

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
La influencia de Abiraterona acetato sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

REACCIONES ADVERSAS

En un análisis de las reacciones adversas en el conjunto de estudios Fase III de Abiraterona, las reacciones adversas que se observaron en ≥ 10% de los pacientes fueron edema periférico, hipopotasemia, hipertensión, infección urinaria, y elevación de la alanina aminotransferasa y/o elevación de la aspartato aminotransferasa. Otras reacciones adversas importantes incluyen, trastornos cardíacos, hepatotoxicidad, fracturas y alveolitis alérgica. Abiraterona acetato puede causar hipertensión, hipopotasemia y retención de líquidos como consecuencia farmacodinámica de su mecanismo de acción. En los ensayos Fase III, las reacciones adversas esperadas a los mineralocorticoides se observaron con más frecuencia en los pacientes tratados con Abiraterona acetato que en los que recibieron placebo: hipopotasemia 18% frente al 8%; hipertensión 22% frente al 16% y retención de líquidos (edema periférico) 23% frente al 17%, respectivamente. En los pacientes tratados con Abiraterona acetato frente a los pacientes tratados con placebo: se observó hipopotasemia Grado 3 y 4 de CTCAE (versión 4.0) en el 6% frente al 1%, hipertensión arterial Grado 3 y 4 de CTCAE (versión 4.0) en el 7% frente al 5%, y retención de líquidos (edema periférico) Grados 3 y 4 en el 1% frente al 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.

Tabla de reacciones adversas:

En los estudios de pacientes con cáncer de próstata avanzado metastásico que estaban tomando un análogo de la LHRH, o que se habían sometido a una orquiectomía, se administró Abiraterona acetato a una dosis de 1.000 mg diarios en combinación con prednisona o prednisolona a dosis bajas (5 ó 10 mg al día, dependiendo de la indicación). Las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos y durante la experiencia poscomercialización se enumeran a continuación en orden de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000) y no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos y poscomercialización.

Sistema de clasificación de órganos.	Reacción adversa y frecuencia
Infecciones e infestaciones.	Muy frecuentes: infección urinaria. Frecuentes: sepsis.
Trastornos del sistema inmunológico.	No conocida: Reacciones anafilácticas.
Trastornos endocrinos.	Poco frecuentes: insuficiencia adrenal.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición.	Muy frecuentes: hipopotasemia. Frecuentes: hipertigliceridemia.
Trastornos cardíacos.	Frecuentes: insuficiencia cardíaca*, angina de pecho, fibrilación auricular, taquicardia. Poco frecuentes: otras arritmias. No conocida: infarto de miocardio, prolongación del intervalo QT.
Trastornos vasculares.	Muy frecuentes: hipertensión.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.	Raras: alveolitis alérgica [†] .
Trastornos gastrointestinales.	Muy frecuentes: diarrea. Frecuentes: dispepsia.
Trastornos hepatobiliares.	Muy frecuentes: elevación de la alanina. Aminotransferasa y/o elevación de la aspartato aminotransferasa [‡] . Raras: hepatitis fulminante, insuficiencia hepática aguda.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.	Frecuentes: exantema.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo.	Poco frecuentes: miopatía, rabdomiólisis.
Trastornos renales y urinarios.	Frecuentes: hematuria.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.	Muy frecuentes: edema periférico.
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos.	Frecuentes: fracturas**.

* La insuficiencia cardíaca incluye insuficiencia cardíaca congestiva, disfunción ventricular izquierda y disminución de la fracción de eyección.
** Fracturas incluyen osteoporosis y todas las fracturas excepto la fractura patológica.
† Notificaciones espontáneas procedentes de la experiencia poscomercialización.
‡ Elevación de la alanina aminotransferasa y/o elevación de la aspartato aminotransferasa incluye elevación de la ALT, elevación de la AST y disfunción hepática.

