

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ABIRAVITAE COMPRIMIDOS 250 mg

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

COMPOSICION:

Cada comprimido contiene:

Abiraterona (como acetato): 250 mg

Excipientes: Lactosa Monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica

Povidona, Lauril sulfato de sodio, Sílice coloidal anhidra, Estearato de magnesio vegetal.

ACCION TERAPEUTICA: ~~Tratamiento endocrino~~, **Otros** antagonistas de hormonas y agentes relacionados.

CODIGO ATC: L02BX03

INDICACIONES Y USO: ABIRAVITAE está indicado con prednisona o prednisolona para el tratamiento del cáncer **metastásico de próstata avanzado (cáncer de próstata resistente a la castración) en pacientes que han recibido quimioterapia previa con docetaxel.** Está indicado con prednisona o prednisolona para el tratamiento del cáncer **de próstata metastásico resistente a la castración en hombres adultos que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de deprivación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aun clínicamente indicada.** ~~de próstata metastásico resistente a la castración en hombres adultos cuya enfermedad ha progresado durante o tras un régimen de quimioterapia basado en docetaxel.~~

FARMACOLOGIA CLINICA: Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción: El acetato de abiraterona (ABIRATERONA) se convierte in vivo a abiraterona, un inhibidor de la biosíntesis de los andrógenos. En concreto, abiraterona es un inhibidor selectivo de la enzima 17 α hidroxilasa/C17,20-liasa (CYP17). La expresión de esta enzima es necesaria para la biosíntesis de andrógenos en los tejidos testiculares, suprarrenales y tejidos prostáticos tumorales. El CYP17 cataliza la conversión de pregnenolona y progesterona a los precursores de la testosterona, DHEA y androstenediona, respectivamente, por 17 α -hidroxilación y rotura del enlace C17,20. La inhibición del CYP17 produce también un aumento de la producción de mineralocorticoides por las glándulas suprarrenales.

El carcinoma de próstata sensible a los andrógenos responde al tratamiento que reduce los niveles de andrógenos. Los tratamientos de privación de andrógenos, como el tratamiento con agonistas de la LHRH o la orquiectomía, disminuyen la producción de andrógenos en los testículos, pero no afectan a la producción de andrógenos en las glándulas suprarrenales o en el tumor. El tratamiento con ABIRATERONA reduce la testosterona sérica hasta niveles indetectables (utilizando análisis comerciales) cuando se administra conjuntamente con agonistas de la LHRH (u orquiectomía).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ABIRAVITAE COMPRIMIDOS 250 mg

Efectos farmacodinámicos: ABIRATERONA reduce la concentración sérica de testosterona y otros andrógenos hasta niveles inferiores a los logrados con solo agonistas de la LHRH o con orquiectomía. Esto es consecuencia de la inhibición selectiva de la enzima CYP17 necesaria para la biosíntesis de andrógenos. El antígeno prostático específico (PSA) actúa como un biomarcador en pacientes con cáncer de próstata. ~~En un estudio clínico fase III con pacientes en los que había fracasado la quimioterapia previa con taxanos, el 38 % de los pacientes tratados con ABIRATERONA, frente al 10 % de los que recibieron placebo, registraron una reducción de al menos el 50 % respecto a los valores basales del PSA.~~

Eficacia clínica y seguridad: La eficacia quedó demostrada en un ensayo clínico fase III multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo, realizado en pacientes con cáncer de próstata avanzado metastásico (cáncer de próstata resistente a la castración) que habían recibido quimioterapia previa que contenía un taxano. Los pacientes incluidos habían recibido previamente docetaxel. ~~Los pacientes no requirieron haber demostrado progresión en la enfermedad durante el tratamiento con docetaxel, pues la retirada podría haberse debido a la toxicidad a esta quimioterapia. Los pacientes estaban recibiendo un agonista de la LHRH o se habían sometido previamente a una orquiectomía (N=1.195). En el grupo de tratamiento activo se administró ABIRATERONA a dosis de 1.000 mg al día en combinación con prednisona o prednisolona a dosis bajas, 5 mg dos veces al día (N=797). Los pacientes del grupo control recibieron placebo y prednisona o prednisolona en dosis bajas, 5 mg dos veces al día (N=398). Los cambios en los hallazgos radiológicos o en la concentración sérica de PSA de forma independiente, no siempre predicen un beneficio clínico. Por lo tanto, en este ensayo se recomendó que los pacientes siguieran tomando los tratamientos del estudio hasta la progresión del PSA (aumento confirmado del 25 % con respecto al valor basal/mínimo del paciente) conjuntamente con progresión radiológica y progresión sintomática o clínica según definición del protocolo. En este ensayo se excluyó a los pacientes que ya habían recibido tratamiento previo con ketoconazol para el cáncer de próstata. La variable principal de eficacia fue la supervivencia global. En un análisis previo realizado después de observar 552 fallecimientos, el 42 % (333 de 797) de los pacientes tratados con ABIRATERONA, en comparación con el 55 % (219 de 398) de los pacientes tratados con placebo, habían fallecido. En los pacientes tratados con ABIRATERONA se observó una mejora estadísticamente significativa en la mediana de supervivencia global (ver Tabla 2).~~

