

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

MATIZ

Comprimidos 250 mg

COMPOSICIÓN

Cada comprimido contiene:

Abiraterona acetato.....250 mg

Excipientes c.s. Lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, povidona, lauril sulfato de sodio, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Antagonistas de hormonas y agentes relacionados.

Código ATC: L02BX03.

FARMACOLOGÍA

Farmacodinámica

Mecanismo de acción

In vivo, el acetato de abiraterona es convertido en abiraterona, un inhibidor de la biosíntesis de andrógeno. Específicamente, abiraterona inhibe selectivamente a enzima 17 α hidroxilase/C17,20-liase (CYP17).

Esta enzima es expresa en los tejidos testicular, suprarrenal y del tumor prostático y es necesaria para la biosíntesis de andrógeno en estos tejidos. Ella cataliza la conversión de pregnenolona y progesterona en precursores de la testosterona, DHEA y androstenediona, respectivamente, por la 17 α -hidroxilación y clivaje de la ligación C17,20. La inhibición de la CYP17 también resulta en un aumento de la producción de mineralocorticoides por las suprarrenales.

El carcinoma prostático sensible a los andrógenos responde al tratamiento que disminuye los niveles de andrógeno. Los tratamientos de privación de andrógeno, tales como utilización de agonistas de LHRH el orquiectomía, disminuyen la producción de andrógeno en los testículos, pero no afectan la producción de andrógenos por las suprarrenales o en el tumor.

El tratamiento con el acetato de abiraterona disminuyó la testosterona sérica para niveles no detectables (utilizando análisis comerciales) cuando administrado con agonistas de LHRH (o orquiectomía).

Efectos farmacodinámicos

El acetato de abiraterona disminuyó la testosterona sérica y otros andrógenos a niveles menores que aquellos alcanzados con el uso de agonistas de LHRH aislados o por la orquiectomía. Esto es el resultado de la inhibición selectiva de la encima CYP17 necesaria para la biosíntesis de andrógenos. El antígeno prostático específico (PSA) sirve como un biomarcador en pacientes con cáncer de próstata. En un estudio clínico fase 3 en pacientes que fallaron a la quimioterapia anterior con taxanos, 38% de los pacientes tratados con el acetato de abiraterona tuvieron declivio de por lo

menos 50% en los niveles de PSA en relación a la línea de base comparado a 10% de los pacientes tratados con placebo.

La concentración sérica de testosterona es reducida dentro de 12 horas después de la administración de la primera dosis del medicamento.

Farmacocinética

Bioequivalencia: Este producto farmacéutico ha demostrado equivalencia terapéutica.

General

Después de la administración del acetato de abiraterona marcado con ¹⁴C, la farmacocinética de la abiraterona y del acetato de abiraterona fueron estudiadas en individuos saludables, pacientes con cáncer de próstata avanzado metastático y pacientes sin cáncer con insuficiencia renal o hepática. In vivo, el acetato de abiraterona es rápidamente convertido en abiraterona, un inhibidor de la biosíntesis de andrógenos.

Absorción

Después de la administración oral del acetato de abiraterona en ayuno, el tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima de la abiraterona es de aproximadamente 2 horas.

La administración del acetato de abiraterona con alimento, comparada con la administración en ayuno, resulta un aumento de hasta 17 veces en la exposición sistémica mediana de la abiraterona, dependiendo del contenido de grasa de la comida. En función de la variación común del contenido y de la composición de las comidas, el uso del acetato de abiraterona con estas puede resultar en exposiciones altamente variables. Por lo tanto, el acetato de abiraterona no debe ser tomado con alimentos. El acetato de abiraterona debe ser tomado por lo menos dos horas después de una comida y ningún alimento debe ser ingerido durante por lo menos 1 hora después de su ingesta. Los comprimidos deben ser deglutidos enteros, con agua.

Distribución y unión a las proteínas

En el plasma humano, la unión de la ¹⁴C-abiraterona a las proteínas plasmáticas es de 99,8%. El volumen aparente de distribución es de aproximadamente 5.630L, sugiriendo que la abiraterona es extensivamente distribuida para los tejidos periféricos.

Estudios in vitro demostraron que el acetato de abiraterona es un inhibidor de la glicoproteína-P (P-gp). El acetato de abiraterona puede aumentar la exposición a medicamentos administrados concomitantemente los cuales son sustratos de la P-gp, entre tanto como el acetato de abiraterona es rápidamente convertido en abiraterona, no se espera inhibición sistémica de la Pgp.

