão alta ou efeitos no coração ou nível baixo de potássio no sangue, seu médico irá prescrever prednisona ou prednisolona. Você deve tomar um destes medicamentos diariamente enquanto estiver tomando Zostide. Não interrompa a tomada de prednisona ou prednisolona a não ser que seu médico recomende. Durante uma emergência médica, pode ser necessário aumentar a dose de prednisona ou prednisolona. Se isto ocorrer, seu médico irá observá-lo e orientá-lo sobre como proceder.

Seu médico poderá solicitar que você continue com outros tratamentos durante o tratamento com Zostide e prednisona ou prednisolona.

A tomada de Zostide com outros medicamentos/tratamentos pode resultar em efeitos maiores ou menores ou até mesmo em reações adversas a estes medicamentos/tratamentos. Alguns medicamentos como fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital, devem ser evitados ou usados com cautela durante o tratamento com Zostide.

Caso você tenha diabetes e faça uso de medicações como pioglitazona e repaglinida, seu nível de açúcar no sangue (glicose sanguínea) pode diminuir se você utilizar Zostide. Informe ao seu médico caso você perceba uma diminuição do seu nível de açúcar no sangue, ao monitorar sua glicose sanguínea, enquanto estiver utilizando medicamentos para diabetes.

Informe ao seu médico sobre qualquer outro medicamento que você esteja utilizando ou sendo tratado, para que ele possa orientá-lo se você poderá continuar a usá-los ou se a dose deverá ser reduzida.

Interações com alimentos

Não tome Zostide com alimentos. Tome os comprimidos de Zostide em dose única com o estômago vazio. Zostide deve ser tomado pelo menos duas horas depois da refeição e alimentos não podem ser ingeridos por pelo menos uma hora após tomar Zostide.

Os comprimidos de Zostide devem ser ingeridos inteiros, com água. Se você tomar Zostide com alimentos, uma quantidade maior do que a necessária do medicamento será absorvida pelo seu organismo e isto pode provocar o aparecimento de efeitos colaterais.

Interações com álcool e nicotina

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

Uso com produtos conhecidos por prolongar o intervalo QT

Uma vez que o tratamento de privação de andrógenos pode prolongar o intervalo QT, recomenda-se cautela ao administrar Zostide com medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT ou medicamentos capazes de induzir *torsades de pointes*, como a classe IA (por exemplo, quinidina, disopiramida) ou classe III (por exemplo, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), medicamentos antiarrítmicos, metadona, moxifloxacino, antipsicóticos, etc.

Uso com espironolactona

A espironolactona pode aumentar os níveis de antígeno prostático específico (PSA). O uso com Zostide não é recomendado.

Uso com quimioterapia

A segurança e a eficácia do uso concomitante de Zostide e quimioterapia citotóxica não foi estabelecida.

Uso em combinação com dicloreto ou cloreto de rádio 223

O uso de rádio 223 não é recomendado em combinação com Zostide mais prednisona/prednisolona fora do contexto de estudos clínicos, pois dados recentes de estudos clínicos demonstraram aumento na mortalidade e incidência de fraturas com essa combinação.

Informe ao seu médico se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

Qual a ação da substância do Zostide?

Resultados de eficácia

A eficácia de Acetato de Abiraterona 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, Acetato de Abiraterona 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 Acetato de Abiraterona 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 Acetato de Abiraterona 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 Acetato de Abiraterona 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 Acetato de Abiraterona 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 Acetato de Abiraterona.