En pacientes tratados con Abiraterona acetato se observaron las siguientes reacciones adversas Grado 3 de CTCAE (versión 4.0): hipopotasemia 5%; infecciones urinarias 2%; elevación de la alanina aminotransferasa y/o elevación de la aspartato aminotransferasa 4%; hipertensión 3%; fracturas 2%; edema periférico, insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular, un 1% en cada caso. En < 1% de los pacientes se observó hipertigliceridemia Grado 3 de CTCAE (versión 4.0) y angina de pecho. En < 1% de los pacientes se observó infección urinaria, elevación de la alanina aminotransferasa y/o elevación de la aspartato aminotransferasa, hipopotasemia, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular y fracturas Grado 4 de CTCAE (versión 4.0). En un estudio clínico se observó una mayor incidencia de hipertensión e hipopotasemia en la población hor-

monosensible. En dicho estudio se notificó hipertensión en 36,7% de los pacientes en la población hormonosensible, en comparación con 11,8% y 20,2% en estudios realizados con anterioridad. En el mismo estudio se observó hipopotasemia en 20,4% de los pacientes en la población hormonosensible en comparación con 19,2% y 14,9% en estudios realizados anterioridad. La incidencia y la gravedad de los efectos adversos fue mayor en el subgrupo de pacientes con un estado funcional basal ECOG de 2 y también en los pacientes de ancianos (≥ 75 años).

Descripción de algunas reacciones adversas:

Reacciones cardiovasculares:

En tres ensayos fase III se excluyó a los pacientes con hipertensión no controlada, cardiopatía clínicamente significativa manifestada por infarto de miocardio o episodios trombóticos arteriales en los últimos 6 meses, angina grave o inestable, o insuficiencia cardíaca de Clase III o IV de la NYHA o insuficiencia cardíaca de Clase II a IV o fracción de eyección cardíaca < 50%. Todos los pacientes incluidos en el estudio (tanto los que recibieron principio activo como placebo) recibieron simultáneamente tratamiento de privación de andrógenos, predominantemente con el uso de análogos de la LHRH, que se ha asociado a diabetes, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte cardíaca súbita. La incidencia de reacciones adversas cardiovasculares en los estudios de fase III en los pacientes tratados con Abiraterona acetato frente a los tratados con placebo fue: fibrilación auricular 2,6% frente al 2,0%, taquicardia 1,9% frente al 1,0%, angina de pecho 1,7 % frente al 0,8%, insuficiencia cardíaca 0,7% frente al 0,2% y arritmia 0,7% frente al 0,5%.

Hepatotoxicidad:

Se ha notificado hepatotoxicidad con elevación de ALT, AST y bilirrubina total en pacientes tratados con Abiraterona acetato. En los ensayos clínicos Fase III se notificó hepatotoxicidad de Grados 3 y 4 (p. ej., un incremento de ALT o AST > 5 x LSN o incremento de bilirrubina > 1,5 x LSN) en aproximadamente el 6% de los pacientes que recibieron Abiraterona acetato, generalmente en los 3 meses siguientes al inicio del tratamiento. En un ensayo clínico, se observó hepatotoxicidad de Grado 3 ó 4 en el 8,4% de los pacientes tratados con Abiraterona. Diez pacientes tratados con Abiraterona suspendieron el tratamiento por hepatotoxicidad; dos presentaron hepatotoxicidad de Grado 2, seis tuvieron hepatotoxicidad de Grado 3 y dos hepatotoxicidad de Grado 4. Ningún paciente falleció por hepatotoxicidad en el estudio. En los ensayos clínicos Fase III, los pacientes con valores basales ya elevados de ALT o AST tuvieron más probabilidades de presentar elevaciones en las pruebas de función hepática que los que empezaron el estudio con valores normales. Cuando los valores de ALT o AST se elevaron > 5 x LSN, o la bilirrubina se elevó > 3 x LSN, se interrumpió o se suspendió el tratamiento con Abiraterona acetato. En dos casos se produjeron importantes incrementos en las pruebas de función hepática. Estos dos pacientes con función hepática basal normal presentaron elevaciones de la ALT o la AST de 15 a 40 x LSN y elevaciones de la bilirrubina de 2 a 6 x LSN. Tras la retirada del tratamiento, se normalizaron los resultados de las pruebas de la función hepática de ambos pacientes y en un paciente se pudo reanudar el tratamiento sin que reaparecieran las elevaciones. En otro estudio, se observaron elevaciones de la ALT o la AST de Grado 3 ó 4 en 35 (6,5 %) pacientes tratados con Abiraterona acetato. Las elevaciones de las aminotransferasas se resolvieron en todos los pacientes excepto en 3 casos (2 pacientes con nuevas metástasis hepáticas múltiples y 1 paciente con elevación de la AST alrededor de 3 semanas después de la última dosis de Abiraterona acetato). En los ensayos clínicos Fase III se notificaron suspensiones del tratamiento debido a aumentos de la ALT y la AST o función hepática anormal en el 1,1% de los pacientes tratados con Abiraterona acetato y en el 0,6% de los tratados con placebo; no se notificaron muertes por episodios de hepatotoxicidad. En los ensayos clínicos, el riesgo de hepatotoxicidad disminuyó al excluir a los pacientes con hepatitis basal o anomalías significativas basales de las pruebas de función hepática. En un primer ensayo, se excluyeron los pacientes con valores basales de ALT y AST > 2,5 x LSN, bilirrubina > 1,5 x LSN o aquellos con hepatitis vírica activa o sintomática o enfermedad hepática crónica; ascitis o trastornos hemorrágicos secundarios a disfunción hepática. En un segundo ensayo, se excluyó a los pacientes con valores basales de ALT y AST ≥ 2,5 x LSN en ausencia de metástasis hepáticas y > 5 x LSN en presencia de metástasis hepáticas. En el otro ensayo, no pudieron participar los pacientes con metástasis hepáticas y se excluyó a los que tenían valores basales de ALT y AST ≥ 2,5 x LSN. Los resultados anormales en las pruebas de función hepática obtenidos en pacientes que participaron en ensayos clínicos recibieron una respuesta contundente, consistente en la interrupción del tratamiento y su reanudación únicamente cuando las pruebas de la función hepática se normalizaban y retornaban a los valores basales del paciente. El tratamiento no se reanudó en pacientes con elevaciones de la ALT o la AST > 20 x LSN. No se ha establecido la seguridad de la reanudación del tratamiento en dichos pacientes. Se desconoce el mecanismo de hepatotoxicidad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

SOBREDOSIFICACIÓN

La experiencia de sobredosificación con Abiraterona acetato en humanos es limitada. No existe ningún antídoto específico. En caso de sobredosificación, se debe interrumpir la administración y adoptar medidas de apoyo general, incluyendo la monitorización de 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 Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.
Hospital Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 120 comprimidos recubiertos.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura desde 15°C hasta 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.
Certificado N° 58.008

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede comunicarse con Laboratorios Richmond al teléfono (11) 5555-1600 o al correo farmacovigilancia@richmondlab.com

Laboratorios RICHMOND S.A.C.I.F.
Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires.
Director Técnico: Pablo Da Pos - Farmacéutico.

ESTE PRODUCTO ESTÁ BAJO UN PLAN DE GESTIÓN DE RIESGOS CUYA FINALIDAD ES GARANTIZAR LA SEGURIDAD Y PROTECCIÓN DE LOS PACIENTES.

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica."

Fecha de última revisión: 10/09/2021

REXINTH®
ABIRATERONA ACETATO 250 mg
Comprimidos recubiertos
Vía oral

Venta Bajo Receta Archivada Industria Argentina

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:
Abiraterona acetato, Lauril Sulfato de Sodio, Cellactose 80 (Lactosa monohidrato, Celulosa polvo), Polivinilpirrolidona (PVP K 30), Croscarmellosa Sódica, Dióxido de Silicio Coloidal, Crospovidona (Kollidon CL), Estearato de Magnesio, Hipromelosa 2910/5, Polietilenglicol 8000, Talco, Dióxido de Titanio, Lactosa Monohidrato Micronizada.....c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Tratamiento endocrino, antagonistas de hormonas y agentes relacionados.
Código ATC: L02BX03