~~Tabla 1: Supervivencia global de los pacientes tratados con ABIRATERONA o placebo en combinación con prednisona o prednisolona más agonistas de la LHRH u orquiectomía previa.~~

ABIRATERONA	Placebo
(N=797)	(N=398)
Análisis Principal de la Supervivencia	
Muertes (%)	333 (42%)
Mediana de la supervivencia	219 (55%)
(meses) (IC del 95%)	14,8 (14,1; 15,4)
	10,9 (10,2; 12,0)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ABIRAVITAE COMPRIMIDOS 250 mg

valor p^a	≤ 0,0001	
Hazard ratio (IC del 95%)^b	0,646 (0,543; 0,768)	
Análisis Actualizado de la Supervivencia		
Muertes (%)	501 (63%)	274 (69%)
Mediana de la supervivencia (meses)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
(IC del 95%)		
Hazard ratio (IC del 95%)^b	0,740 (0,638; 0,859)	

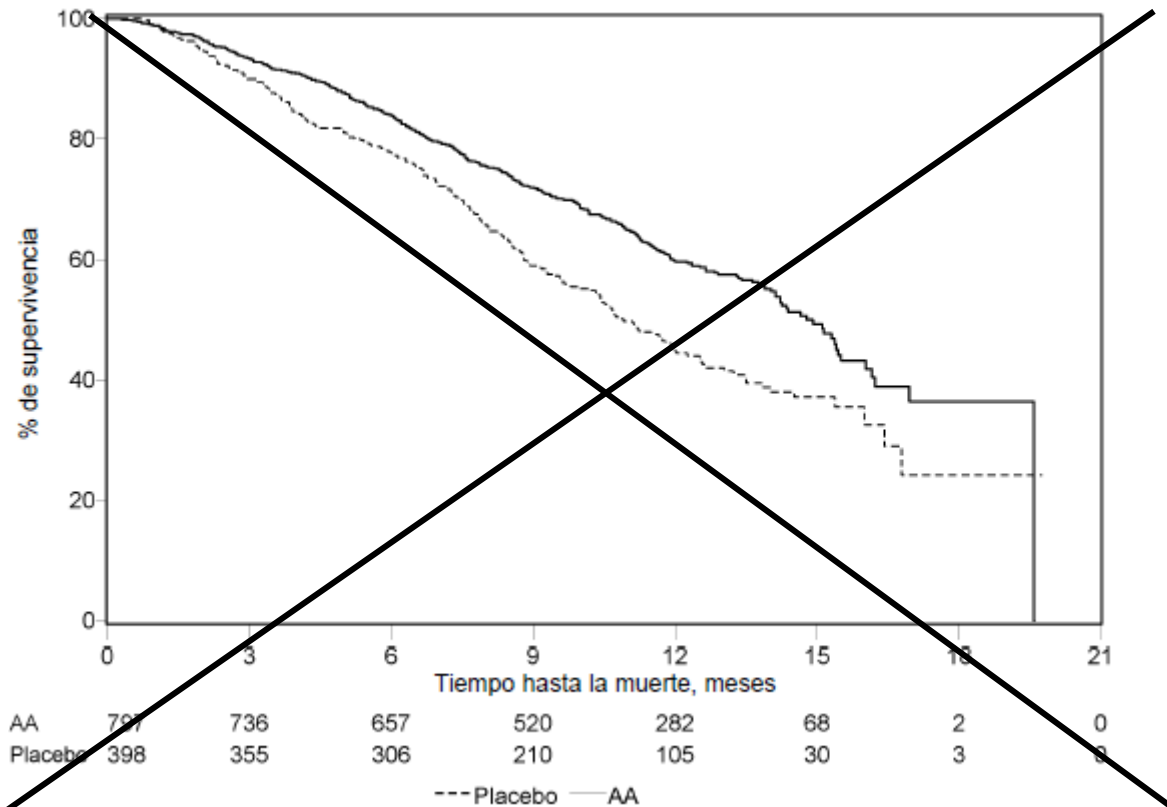
~~a El valor p se deriva de una prueba de rangos logarítmicos estratificada según el índice del estado funcional ECOG (0-1 vs 2), la valoración del dolor (ausente vs presente), el número de esquemas previos de quimioterapia (1 vs 2) y el tipo de progresión de la enfermedad (PSA solo vs radiológica).~~

~~b El hazard ratio se deriva de un modelo proporcional estratificado de Riesgos. Hazard ratio <1 favorece a ABIRATERONA.~~

~~En todos los puntos temporales evaluados después de los primeros meses de tratamiento, una mayor proporción de los pacientes tratados con ABIRATERONA seguían vivos, en comparación con los pacientes que recibieron placebo (ver Figura 1).~~

~~Figura 1: Curvas de supervivencia de Kaplan Meier de los pacientes tratados con ABIRATERONA o placebo en combinación con prednisona o prednisolona más agonistas de la LHRH u orquiectomía previa~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ABIRAVITAE COMPRIMIDOS 250 mg