Metabolismo

Después de la administración oral de ¹⁴C-acetato de abiraterona en la forma de cápsulas, el acetato de abiraterona es hidrolizado para abiraterona, la cual sufre metabolismo incluyendo sulfatación, hidroxilación y oxidación, primariamente en el hígado.

La mayor parte de la radioactividad circulante (aproximadamente 92%) es encontrada en forma de metabolitos de abiraterona. Entre los 15 metabolitos detectables, dos metabolitos principales, sulfato de abiraterona y sulfato de Nóxido abiraterona, representan aproximadamente 43% de la radioactividad total cada uno.

Eliminación

La media-vida promedio de la abiraterona en el plasma es de aproximadamente 15 horas, con base en datos de sujetos sanos.

Después de la administración oral de 14C-acetato de abiraterona, aproximadamente 88% de la dosis radioactiva es recuperada en las heces y aproximadamente 5% en la orina. Los principales compuestos presentes en las heces son el acetato de abiraterona inalterado y la abiraterona (aproximadamente 55% y 22% de la dosis administrada, respectivamente).

Pacientes con insuficiencia hepática

La farmacocinética de la abiraterona fue evaluada en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada preexistente (Clase A y B de Child-Pugh, respectivamente) y en pacientes sanos control. A exposición sistémica a la abiraterona después de una dosis oral de 1000 mg aumentó en aproximadamente 11% y 260% en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada preexistente, respectivamente. La media-vida promedio de la abiraterona es prolongada para aproximadamente 18 horas en pacientes con insuficiencia hepática leve y aproximadamente 19 horas en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Ningún ajuste de dosis es necesario para pacientes con insuficiencia hepática leve pre-existente. El acetato de abiraterona no debe ser usado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave pre-existente. Para pacientes que desarrollan hepatotoxicidad durante el tratamiento con el acetato de abiraterona, puede ser necesario suspender el tratamiento y ajustar la dosis.

Pacientes con insuficiencia renal

La farmacocinética de la abiraterona fue comparada entre pacientes con enfermedad renal terminal que estaban en hemodiálisis y en individuos controles correspondientes, con función renal normal. La exposición sistémica a la abiraterona después de una dosis oral única de 1000 mg no aumentó en pacientes con enfermedad renal terminal en diálisis.

La administración del acetato de abiraterona en pacientes con insuficiencia renal, incluyendo insuficiencia renal grave, no requiere reducción de la dosis.

Efectos en el intervalo QT

En un estudio de seguridad cardiovascular en pacientes con cáncer de próstata avanzado metastático no hubo efectos significativos del acetato de abiraterona sobre el intervalo QT/QTc.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN

USO ORAL

USO ADULTO

INDICACIONES

Abiraterona acetato está indicado con prednisona o prednisolona para:

- el tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata metastático, de alto riesgo, hormonosensible, de nuevo diagnóstico (CPHSm) en combinación con tratamiento de privación de andrógenos (TDA) (ver “Propiedades farmacodinámicas”)
- el tratamiento del cáncer de próstata metastático resistente a la castración (CPRCm) 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 aún clínicamente indicada (ver “Propiedades farmacodinámicas”)

- el tratamiento del CPRCm en hombres adultos cuya enfermedad ha progresado durante tras un régimen de quimioterapia basado en docetaxel

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología

La dosis recomendada del acetato de abiraterona es 1.000 mg (cuatro comprimidos de 250 mg) en una única tomada diaria, que no debe ser realizada durante la comida. La toma de los comprimidos con alimentos aumenta la exposición sistémica a abiraterona.

Posología de prednisona o prednisolona

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

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

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

Monitoreo recomendado

Se deben 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 monitorizar la presión arterial, el potasio sérico y la retención de líquidos. Sin embargo, se debe monitorizar a los pacientes con un riesgo significativo de insuficiencia cardiaca congestiva cada 2 semanas durante los primeros tres meses de tratamiento y posteriormente una vez al mes (ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

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 $\geq 4,0$ mM.

En cuanto a los pacientes que presenten toxicidades de Grado ≥ 3 , incluyendo hipertensión, hipopotasemia, 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.