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

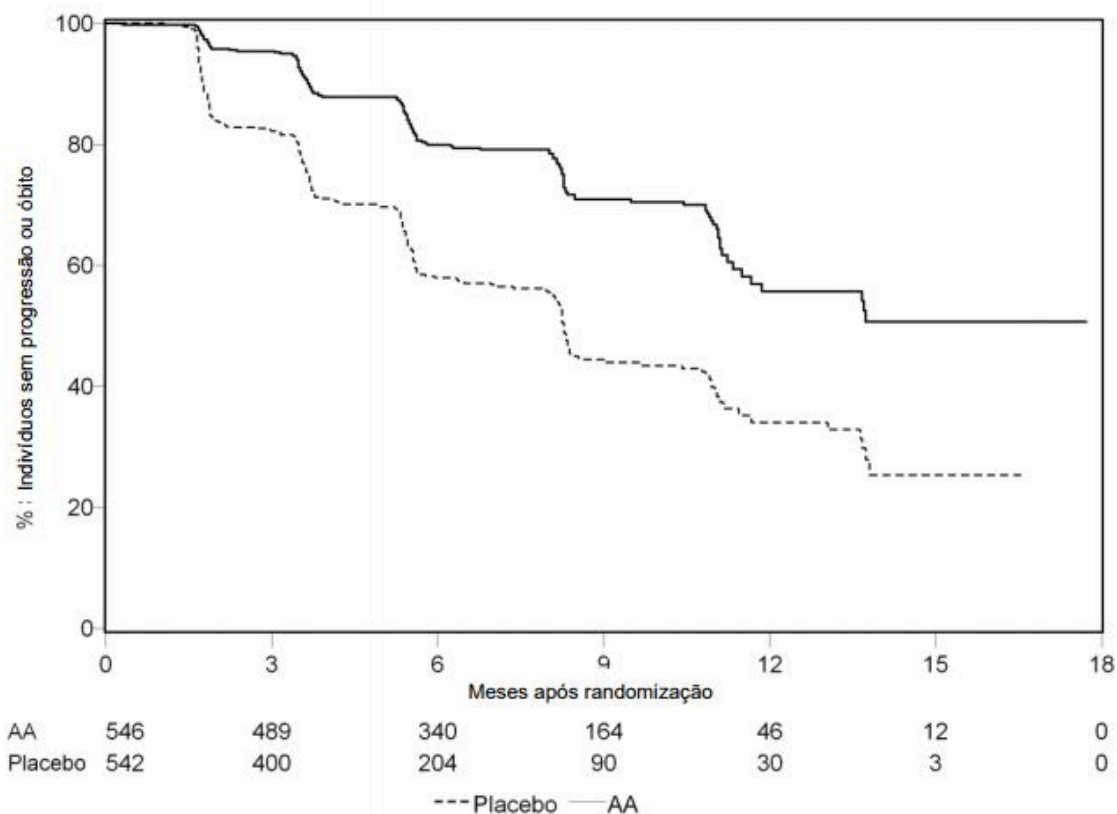


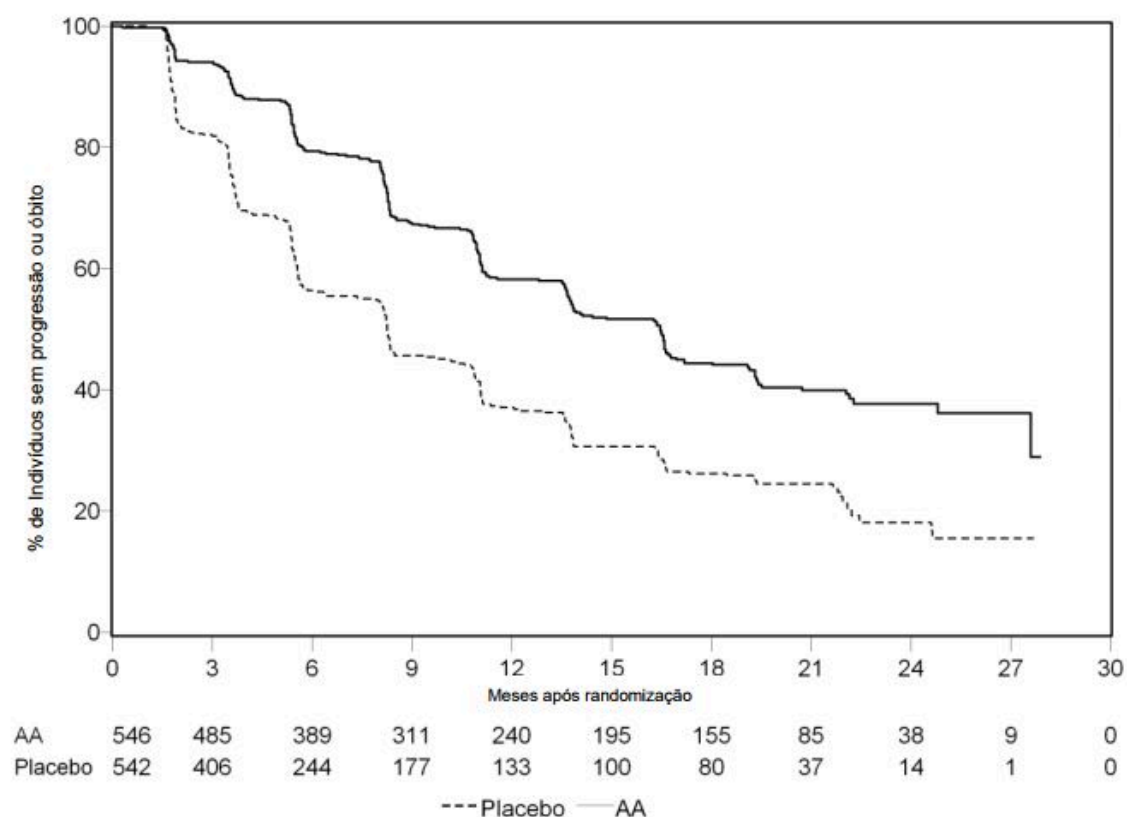
Tabela 2: Estudo 302 - Sobrevida Livre de Progressão Radiográfica em pacientes tratados com Acetato de Abiraterona ou placebo em combinação com prednisona ou prednisolona associados a agonistas de LHRH ou orquiectomia prévia (no momento da segunda análise interina de sobrevida global – revisão do investigador):