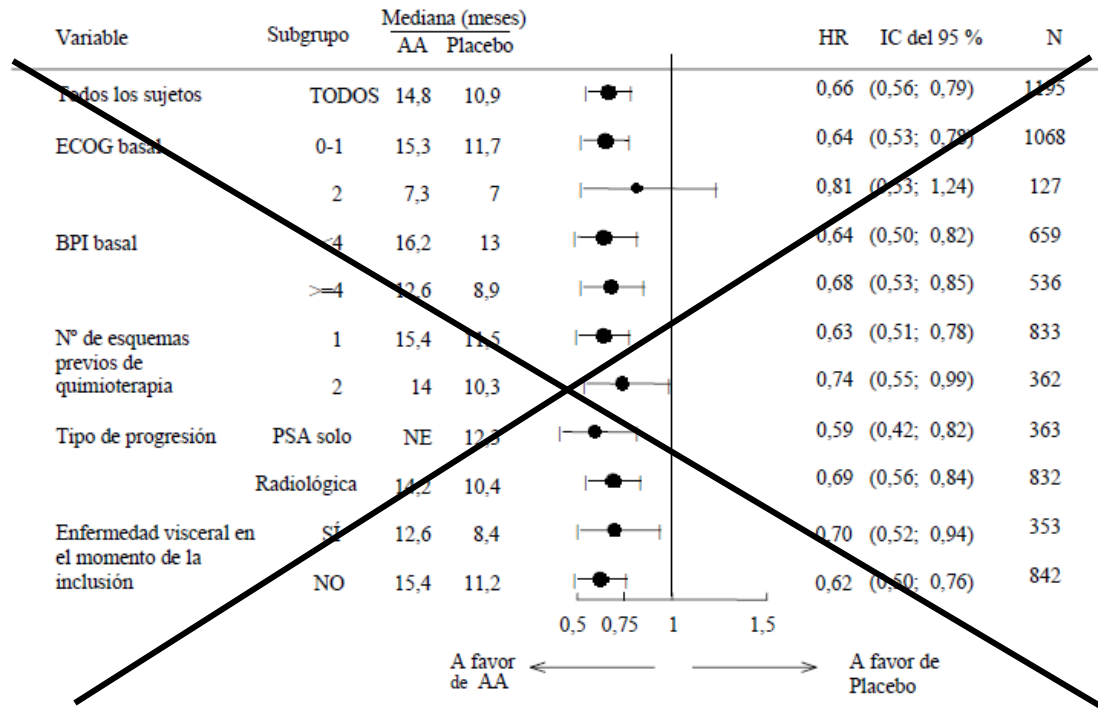
~~AA=ABIRATERONA~~

~~Los análisis de supervivencia por subgrupos revelaron un efecto beneficioso constante en la supervivencia con el tratamiento con ABIRATERONA (ver Figura 2).~~

~~Figura 2: Supervivencia global por subgrupos: hazard ratio e intervalo de confianza del 95%~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ABIRAVITAE COMPRIMIDOS 250 mg



~~AA = ABIRATERONA; BPI = Cuestionario de dolor abreviado; IC = Intervalo de Confianza; ECOG = Valoración del estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group; HR= hazard ratio; NE = no evaluable~~

~~Además de la mejoría observada en la supervivencia global, todos los criterios de valoración secundarios del estudio favorecieron a ABIRATERONA y fueron estadísticamente significativos después de realizar los ajustes necesarios para los distintos análisis tal y como se describe a continuación. Los pacientes tratados con ABIRATERONA obtuvieron una tasa de respuesta del PSA total significativamente mayor (definida como una reducción $\geq 50\%$ con respecto al valor basal), en comparación con los que recibieron placebo, 38 % frente al 10 %, $p < 0,0001$. La mediana del tiempo hasta la progresión del PSA fue de 10,2 meses en los pacientes tratados con ABIRATERONA y de 6,6 meses en los pacientes tratados con placebo (HR = 0,580; IC del 95 %: [0,462; 0,728], $p < 0,0001$). La mediana de la supervivencia libre de progresión radiológica fue de 5,6 meses en los pacientes tratados con ABIRATERONA y de 3,6 meses en los pacientes que recibieron placebo (HR= 0,673; IC del 95 %: [0,585; 0,776], $p < 0,0001$).~~

~~**Dolor:** La proporción de pacientes con alivio del dolor fue significativamente mayor en el grupo de ABIRATERONA que en el grupo de placebo (44 % frente al 27 %, $p=0,0002$). La respuesta de alivio del dolor se definió como una reducción de al menos un 30 % con respecto al valor basal de la puntuación BPI-SF de la intensidad del peor dolor sentido en~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ABIRAVITAE COMPRIMIDOS 250 mg

~~las últimas 24 horas, sin un aumento de la puntuación del uso de analgésicos observado en dos evaluaciones consecutivas separadas por un intervalo de 4 semanas. En el análisis del alivio del dolor se incluyó únicamente a pacientes con una puntuación del dolor basal ≥ 4 y con al menos otra puntuación del dolor posterior a la basal (N=512). Un menor porcentaje de pacientes tratados con ABIRATERONA presentaron progresión del dolor en comparación con los pacientes tratados con placebo al cabo de 6 meses (22 % frente al 28 %), 12 meses (30 % frente al 38 %) y 18 meses (35 % frente al 46 %). La progresión del dolor se definió como un aumento con respecto al valor basal ≥ 30 % en la puntuación BPI-SF de la intensidad del peor dolor sentido en las últimas 24 horas sin una disminución de la puntuación de uso de analgésicos observado en dos visitas consecutivas, o un aumento ≥ 30 % en la puntuación del uso de analgésicos observado en dos visitas consecutivas. El tiempo hasta la progresión del dolor en el percentil 25 fue de 7,4 meses en el grupo de ABIRATERONA y de 4,7 meses en el grupo placebo.~~