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 (ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

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 (un comprimido) 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 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 LSN) 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 (ver “Propiedades farmacocinéticas”). 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. 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 (ver “Posología y forma de administración” y “Propiedades farmacocinéticas”). Abiraterona acetato no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver “Contraindicaciones”, “Advertencias y precauciones especiales de empleo” y “Propiedades farmacocinéticas”).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver “Propiedades farmacocinéticas”). 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 (ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Población pediátrica

El uso de Abiraterona acetato en la población pediátrica no es relevante.

Forma de administración

Abiraterona acetato se administra por vía oral.

Los comprimidos se deben 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

Este medicamento es contraindicado en mujeres embarazadas o que potencialmente puedan estar embarazadas.

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la “composición cualitativa y cuantitativa.

Insuficiencia hepática grave (Clase C de Child-Pugh.)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Hipertensión, hipopotasemia y retención hídrica debido al exceso de mineralocorticoides.

El acetato de abiraterona puede causar hipertensión, hipopotasemia y retención hídrica como consecuencia de los niveles aumentados de mineralocorticoides resultantes de la inhibición de la CYP17. La administración concomitante de un corticosteroide suprime el estímulo de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), resultando en reducción de la incidencia y de la gravedad de estas reacciones adversas. Es necesario tener cautela al tratar pacientes cuyas condiciones médicas pre-existentes puedan ser comprometidas por aumento de la presión arterial, hipopotasemia o retención hídrica, como por ejemplo, aquellos con insuficiencia cardíaca, infarto del miocardio reciente o arritmia ventricular.

El acetato de abiraterona debe ser usado con cautela en pacientes con histórico de enfermedad cardiovascular. La seguridad del acetato de abiraterona en pacientes con fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVE) menor que 50%, o insuficiencia cardíaca Clase III o IV de la “New York Heart Association” (NYHA) (en el estudio 301), o insuficiencia cardíaca Clase II a IV de la NYHA (en el estudio 302) no fue establecida. La hipertensión debe ser controlada y la hipopotasemia debe ser corregida antes de iniciar el tratamiento con el acetato de abiraterona.

La presión arterial, el potasio sérico y la retención hídrica deben ser monitoreados por lo menos mensualmente.

Hepatotoxicidad

Aumentos acentuados de las enzimas hepáticas llevando a la discontinuación del medicamento o modificación de la dosis ocurrieron en estudios clínicos controlados. Los niveles séricos de transaminasas y bilirrubina deben ser evaluados antes de iniciar el tratamiento con el acetato de abiraterona, a cada dos semanas durante los primeros tres meses de tratamiento y, después de eso, mensualmente. Si son observados síntomas clínicos o señales sugestivos de hepatotoxicidad, las transaminasas séricas deben ser evaluadas inmediatamente. Si en cualquier momento los niveles de ALT (alanina aminotransferasa) o AST (aspartato aminotransferasa) aumentaren más de 5 veces el límite superior de la normalidad o si los niveles de bilirrubina se elevaren por sobre de 3 veces el límite superior de la normalidad, el tratamiento con el acetato de abiraterona debe ser interrumpido inmediatamente y la función hepática monitoreada con cuidado.

El retomar del tratamiento con el acetato de abiraterona solamente puede ocurrir después del retorno de las pruebas de función hepática a los niveles de la línea de base y las dosis deben ser reducidas (ver “Manejo de la dosis para pacientes con aumento de las transaminasas durante el tratamiento”, en la sección de “8. POSOLOGIA Y MODO DE USAR”).

En pacientes que desarrollan hepatotoxicidad grave (nivel de ALT o AST equivalente a 20 veces al límite superior de la normalidad) en cualquier momento durante el tratamiento, el acetato de abiraterona debe ser discontinuado y los pacientes no deben ser tratados nuevamente con el medicamento.

Hay singulares relatos de post-comercialización de insuficiencia hepática aguda y hepatitis fulminante, algunos con resultado fatal.

Retiro de los corticosteroides y cobertura de situaciones de estrés

Se recomienda cautela y, si hubiera necesidad de suspender el tratamiento con prednisona o prednisolona, los pacientes deben ser monitoreados cuando hay señales de insuficiencia adrenocortical. Si la administración del acetato de abiraterona continuare después de la suspensión

de los corticosteroides, los pacientes deben ser observados en cuanto a síntomas de exceso de mineralocorticoides.

En pacientes recibiendo prednisona o prednisolona que están sujetos a estrés fuera de lo común, una dosis aumentada de un corticosteroide puede ser indicada antes, durante o después de la situación de estrés.