INDICACIONES

Abiraterona acetato está indicado con prednisona o prednisolona para:
- El tratamiento en hombres adultos del cáncer de próstata hormonosensible metastático de nuevo diagnóstico de alto riesgo (CPHSm) en combinación con tratamiento de privación de andrógenos (TDA).
- El tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRCm) en hombres adultos que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de privación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aún clínicamente indicada.
- El tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en hombres adultos cuya enfermedad ha progresado durante o tras un régimen de quimioterapia basado en docetaxel.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción:

Abiraterona acetato (Rexinth®) se convierte *in vivo* a Abiraterona, un inhibidor de la biosíntesis de los andrógenos. En concreto, Abiraterona es un inhibidor selectivo de la enzima 17α - 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 17α-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 análogos de la LHRH (Hormona liberadora de hormona luteinizante) 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 acetato reduce la testosterona sérica hasta niveles indetectables (utilizando análisis comerciales) cuando se administra conjuntamente con análogos de la LHRH (o orquiectomía).

FARMACODINÁMICA

Abiraterona acetato reduce la concentración sérica de testosterona y otros andrógenos hasta niveles inferiores a los logrados con solo análogos 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 acetato, frente al 10% de los que recibieron placebo, registraron una reducción de al menos el 50 % respecto a los valores basales del PSA.

FARMACOCINÉTICA

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

- Absorción:

Tras la administración oral de Abiraterona acetato en ayunas, se tarda aproximadamente 2 horas en alcanzar la concentración plasmática máxima de Abiraterona. La administración de Abiraterona acetato con alimentos, en comparación con la administración en ayunas, aumenta hasta en 10 veces (AUC) y hasta en 17 veces (C_{max}) 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 acetato con las comidas puede dar lugar a exposiciones muy variables. Por lo tanto, Abiraterona acetato 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 ¹⁴C-Abiraterona en el plasma humano es del 99,8%. El volumen aparente de distribución es de aproximadamente 5,630 litros, lo que indica que la Abiraterona se distribuye ampliamente a los tejidos periféricos.

- Metabolismo:

Tras la administración oral de acetato de ¹⁴C-Abiraterona en cápsulas, Abiraterona acetato 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, 2 metabolitos principales, el sulfato de Abiraterona



Este Medicamento es Libre de Gluten

042038-03

y el N-óxido de sulfato de Abiraterona, representan cada uno de ellos aproximadamente el 43% de la radiactividad total.

- *Eliminación:*

La semivida media de la Abiraterona en el plasma es de aproximadamente 15 horas, 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 Abiraterona acetato inalterado y Abiraterona (aproximadamente el 55% y el 22% de la dosis administrada, respectivamente).

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Dosis recomendada en adultos:

- *Posología:*

La dosis recomendada es de 1.000 mg (cuatro comprimidos de 250 mg) en una sola dosis diaria que no se debe tomar con alimentos. La toma de los comprimidos con alimentos aumenta la exposición sistémica a Abiraterona.

- *Posología de prednisona o prednisolona:*

En el CPHSm, Abiraterona se utiliza con 5 mg de prednisona o prednisolona al día.

En el CPRCm, Abiraterona se utiliza con 10 mg de prednisona o prednisolona al día.

Se debe mantener la castración médica con un análogo de la LHRH durante el tratamiento en los pacientes no sometidos a castración quirúrgica.

- *Monitorización recomendada:*

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.

Una vez al mes se debe monitorear la presión arterial, el potasio sérico y la retención de líquidos.

Sin embargo, se debe monitorear a los pacientes con un riesgo significativo de insuficiencia cardíaca congestiva cada dos semanas durante los primeros tres meses de tratamiento y posteriormente una vez al mes.