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS: Tras la administración de acetato de abiraterona, se ha estudiado la farmacocinética de abiraterona y del acetato de abiraterona en sujetos sanos, pacientes con cáncer de próstata avanzado metastásico y sujetos sin cáncer con insuficiencia hepática o renal. El acetato de abiraterona se convierte rápidamente in vivo a abiraterona, un inhibidor de la biosíntesis de andrógenos

Absorción: Tras la administración oral de acetato de Abiraterona en ayunas, se tarda aproximadamente 2 horas en alcanzar la concentración plasmática máxima de Abiraterona. La administración de acetato de Abiraterona con alimentos, en comparación con la administración en ayunas, aumenta hasta en 10 veces (AUC) y hasta en 17 veces (Cmax) la exposición sistémica media de Abiraterona, dependiendo del contenido graso de la comida. Si se considera la variación normal en el contenido y la composición de las comidas, la administración de Abiraterona con las comidas puede dar lugar a exposiciones muy variables. Por lo tanto, Abiraterona no se debe tomar con alimentos. Se debe tomar al menos dos horas después de las comidas y no se debe ingerir ningún alimento por lo menos hasta una hora después de su administración. Los comprimidos se deben tragar enteros con agua

Distribución: La unión a proteínas plasmáticas de ¹⁴Cabiraterona en el plasma humano es del 99,8 %. El volumen aparente de distribución es de aproximadamente 5.630 L, lo que indica que la Abiraterona se distribuye ampliamente a los tejidos periféricos **Los estudios in vitro indican que a concentraciones clínicamente relevantes, el acetato de abiraterona y la abiraterona no son sustratos de la P-glucoproteína (P-gp) y que el acetato de abiraterona es un inhibidor de la P-gp**

Biotransformación: Tras la administración oral de acetato de ¹⁴C-Abiraterona en cápsulas, el acetato de Abiraterona se hidroliza a Abiraterona, que experimenta un metabolismo que incluye sulfatación, hidroxilación y oxidación principalmente en el hígado. La mayor parte de la radiactividad circulante (aproximadamente el 92 %) se encuentra en forma de metabolitos de Abiraterona. De los 15 metabolitos detectables, dos metabolitos principales, el sulfato de Abiraterona y el Nóxido de sulfato de Abiraterona, representan cada uno de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ABIRAVITAE COMPRIMIDOS 250 mg

ellos aproximadamente el 43 % de la radiactividad total. **CYP3A4 y SULT2A1 son las enzimas que intervienen en la formación de abiraterona sulfato N-óxido y SULT2A1 está involucrada en la formación de sulfato de abiraterona.**

Eliminación: La semivida media de la Abiraterona en el plasma es de aproximadamente ~~15~~ **12 ± 5 horas en los pacientes con cáncer de próstata resistente a castración** ~~según los datos obtenidos en sujetos sanos.~~ Tras la administración oral de ~~1.000 mg de~~ acetato de 14C- Abiraterona, aproximadamente el 88 % de la dosis radiactiva se recupera en las heces y el 5 % aproximadamente en la orina. Los principales compuestos presentes en las heces son acetato de Abiraterona inalterado y Abiraterona (aproximadamente el 55 % y el 22 % de la dosis administrada, respectivamente).

Pacientes con insuficiencia hepática: La farmacocinética del acetato de Abiraterona se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática preexistente leve o moderada (Clases A y B de Child-Pugh, respectivamente) y en sujetos control sanos. La exposición sistémica a la Abiraterona después de una dosis oral única de 1.000 mg aumentó en aproximadamente un 11 % y un 260 % en pacientes con insuficiencia hepática preexistente leve y moderada, respectivamente. La semivida media de la Abiraterona se prolonga a aproximadamente 18 horas en pacientes con insuficiencia hepática leve y a aproximadamente 19 horas en pacientes con insuficiencia hepática moderada. ~~No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática preexistente leve.~~ ABIRATERONA no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática preexistente moderada o grave. En los pacientes que desarrollan hepatotoxicidad durante el tratamiento, es posible que haya que interrumpir el mismo y ajustar la dosis

Pacientes con insuficiencia renal: Se comparó la farmacocinética del acetato de Abiraterona en pacientes con enfermedad renal crónica terminal en tratamiento estable con hemodiálisis con sujetos control pareados que tenían una función renal normal. La exposición sistémica a la Abiraterona después de una dosis oral única de 1.000 mg no aumentó en sujetos con enfermedad renal crónica en diálisis. La administración en pacientes con insuficiencia renal, incluso grave, no precisa una reducción de la dosis. Sin embargo, no hay experiencia clínica en pacientes con cáncer de próstata e insuficiencia renal grave. Se recomienda precaución en estos pacientes.