	ZYTIGA (n= 546)	Placebo (n= 542)
Sobrevida Livre de Progressão Radiográfica (rPFS)		
Progressão ou óbito	271 (50%)	336 (62%)
rPFS (mediana 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 Acetato de Abiraterona.

Figura 2: Curvas de sobrevida livre de progressão radiográfica pelo método de Kaplan-Meier em pacientes tratados com Acetato de Abiraterona 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=Acetato de Abiraterona

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 Acetato de Abiraterona foram a óbito, comparado com 34% (186 de 542) dos pacientes tratados com placebo. A sobrevida global foi maior para Acetato de Abiraterona 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 Acetato de Abiraterona ou placebo em combinação com prednisona ou prednisolona associados a agonistas de LHRH ou orquiectomia prévia:

	ZYTIGA (n= 546)	Placebo (n= 542)
--	-----------------	------------------

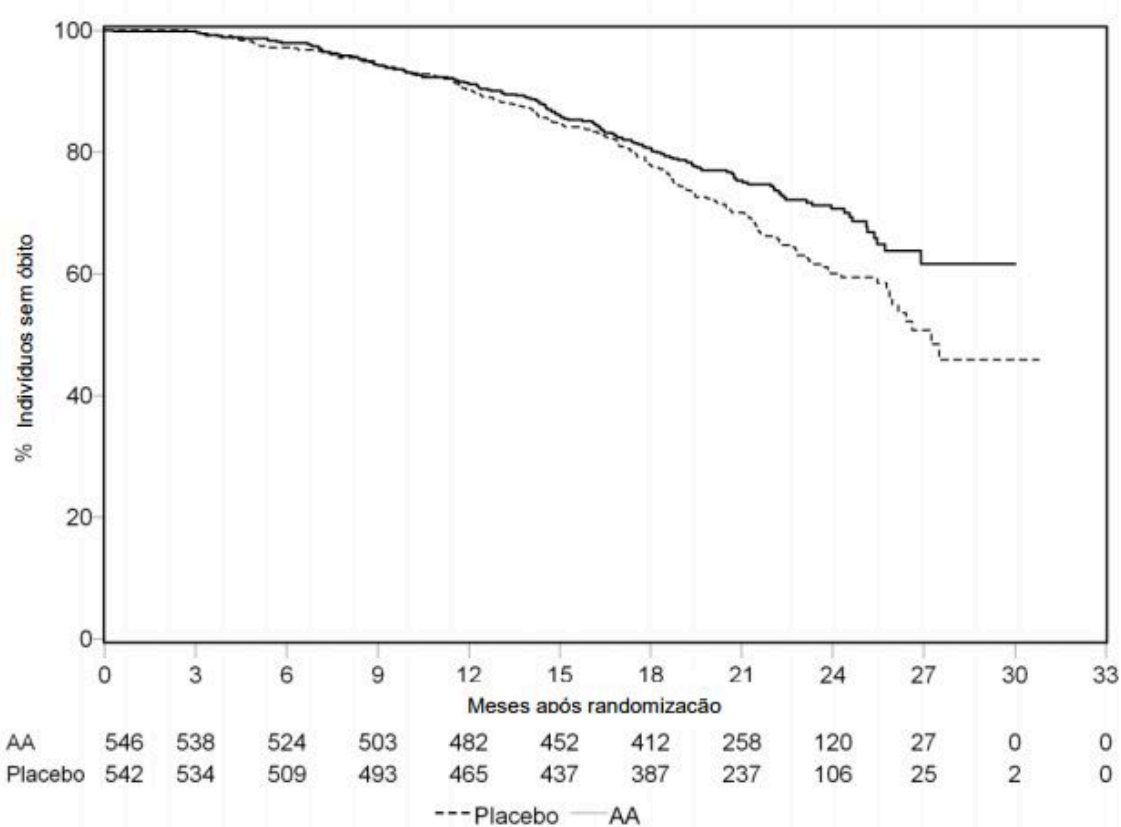
Sobrevida Livre de Progressão Radiográfica (rPFS)		
Progressão ou óbito	147 (27%)	186 (34%)
rPFS (mediana em meses)	Não atingido	27,2
(IC de 95%)	(NE; NE)	(25,95; NE)
Valor de p*	0,0097	
Razão de risco**	0,752	
(IC de 95%)	(0,606; 0,934)	