En los pacientes con hipopotasemia preexistente o en aquellos que desarrollan hipopotasemia durante el tratamiento con Abiraterona acetato, se debe considerar mantener el nivel de potasio del paciente ≥ 4,0 mM.

En cuanto a los pacientes que presenten toxicidades de Grado ≥ 3, incluyendo hipertensión, hipopotase-mia, edema y otras toxicidades no relacionadas con los mineralocorticoides, se debe suspender el tratamiento y establecer un control médico apropiado.

El tratamiento con Abiraterona acetato no se debe reanudar hasta que los síntomas de la toxicidad se hayan resuelto a Grado 1 o a la situación basal.

Si se olvida una dosis diaria de Abiraterona acetato, prednisona o prednisolona, se debe reanudar el tratamiento al día siguiente con las dosis diarias habituales.

- *Población pediátrica:*

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.

- *Hepatotoxicidad:*

En pacientes que desarrollan hepatotoxicidad durante el tratamiento (elevación de la alanina aminotransferasa [ALT] o elevación de la aspartato aminotransferasa [AST] 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 monitorear las transaminasas séricas como mínimo una vez cada dos semanas durante tres meses y, posteriormente, una vez al 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 o AST 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 sisté-mica a Abiraterona aproximadamente cuatro veces después de una dosis única oral de 1.000 mg de Abiraterona acetato.

No hay datos clínicos de seguridad ni eficacia de dosis múltiples de Abiraterona acetato administrados a pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh Clase B o C). No se pueden predecir ajustes de dosis.

Se debe evaluar con precaución el uso de Abiraterona acetato en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en los cuales el beneficio debe superar claramente el posible riesgo. Abiraterona acetato no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave.

- *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.

Forma de administración:

Rexinth® se administra por vía oral.

Abiraterona acetato 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

Abiraterona acetato está contraindicado en casos de:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos.

- En mujeres embarazadas o que puedan estarlo.

- En pacientes con insuficiencia hepática grave [Clase C de Child-Pugh].

- En combinación con Ra-223, cuando se utiliza Abiraterona acetato junto con prednisona o prednisolona.

ADVERTENCIAS

Hipertensión, hipopotasemia, retención de líquidos e insuficiencia cardíaca por exceso de mineralocorticoi-des:

Abiraterona acetato 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 adrenocorticotropa (ACTH), reduciendo con ello la incidencia y la gravedad 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 (por ejemplo, pacientes tratados con glucósidos cardíacos) o retención de líquidos (por ejemplo, pacientes con insuficiencia cardíaca), angina de pecho grave o inestable, infarto de miocardio reciente o arritmia ventricular y pacientes con insuficiencia renal grave.

Abiraterona acetato debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular. Los ensayos clase III realizados con Abiraterona acetato excluyeron a pacientes con hipertensión no controlada, cardiopatía clínicamente significativa evidenciada por infarto de miocardio, o episodios trombotócicos arteriales en los últimos 6 meses, angina grave o inestable, insuficiencia cardíaca de Clase III o IV de la New York Heart Association (NYHA) o insuficiencia cardíaca de Clase II a IV o fracción de eyección cardíaca < 50%.

También se ha excluido de los ensayos a pacientes con fibrilación auricular u otras arritmias cardíacas con necesidad de tratamiento médico. No se ha establecido la seguridad en pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) < 50% o insuficiencia cardíaca de Clase II, III o IV de la NYHA.

Antes de tratar a pacientes con un riesgo significativo de insuficiencia cardíaca congestiva (por ejemplo, historial de insuficiencia cardíaca, hipertensión no controlada, o episodios cardíacos tales como cardiopatía isquémica), se debe considerar la obtención de una evaluación de la función cardíaca (por ejemplo, electrocardiograma).

Antes del tratamiento con Abiraterona acetato, se debe tratar la insuficiencia cardíaca y optimizar la función cardíaca. Se debe corregir y controlar la hipertensión, la hipopotasemia y la retención de líquido.