Datos preclínicos sobre seguridad: No se han realizado estudios de toxicidad para el desarrollo o la reproducción con acetato de Abiraterona; sin embargo, en todos los estudios de toxicidad realizados en animales, las concentraciones circulantes de testosterona disminuyeron significativamente. Como resultado, se observó una reducción del peso de los órganos y cambios morfológicos y/o histopatológicos en los órganos reproductores, las glándulas suprarrenales, la hipófisis y las glándulas mamarias. Todos los cambios fueron completa o parcialmente reversibles. Los cambios en los órganos reproductores y los órganos sensibles a los andrógenos son compatibles con la farmacología de abiraterona. Todos los cambios hormonales relacionados con el tratamiento fueron reversibles o

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ABIRAVITAE COMPRIMIDOS 250 mg

remitieron tras un período de recuperación de 4 semanas. Abiraterona está contraindicado en el embarazo. Además de los cambios en los órganos reproductores observados en todos los estudios toxicológicos realizados en animales, los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad. No se han realizado estudios de carcinogenicidad.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN: Posología: La dosis recomendada de ABIRAVITAE es de 1.000 mg (cuatro comprimidos de 250 mg) en una sola dosis diaria en combinación con 5 mg de prednisona administrados por vía oral dos veces al día. ABIRAVITAE debe tomarse con el estómago vacío. No se deben consumir alimentos durante por lo menos dos horas antes y una hora después de tomar la dosis de ABIRAVITAE. Los comprimidos deben tragarse enteros con agua. No triturar ni masticar los comprimidos.

Lineamientos para la modificación de la dosis en Insuficiencia Hepática y Hepatotoxicidad

Insuficiencia Hepática

En el caso de pacientes con insuficiencia hepática inicial moderada (Clase B de Child-Pugh), reducir la dosis recomendada de ABIRAVITAE a 250 mg una vez al día. Se prevé que una dosis diaria de 250 mg en pacientes con insuficiencia hepática moderada genere un área bajo la curva de concentración (AUC) similar al AUC observado en pacientes con una función hepática normal que reciben 1000 mg una vez al día. Sin embargo, no existen datos clínicos con la dosis de 250 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada y se recomienda tener precaución. En el caso de pacientes con insuficiencia hepática moderada, monitorear la ALT, AST y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con una frecuencia semanal durante el primer mes, cada dos semanas para los siguientes dos meses de mayores a 5 veces el límite superior normal (LSN) o en la bilirrubina total mayores a 3 veces el LSN en pacientes con insuficiencia hepática moderada inicial, suspender ABIRAVITAE y no tratar nuevamente a los pacientes con ABIRAVITAE.

Evitar la utilización de ABIRAVITAE en pacientes con insuficiencia hepática grave inicial (Clase C de Child –Pugh).

HEPATOTOXICIDAD

En el caso de pacientes que desarrollan hepatotoxicidad durante el tratamiento con ABIRAVITAE (alaninaaminotransferasa (ALT) y/o aspartatoaminotransferasa (AST) mayores a 5 veces el LSN o bilirrubina total mayor a 3 veces el LSN), interrumpir el tratamiento con ABIRAVITAE. El tratamiento se puede reiniciar a una dosis reducida de 750 mg una vez al día luego de que los valores de las pruebas de la función hepática hayan regresado a los iniciales del paciente o a la AST y ALT menor o igual a 2,5 veces el LSN y la bilirrubina total menor o igual a 1,5 veces el LSN. En el

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ABIRAVITAE COMPRIMIDOS 250 mg

caso de pacientes que reanudan el tratamiento, monitorear las transaminasas séricas y la bilirrubina con una frecuencia mínima de una vez cada dos semanas durante tres meses y una vez por mes en lo sucesivo.

Si se vuelve a manifestar hepatotoxicidad con la dosis de 750 mg una vez al día, se puede reiniciar el tratamiento con una dosis reducida de 500 mg una vez al día luego de que los valores de las pruebas de la función hepática hayan regresado a los iniciales del paciente o a la AST y ALT menor o igual a 2,5 veces el LSN y la bilirrubina total menor o igual a 1,5 veces el LSN.

Si se vuelve a manifestar hepatotoxicidad con la dosis reducida de 500 mg una vez al día, suspender el tratamiento con ABIRAVITAE. Se desconoce la seguridad del reinicio de tratamiento en pacientes que desarrollan valores de AST y ALT mayores o iguales a 20 veces el LSN y/o de bilirrubina mayores o iguales a 10 veces el LSN.

Discontinuar permanentemente ABIRAVITAE en los pacientes que desarrollen una elevación simultánea de ALT mayor a 3 x LSN y bilirrubina total mayor a 2 x LSN en ausencia de obstrucción biliar u otras causas responsables de la elevación simultánea.

Lineamientos sobre la modificación de la dosis para inductores potentes del CYP3A4
Evitar el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A4 (p. ej., fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital) durante el tratamiento con ABIRAVITAE. Aunque no existen datos clínicos con este ajuste de dosis en pacientes que reciben inductores potentes del CYP3A4, debido a una posible interacción, si se debe administrar concomitantemente un inductor potente del CYP3A4, aumentar la frecuencia de administración de ABIRAVITAE a dos veces al día durante el período de administración concomitante (p.ej., de 1000 mg una vez al día a 1000 mg dos veces al día). Reducir la dosis a la anterior y frecuencia si se suspende el inductor potente del CYP3A4 concomitante.