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 Acetato de Abiraterona.

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



AA = Acetato de Abiraterona.

Além das melhoras observadas na sobrevida global e rPFS foram observados benefícios do tratamento com Acetato de Abiraterona 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 Acetato de Abiraterona 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 Acetato de Abiraterona (Razão de risco = 0,488). A proporção de indivíduos com resposta confirmada de PSA foi maior no grupo de Acetato de Abiraterona 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 Acetato de Abiraterona 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 Acetato de Abiraterona 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 Acetato de Abiraterona 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 Acetato de Abiraterona

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 Acetato de Abiraterona e de 16% no grupo placebo ($p < 0,0001$).

Dor

O tratamento com Acetato de Abiraterona 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 Acetato de Abiraterona e 18,4 meses no grupo placebo.

Tempo para degradação no FACT-P (escore total): o tratamento com Acetato de Abiraterona 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 Acetato de Abiraterona 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 Acetato de Abiraterona.

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 Acetato de Abiraterona 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 Acetato de Abiraterona (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 Acetato de Abiraterona ou placebo em combinação com prednisona ou prednisolona associados a agonistas de LHRH ou orquiectomia prévia:

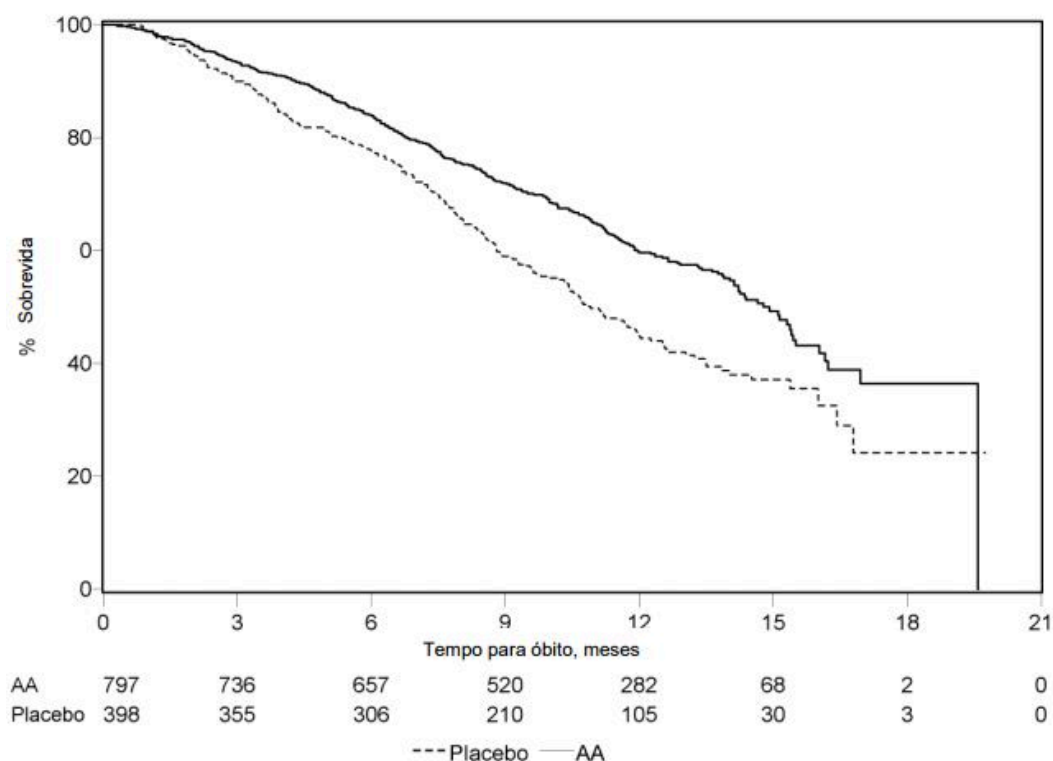
	ZYTIGA (n= 797)	Placebo (n= 398)
Análise de Sobrevida Primária		
Óbito	333 (42%)	219 (55%)