Durante el tratamiento, se debe monitorear la presión arterial, la potasemia, la retención de líquidos (aumento de peso, edema periférico) y otros signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva cada dos semanas durante tres meses, posteriormente una vez al mes y se deben corregir las anomalías.

Se ha observado prolongación del intervalo QT en pacientes que experimentan hipopotasemia asociada al tratamiento con Abiraterona acetato.

Se debe evaluar la función cardíaca como está clínicamente indicado, establecer un manejo adecuado y considerar suspender este tratamiento si hay un descenso clínicamente significativo de la función cardíaca.

Hepatotoxicidad e insuficiencia hepática:

En ensayos clínicos controlados se observaron importantes elevaciones de las enzimas hepáticas que obligaron a suspender o modificar 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. Si en cualquier momento la ALT o AST aumentan más de 5 veces por encima del LSN, 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 o AST 20 veces por encima del LSN) 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 acetato en esta población.

No hay datos sobre la seguridad ni eficacia clínica de dosis múltiples de Abiraterona acetato cuando se administra a pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Clase B o C de Child-Pugh).

Se debe evaluar con precaución el uso de Abiraterona acetato en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en los cuales el beneficio debe superar claramente el posible riesgo.

Abiraterona acetato no se debe usar en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Durante la comercialización se han reportado casos raros de insuficiencia hepática y hepatitis fulminante, algunos con desenlace mortal.

Retirada de corticosteroides y respuesta a situaciones de estrés:

Se recomienda precaución y monitorear la insuficiencia adrenocortical si los pacientes dejan de tomar prednisona o prednisolona. Si se mantiene el tratamiento con Abiraterona acetato después de retirar los corticosteroides, se debe controlar en los pacientes la aparición de síntomas por exceso de mineralocorticoi-des.

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 acetato en combinación con un glucocorticoi-de puede aumentar este efecto.

Uso previo de ketoconazol:

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

Hiperglucemia:

El uso de glucocorticoides puede aumentar la hiperglucemia, por lo que se debe medir con frecuencia la glu-cemia en pacientes diabéticos.

Hipoglucemia:

Se han notificado casos de hipoglucemia cuando se administró Abiraterona acetato más prednisona/prednisolona en pacientes con diabetes preexistente tratados con pioglitazona o repaglinida; por lo tanto, se debe monitorizar la glucemia en pacientes diabéticos.

Uso con quimioterapia:

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del uso concomitante de Abiraterona con quimioterapia cito-tóxica.

Intolerancia a los excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento. Este medica-mento también contiene sodio, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Posibles riesgos:

En hombres con cáncer de próstata metastásico puede aparecer anemia y disfunción sexual incluyendo a aquellos en tratamiento con Abiraterona acetato.

Efectos sobre el músculo esquelético:

Se han notificado casos de miopatía y rbadomiólisis en pacientes tratados con Abiraterona acetato. La mayoría de los casos se desarrollaron en los primeros 6 meses de tratamiento y se recuperaron tras la retirada del tratamiento con Abiraterona acetato. Se recomienda precaución en los pacientes tratados simultánea-mente con medicamentos asociados con casos de miopatía/radomiólisis.

Interacciones con otros medicamentos:

Debido al riesgo de disminución de la exposición a Abiraterona, durante el tratamiento se deben evitar los in-ductores potentes del CYP3A4 a menos que no exista alternativa terapéutica.

Combinación de Abiraterona y prednisona/prednisolona con Ra-223:

El tratamiento con Abiraterona y prednisona/prednisolona en combinación con Ra-223 está contraindicado debido a un aumento del riesgo de fracturas y una tendencia a una mayor mortalidad entre los pacientes con cáncer de próstata asintomáticos o levemente sintomáticos tal y como se observó en ensayos clínicos.

Se recomienda que el tratamiento posterior con Ra-223 no se inicie durante al menos 5 días después de la última administración de Abiraterona acetato en combinación con prednisona/prednisolona.

PRECAUCIONES

Interacciones debidas al empleo concomitante de otras sustancias:

- *Efecto de los alimentos sobre Abiraterona acetato:*

La administración con alimentos aumenta significativamente la absorción de Abiraterona acetato.