~~que no se debe tomar con alimentos. La toma de los comprimidos con alimentos aumenta la exposición sistémica a Abiraterona.~~

~~ABIRAVITAE se debe tomar en combinación con prednisona o prednisolona a dosis bajas. La dosis recomendada de prednisona o prednisolona es de 10 mg al día. Se debe medir las concentraciones séricas de transaminasas antes de iniciar el tratamiento, cada dos semanas durante los tres primeros meses de tratamiento y posteriormente una vez al mes. Se debe controlar la presión arterial, el potasio sérico y la retención de líquidos una vez al mes. Si olvidase de tomar la dosis diaria de ABIRAVITAE, prednisona o prednisolona, deberá reanudar el tratamiento al día siguiente con las dosis diarias habituales. Hepatotoxicidad: En pacientes que desarrollan hepatotoxicidad durante el tratamiento (elevación de la alanina aminotransferasa [ALT] más de 5 veces por encima del límite superior de la normalidad [LSN]), se debe suspender el tratamiento inmediatamente. Una vez que las pruebas de la función hepática vuelvan a los valores basales del paciente, el tratamiento podrá reanudarse con una dosis reducida de 500 mg (dos comprimidos) una vez al día. En los pacientes que reanuden el tratamiento, se debe monitorizar las transaminasas séricas como mínimo una vez cada dos semanas durante tres meses y, posteriormente, una vez al~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ABIRAVITAE COMPRIMIDOS 250 mg

~~mes. Si la hepatotoxicidad reaparece con la dosis reducida de 500 mg al día, se debe interrumpir el tratamiento.~~

~~Si los pacientes desarrollan hepatotoxicidad grave (ALT 20 veces por encima del límite superior de la normalidad) en cualquier momento durante el tratamiento, se debe suspender el mismo y no se debe reanudar en estos pacientes. Insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve preexistente, Clase A de Child Pugh. La insuficiencia hepática moderada (Clase B de Child Pugh), ha mostrado que aumenta la exposición sistémica a abiraterona aproximadamente cuatro veces después de una dosis única oral de 1.000 mg de acetato de abiraterona. No hay datos clínicos de seguridad ni eficacia de dosis múltiples de acetato de abiraterona administrados a pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child Pugh Clase B o C). No se pueden predecir ajustes de dosis y se debe evitar ABIRATERONA en estos pacientes. Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, no existe experiencia clínica en pacientes con cáncer de próstata e insuficiencia renal grave, por lo que se recomienda precaución en estos pacientes. Pacientes pediátricos: No existe una indicación específica para este medicamento en la población pediátrica, puesto que el cáncer de próstata no está presente en niños ni adolescentes.~~

Forma de administración: ABIRAVITAE se debe tomar por lo menos dos horas después de las comidas y no ingerir ningún alimento hasta por lo menos una hora después.

Los comprimidos se deben tragar enteros con agua.

CONTRAINDICACIONES: - Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes - Mujeres embarazadas o que puedan estarlo **ya que puede causar daño fetal. Si se utiliza este medicamento durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras toma este medicamento, se le debe advertir sobre el peligro potencial para el feto y el posible riesgo de perder el embarazo.**

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES:

Hipertensión, hipopotasemia y retención de líquidos por exceso de mineralocorticoides.

ABIRAVITAE puede causar hipertensión, hipopotasemia y retención de líquidos como consecuencia de un aumento en los niveles de mineralocorticoides provocado por la inhibición de CYP17.

La administración concomitante de un corticosteroide inhibe la acción de la corticotropina (ACTH), lo cual provoca una reducción en la incidencia y gravedad de estas reacciones adversas. Se debe utilizar con cuidado al tratar pacientes con enfermedades subyacentes que pudieran verse afectadas con aumentos en la presión arterial, hipopotasemia o retención de líquidos; como por ejemplo, aquellos con insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio reciente o arritmia ventricular. ABIRAVITAE debe ser utilizado con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular. No se estableció la seguridad de ABIRAVITAE en pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) <50% o insuficiencia

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ABIRAVITAE COMPRIMIDOS 250 mg

cardíaca de Clase III o IV según la Asociación del corazón de Nueva York (NYHA) o insuficiencia cardíaca de Clase II a IV de la NYHA. Monitorear a los pacientes por hipertensión, hipopotasemia y retención de líquidos por lo menos una vez al mes. Controlar la hipertensión y la correcta hipopotasemia antes y durante el tratamiento con ABIRAVITAE.