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*	0,646 (0,543; 0,768)	
Análise de Sobrevida Atualizada		
Óbito	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 Acetato de Abiraterona.

Em todos os pontos de avaliação após os primeiros meses de tratamento, uma proporção maior de pacientes tratados com Acetato de Abiraterona continuava viva em comparação com a proporção de pacientes tratados com placebo (veja Figura 4).

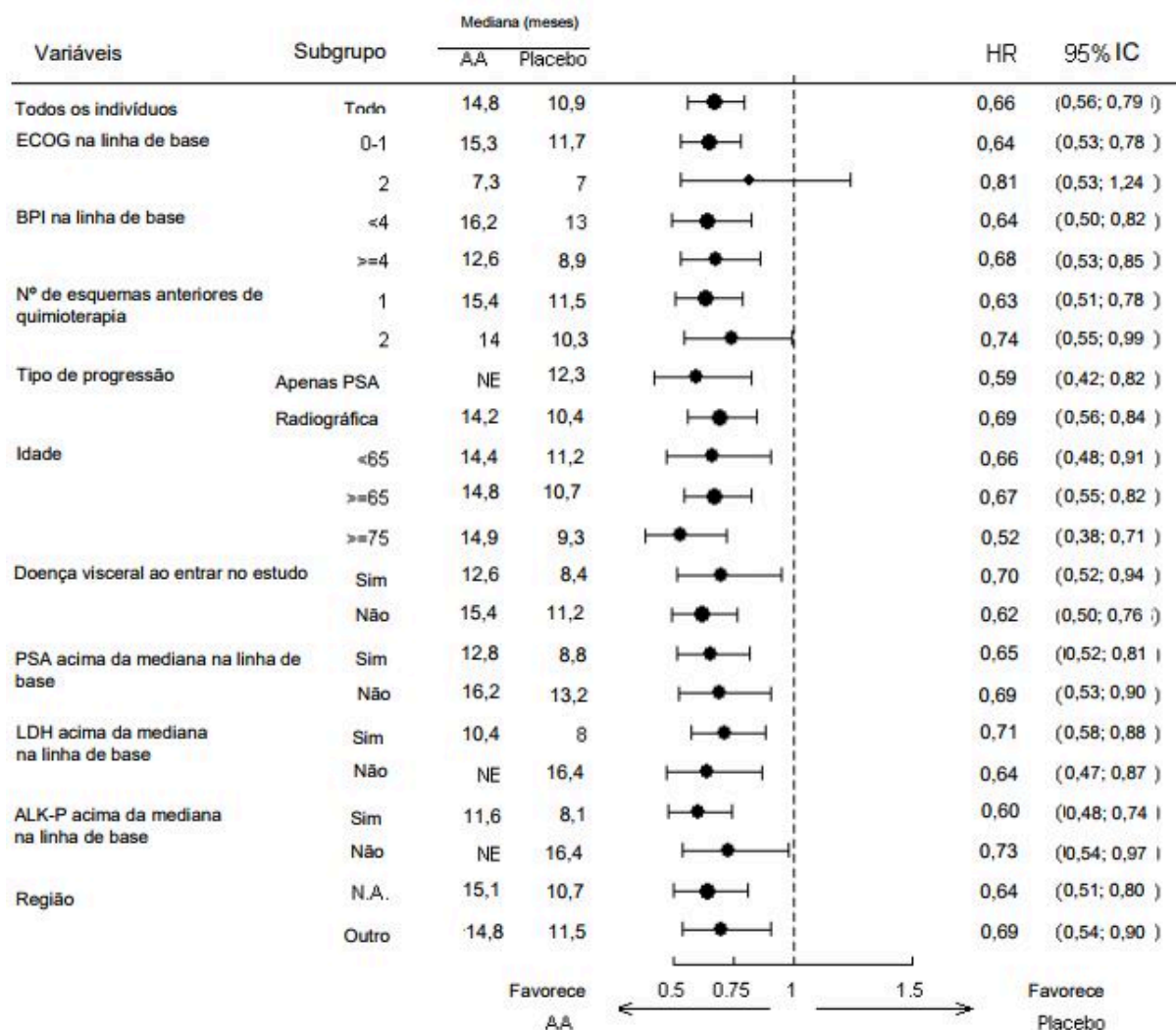
Figura 4: Curvas de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier de pacientes tratados com Acetato de Abiraterona ou placebo em combinação com prednisona ou prednisolona associados a agonistas de LHRH ou orquiectomia prévia:



AA = Acetato de Abiraterona.

As análises de sobrevida por subgrupo mostraram um benefício consistente de sobrevida para o tratamento com Acetato de Abiraterona (veja figura 5).

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



AA = Acetato de Abiraterona; 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 lática.

NA = América do Norte.

NE = Não avaliável.

Além do aumento observado na sobrevida global, todos os desfechos secundários do estudo favoreceram Acetato de Abiraterona e foram estatisticamente significativos depois do ajuste para multiplicidade.

Os pacientes que receberam Acetato de Abiraterona 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 Acetato de Abiraterona 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 Acetato de Abiraterona 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 Acetato de Abiraterona 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 Acetato de Abiraterona 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 > 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 > 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 Acetato de Abiraterona *versus* 4,7 meses no grupo placebo.

Eventos relacionados ao esqueleto

Uma proporção menor de pacientes no grupo Acetato de Abiraterona 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 Acetato de Abiraterona 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.

Características farmacológicas

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

In vivo, o acetato de abiraterona (Acetato de Abiraterona) 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 Acetato de Abiraterona diminui a testosterona sérica para níveis não detectáveis (utilizando análises comerciais) quando administrado com agonistas de LHRH (ou orquiectomia).

Efeitos farmacodinâmicos

Acetato de Abiraterona 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 Acetato de Abiraterona 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.

Uso de Espironolactona

Nos estudos clínicos pivotais com Acetato de Abiraterona não se permitiu que os pacientes recebessem espironolactona uma vez que a mesma se liga ao receptor de androgênio e pode aumentar os níveis de PSA.

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 Acetato de Abiraterona com estas pode resultar em exposições altamente variáveis. Portanto, Acetato de Abiraterona não deve ser tomado com alimentos.

Acetato de Abiraterona 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 saudáveis.

Após a administração oral de ¹⁴C-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 saudáveis 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. Acetato de Abiraterona não deve ser usado em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave pré-existente. Para pacientes que desenvolvem hepatotoxicidade durante o tratamento com Acetato de Abiraterona, 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 Acetato de Abiraterona 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.

Como devo armazenar o Zostide?

Armazenar em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C).

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 Zostide são brancos a levemente amarelados, de formato oval, biconvexos, com gravação “AA” em um dos lados e “250” do outro lado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Dizeres Legais do Zostide

Registro: 1.0033.0203

Registrado por:

Libbs Farmacêutica Ltda.

Av. Marquês de São Vicente, 2219, 2º andar, São Paulo – SP

CNPJ: 61.230.314/0001-75

Produzido por:

Libbs Farmacêutica Ltda.

Embu das Artes – SP

Indústria Brasileira

Venda sob prescrição.