No se ha establecido la eficacia y la seguridad cuando se administra con alimentos, por lo tanto, este medi-camento no se debe tomar con alimentos.

Interacciones con otros medicamentos:

- *Posibilidad de que otros medicamentos afecten a la exposición de Abiraterona:*

En un estudio clínico de interacción farmacocinética en sujetos sanos pretratados con rifampicina, un in-ductor potente del CYP3A4, 600 mg una vez al día durante 6 días seguido de una única dosis de Abiratero-na acetato de 1000 mg, elAUC_{plasmática} media de Abiraterona se redujo un 55%.

Se recomienda evitar los inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, rifampi-cina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital, Hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]) durante el tratamien-to a menos que no exista alternativa terapéutica.

En un estudio clínico donde se estudió interacciones farmacocinéticas en sujetos sanos, la coadministración con ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A4, no tuvo un efecto clínico significativo en la farma-cocinética de Abiraterona.

- *Posibilidad de que Abiraterona afecte a la exposición de otros medicamentos:*

Abiraterona es un inhibidor de las enzimas hepáticas metabolizadoras CYP2D6 y CYP2C8.

En un estudio realizado para evaluar los efectos de Abiraterona acetato (administrado conjuntamente con prednisona) en una sola dosis de dextrometorano, un sustrato del CYP2D6, la exposición sistémica (AUC) e dextrometorano aumentó en aproximadamente 2,9 veces. ElAUC_{pl} del dextrorfano, el metabolito activo del dextrometorano, aumentó aproximadamente 33%.

Se recomienda precaución cuando se administre conjuntamente con medicamentos activados o metaboli-zados 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, desiprami-na, venlafaxina, haloperidol, risperidona, propafenona, flecaínida, codeína, oxícodona y tramadol (estos tres últimos medicamentos requieren el CYP2D6 para formar sus metabolitos analgésicos activos).

En un estudio de interacción CYP2C8 fármaco-fármaco en sujetos sanos, el AUC de pioglitazona aumentó un 46% y los AUCs de M-III y M-IV, los metabolitos activos de pioglitazona, disminuyeron un 10% cada uno cuando pioglitazona se administró conjuntamente con una dosis única de 1.000 mg de Abirate-rona acetato.

Se debe monitorizar a los pacientes, para detectar signos de toxicidad relacionados con un sustrato del CYP2C8 con un índice terapéutico estrecho, cuando se utilicen concomitantemente. Ejemplos de medica-mentos metabolizados por el CYP2C8 incluyen pioglitazona y repaglinida.

In vitro, los metabolitos principales sulfato de Abiraterona y N-óxido de sulfato de Abiraterona demostraron que inhiben la absorción hepática del transportador OATP1B1 y como consecuencia esto puede aumentar las concentraciones de fármacos eliminados por el OATP1B1. No hay datos clínicos disponibles para con-firmar la interacción basada en el transportador.

- *Uso con medicamentos que prolongan el intervalo QT:*

Debido a que el tratamiento de privación de andrógenos puede prolongar el intervalo QT, se recomienda precaución cuando se administre Abiraterona acetato con medicamentos que prolongan el intervalo QT o medicamentos capaces de inducir Torsades de pointes tales como antiarrítmicos de clase IA (por ejemplo, quinidina, disopiramida) o de clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, mo-xifloxacinó, antipsicóticos, etc.

- *Uso con Espironolactona:*

Espironolactona se une al receptor androgénico y puede elevar los niveles del antígeno prostático específi-co (PSA). No está recomendado el uso con Abiraterona acetato.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad:

- *Trastornos de fertilidad:*

En todos los estudios de toxicidad en animales, las concentraciones de testosterona circulante se reduje-ron de forma significativa. Como resultado, se observó una reducción del peso de los órganos y cambios mor-fológicos y/o histopatológicos en los órganos reproductores, las glándulas suprarrenales, la hipófisis y las glándulas mamarias.