~~El ensayo fase III realizado con ABIRATERONA excluyó a pacientes con hipertensión no controlada, cardiopatía clínicamente significativa evidenciada por infarto de miocardio, o episodios trombóticos arteriales en los últimos 6 meses, angina grave o inestable, cardiopatía de clase III o IV de la New York Heart Association o fracción de eyección cardíaca <50%. ABIRATERONA se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular.~~

~~No se ha establecido la seguridad en pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda <50 % o insuficiencia cardíaca de clase III o IV de la NYHA.~~

~~Antes del tratamiento se debe controlar la hipertensión y corregir la hipopotasemia. ABIRATERONA puede causar hipertensión, hipopotasemia y retención de líquidos, como consecuencia del aumento de las concentraciones de mineralocorticoides resultantes de la inhibición del CYP17. La administración simultánea de un corticosteroide suprime el efecto de la hormona adrenocorticotropina (ACTH), reduciendo con ello la incidencia y la intensidad de estas reacciones adversas. Este medicamento se debe administrar con precaución a pacientes con enfermedades subyacentes que puedan verse agravadas por elevaciones de la presión arterial, hipopotasemia (p. ej., pacientes que estén tomando glucósidos cardíacos), o retención de líquidos (p.ej., pacientes con insuficiencia cardíaca), angina de pecho grave o inestable, infarto de miocardio reciente o arritmia ventricular y pacientes con insuficiencia renal grave. Se debe monitorizar la presión arterial, la potasemia y la retención de líquidos antes del tratamiento y, posteriormente, por lo menos una vez al mes.~~

Hepatotoxicidad: En ensayos clínicos controlados, se observaron importantes elevaciones de las enzimas hepáticas que obligaron a suspender el tratamiento o a modificar la dosis. Se debe medir las concentraciones de transaminasas séricas antes de iniciar el tratamiento, cada dos semanas durante los tres primeros meses de tratamiento y posteriormente una vez al mes. Si aparecen síntomas o signos clínicos indicativos de hepatotoxicidad, se debe medir inmediatamente las transaminasas séricas, especialmente la ALT sérica. Si en cualquier momento la ALT aumenta más de 5 veces por encima del límite superior de la normalidad, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento y monitorizar muy estrechamente la función hepática. Una vez que las pruebas de la función hepática vuelvan al valor basal del paciente, se podrá reanudar el tratamiento a dosis reducidas. Si los pacientes desarrollan hepatotoxicidad grave (ALT 20 veces por encima del límite superior de la normalidad) en cualquier momento durante el tratamiento, se debe suspender el mismo y no se debe reanudar en estos pacientes. Los pacientes con hepatitis vírica activa o sintomática fueron excluidos de los ensayos clínicos; en consecuencia, no existen datos que respalden el uso de ABIRATERONA en esta población.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ABIRAVITAE COMPRIMIDOS 250 mg

Retirada de corticosteroides y respuesta a situaciones de estrés: Se recomienda precaución y monitorizar la insuficiencia adrenocortical si los pacientes dejan de tomar prednisona o prednisolona. Si se mantiene el tratamiento con ABIRATERONA después de retirar los corticosteroides, se debe controlar en los pacientes la aparición de síntomas por exceso de mineralocorticoides (ver la información antes indicada). En pacientes tratados con prednisona o prednisolona que se vean sometidos a más estrés de lo habitual, puede estar indicado un aumento de la dosis de corticosteroides antes, durante y después de la situación estresante. Densidad ósea: En los hombres con cáncer de próstata metastásico avanzado (cáncer de próstata resistente a castración) la densidad ósea puede estar reducida. El uso de ABIRATERONA en combinación con un glucocorticoide puede aumentar este efecto.

Uso previo con ketoconazol: En pacientes previamente tratados con ketoconazol para cáncer de próstata se pueden esperar menores tasas de respuesta.

Intolerancia a los excipientes: Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o mal absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento también contiene más de 1 mmol (o 27,2 mg) de sodio por dosis de cuatro comprimidos, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Fertilidad, embarazo y lactancia: Mujeres en edad fértil: No hay datos relativos al uso de ABIRATERONA en mujeres embarazadas, por lo que no se debe utilizar este medicamento en mujeres en edad fértil. Se espera que el uso materno de un inhibidor del CYP17 produzca cambios en las concentraciones de hormonas que podrían afectar al desarrollo del feto. Anticoncepción en hombres y mujeres: Se desconoce si la abiraterona o sus metabolitos están presentes en el semen. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, debe utilizar un preservativo. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer en edad fértil, debe utilizar preservativo conjuntamente con otro método anticonceptivo eficaz.

Embarazo: ABIRATERONA no se debe utilizar en mujeres. El acetato de abiraterona está contraindicado en mujeres embarazadas o que puedan estarlo.

Lactancia: ABIRATERONA no está indicado en mujeres. Se desconoce si el acetato de abiraterona o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Fertilidad: No se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción con acetato de abiraterona. No se dispone de datos de fertilidad.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS: La administración con alimentos aumenta significativamente la absorción del acetato de abiraterona. No se ha establecido la eficacia y la seguridad de ABIRATERONA cuando se administra con alimentos. ABIRATERONA no se debe tomar con alimentos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ABIRAVITAE COMPRIMIDOS 250 mg**