Todos los cambios fueron total 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 cam-bios hormonales relacionados con el tratamiento fueron reversibles o remitieron tras un período de recupe-ración de 4 semanas.

En estudios de fertilidad en ratas macho y hembra, el Abiraterona acetato redujo la fertilidad, lo que fue to-talmente reversible en 4 a 16 semanas tras la suspensión de Abiraterona acetato.

En un estudio de toxicidad para el desarrollo en la rata, Abiraterona acetato afectó al embarazo, incluyen-do una disminución del peso fetal y de la supervivencia. Se observaron efectos en los genitales externos, si bien Abiraterona acetato no fue teratogénico.

En estos estudios de toxicidad para la fertilidad y desarrollo realizados en ratas, todos los efectos estuvie-ron relacionados con la actividad farmacológica de Abiraterona.

Además de los cambios en los órganos reproductores observados en todos los estudios toxicológicos rea-lizados en animales, los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres hu-manos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, ge-notoxicidad y potencial carcinogénico.

- *Carcinogénesis:*

Abiraterona acetato no fue carcinógeno en un estudio realizado de 6 meses en ratón transgénico (Tg.rasH2).

En un estudio de carcinogénesis de 24 meses en rata, Abiraterona acetato aumentó la incidencia de neop-lasias de célula intersticial de testículos. Este hallazgo se considera relacionado con la acción farmacoló-gica de Abiraterona y específico de rata. Abiraterona acetato no fue carcinógeno en ratas hembras.

El principio activo, Abiraterona, muestra un riesgo medioambiental para el medio acuático, especialmente para los peces.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

- *Mujeres en edad fértil:*

No hay datos relativos al uso de Abiraterona acetato en mujeres embarazadas, por lo que no se debe utili-zar este medicamento en mujeres en edad fértil.

- *Anticoncepción en hombres y mujeres:*

Se desconoce si Abiraterona o sus metabolitos están presentes en el semen. Si el paciente mantiene rela-ciones sexuales con una mujer embarazada, debe utilizar un preservativo. Si el paciente mantiene relacio-nes sexuales con una mujer en edad fértil, debe utilizar preservativo conjuntamente con otro método anti-conceptivo eficaz. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción.

Embarazo:

Abiraterona acetato no se debe utilizar en mujeres y está contraindicado en mujeres embarazadas o que puedan estarlo.

Lactancia:

No corresponde el uso en mujeres de acuerdo a la indicación de cáncer de próstata.

Fertilidad:

La Abiraterona afectó a la fertilidad de ratas macho y hembra, pero estos efectos fueron totalmente reversi-bles.

Empleo en insuficiencia hepática:

La farmacocinética Abiraterona acetato se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática preexisten-te 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 aproxi-madamente un 11% y un 260% en pacientes con insuficiencia hepática preexistente leve y moderada, res-pectivamente. 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.

En otro ensayo, se evaluó la farmacocinética de Abiraterona en pacientes con insuficiencia hepática pre-existente grave (Clase C de Child-Pugh) y en sujetos control sanos con función hepática normal. La exposi-ción sistémica (AUC) a la Abiraterona aumentó en aproximadamente un 600% y la fracción libre del medi-camento aumentó en un 80% en los pacientes con insuficiencia hepática grave en comparación con los su-jetos con función hepática normal.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática preexistente leve. Se debe evaluar con precaución el uso de Abiraterona acetato en pacientes con insuficiencia hepática moderada en los cuales el beneficio debe superar claramente el posible riesgo. Abiraterona acetato no se debe utilizar en pa-cientes con insuficiencia hepática grave.

En los pacientes que desarrollan hepatotoxicidad durante el tratamiento, es posible que haya que interrump-ir el mismo.

Empleo en insuficiencia renal:

Se comparó la farmacocinética de Abiraterona acetato en pacientes con enfermedad renal crónica terminal en tratamiento estable con hemodiálisis con sujetos control poados que tenían una función renal normal. La exposición sistémica a 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.