En un estudio publicado, realizado para evaluar los efectos del acetato de abiraterona (administrado conjuntamente con prednisona) en una sola dosis de dextrometorfano, un sustrato del CYP2D6, la exposición sistémica (AUC) de dextrometorfano aumentó en aproximadamente 2,9 veces. El AUC24 del dextrometorfano, el metabolito activo de dextrometorfano, aumentó aproximadamente un 33 %. Se recomienda precaución cuando se administre ABIRATERONA conjuntamente con medicamentos activados o metabolizados por el CYP2D6, en especial medicamentos con un índice terapéutico estrecho. Se debe considerar la reducción de la dosis de medicamentos con un índice terapéutico estrecho que sean metabolizados por el CYP2D6. Algunos ejemplos de medicamentos metabolizados por el CYP2D6 son metoprolol, propranolol, desipramina, venlafaxina, haloperidol, risperidona, propafenona, flecanida, codeína, oxicodona y tramadol (estos tres últimos medicamentos requieren el CYP2D6 para formar sus metabolitos analgésicos activos). Según los datos obtenidos in vitro, ABIRATERONA es un sustrato del CYP3A4. Los efectos de inhibidores potentes del CYP3A4 (p.ej., ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, nefazodona, saquinavir, telitromicina, ritonavir, indinavir, nelfinavir, voriconazol) o inductores potentes del CYP3A4 (p.ej., fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital) en la farmacocinética de abiraterona no se han evaluado in vivo. Se recomienda evitar o usar con precaución inhibidores e inductores potentes del CYP3A4 durante el tratamiento.

REACCIONES ADVERSAS: Resumen del perfil de seguridad. Las reacciones adversas más frecuentes observadas son edema periférico, hipopotasemia, hipertensión e infección urinaria. ABIRATERONA puede causar hipertensión, hipopotasemia y retención de líquidos como consecuencia farmacodinámica de su mecanismo de acción. En un ensayo fase III, las reacciones adversas esperadas a los mineralocorticoides se observaron con más frecuencia en los pacientes tratados con ABIRATERONA que en los que recibieron placebo: hipopotasemia 17 % frente al 8 %; hipertensión 9% frente al 7 % y retención de líquidos (edema periférico) 25 % frente al 17 %, respectivamente. En los pacientes tratados con ABIRATERONA, se observó hipopotasemia Grado 3 y 4 de CTCAE, e hipertensión arterial Grado 3 y 4 de CTCAE, en el 4 % y el 1 % de los pacientes, respectivamente. Las reacciones a los mineralocorticoides generalmente se controlaron bien con tratamiento médico. El uso simultáneo de un corticosteroide reduce la incidencia y la intensidad de estas reacciones Adversas.

Resumen tabulado de reacciones adversas: En los estudios de pacientes cáncer de próstata avanzado metastásico que estaban tomando un agonista de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), o que se habían sometido a una orquiectomía, se administró ABIRATERONA a una dosis de 1.000 mg diarios en combinación con prednisona o prednisolona a dosis bajas (10 mg al día). Los pacientes habían mostrado intolerancia o falta de respuesta hasta dos regímenes de quimioterapia previos, uno de los cuales contenía un taxano. Las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos se enumeran a continuación en orden de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ABIRAVITAE COMPRIMIDOS 250 mg

la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos	
Infecciones e infestaciones	muy frecuentes: infección urinaria
Trastornos endocrinos	poco frecuentes: insuficiencia adrenal
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	muy frecuentes: hipopotasemia frecuentes: hipertrigliceridemia
Trastornos cardíacos	frecuentes: insuficiencia cardíaca*, angina de pecho, arritmia, fibrilación auricular, taquicardia
Trastornos vasculares	muy frecuentes: hipertensión
Trastornos hepatobiliares	frecuentes: elevación de la alanina aminotransferasa
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	muy frecuentes: edema periférico

* La insuficiencia cardíaca incluye insuficiencia cardíaca congestiva, disfunción ventricular izquierda y disminución de la fracción de eyección. En pacientes tratados con ABIRATERONA se observaron las siguientes reacciones adversas Grado 3 de CTCAE: 3 % hipopotasemia; 2 % infecciones urinarias; edema periférico, elevación de la alanina aminotransferasa, hipertensión, insuficiencia cardíaca y fibrilación ventricular, un 1 % en cada caso. En < 1 % de los pacientes se observó hipertrigliceridemia Grado 3 de CTCAE y angina de pecho. En < 1 % de los pacientes se observó edema periférico Grado 4 de CTCAE, hipopotasemia, infección urinaria e insuficiencia cardíaca. *Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*

Debido a su mecanismo de acción, ABIRATERONA puede perjudicar el desarrollo fetal; por consiguiente, las mujeres embarazadas o que pudieran estarlo no deben manipular ABIRATERONA sin protección, p.ej., guantes. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

SOBREDOSIFICACION: No se ha notificado ningún caso de sobredosis en los ensayos clínicos. No existe ningún antídoto específico. En caso de sobredosis, se debe interrumpir la administración y adoptar medidas de apoyo general, incluyendo la monitorización de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ABIRAVITAE COMPRIMIDOS 250 mg

arritmias, hipopotasemia y signos y síntomas debidos a la retención de líquidos. Se debe evaluar también la función hepática. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al centro médico más cercano.

CONSERVACION: Se debe almacenar a no más de 25°C, ~~en ausencia de luz~~, en su estuche original. Una vez abierto el envase se ha demostrado que los comprimidos son estables por a lo menos 30 días.

PRESENTACION: Estuche de cartulina, impreso, sellado, que contiene frasco PEAD y tapa de PEAD, con seguridad para niños y con sello multicapa conteniendo X comprimidos. ~~En frascos de HDPE con tapa de seguridad y sello multicapa conteniendo X comprimidos.~~

IMPORTADO POR GALENICUM HEATH SpA – Chile

<http://www.galenicum.com/cl>