Uso con quimioterapia

La seguridad y la eficacia del uso concomitante del acetato de abiraterona y quimioterapia citotóxica no fue establecida.

Densidad ósea

En los hombres con cáncer de próstata metastásico avanzado la densidad ósea puede estar reducida. El uso de Abiraterona acetato en combinación con un glucocorticoide 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 glucemia en pacientes diabéticos.

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 medicamento también contiene más de 1,18 mmol (o 27 mg) de sodio por dosis de dos comprimidos, 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 en pacientes tratados con Abiraterona acetato.

Algunos pacientes tuvieron rabdomiólisis con insuficiencia renal. La mayoría de los casos se desarrollaron en el primer mes de tratamiento y se recuperaron tras la retirada del tratamiento con Abiraterona acetato. Se recomienda precaución en los pacientes tratados simultáneamente con medicamentos asociados con casos de miopatía/rabdomiólisis.

INTERACCIONES

Efecto de los alimentos en el acetato de abiraterona

La administración del acetato de abiraterona con alimentos aumenta significativamente la absorción del acetato de abiraterona. La eficacia y la seguridad del acetato de abiraterona administrado con alimento no fueron establecidas. El acetato de abiraterona no debe ser tomado con alimentos.

Interacción con otras drogas

Potencial de otras drogas para afectar la exposición a la abiraterona

En un estudio clínico de interacción farmacocinética en individuos saludables tratados previamente con un inductor fuerte de CYP3A4 (rifampicina, dosis diaria de 600 mg, por 6 días), seguido de una dosis única de 1000 mg de acetato de abiraterona, hubo reducción de 55% en la AUC ∞ plasmática media de abiraterona.

Inductores fuertes de la CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina y fenobarbital) deben ser evitados durante el tratamiento con el acetato de abiraterona, o utilizados acompañados de una evaluación cuidadosa de la eficacia clínica.

En un estudio clínico de interacción farmacocinética en individuos saludables, la coadministración de Ketoconazol, un fuerte inhibidor de la CYP3A4, no tuvo efecto clínico significativo en la farmacocinética de la abiraterona.

Potencial del acetato de abiraterona para afectar la exposición a otras drogas

La abiraterona es un inhibidor de las enzimas hepáticas CYP2D6 e CYP2C8 metabolizadoras de drogas

En un estudio para determinar los efectos del acetato de abiraterona (asociado a la prednisona) en una dosis única del sustrato de CYP2D6 dextrometorfano, la exposición sistémica (AUC) del dextrometorfano aumentó en aproximadamente 200%. La AUC₂₄ para el dextrorfanol, el metabolito activo del dextrometorfano, aumentó cerca de 33%.

Se recomienda cautela cuando el acetato de abiraterona es administrado con medicamentos activados o metabolizados por la CYP2D6, particularmente con medicamentos que tienen índice terapéutico estrecho. La reducción de la dosis de medicamentos con índice terapéutico estrecho metabolizados por la CYP2D6 debe ser considerada.

En el mismo estudio para determinar los efectos del acetato de abiraterona (asociado a la prednisona) en una dosis única del sustrato de CYP1A2 teofilina, no fue observado aumento en la exposición sistémica a la teofilina.

En un estudio de interacción medicamentosa con CYP2C8 en individuos saludables, la AUC de pioglitazona aumentó en 46% y las AUCs para M-III y M-IV, los metabolitos activos de la pioglitazona, disminuyeron en 10% cada uno cuando la pioglitazona fue administrada concomitantemente con una dosis única de 1.000 mg de acetato de abiraterona. Aunque estos resultados indiquen que no es esperado aumento clínicamente relevante en la exposición cuando el acetato de abiraterona es combinado con medicamentos que son predominantemente eliminados vía CYP2C8, los pacientes deben ser monitoreados para señales de toxicidad relacionada a los sustratos de la CYP2C8 con índice terapéutico estrecho, si utilizados concomitantemente con el acetato de abiraterona.

Interacciones con alcohol y nicotina

No hay datos disponibles sobre la interacción de acetato de abiraterona y alcohol o nicotina.

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, moxifloxacino, antipsicóticos, etc.

Uso con Espironolactona

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

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Uso durante el embarazo

El acetato de abiraterona es contraindicado en mujeres embarazadas o que potencialmente puedan estar embarazadas. No hay datos en humanos sobre el uso del acetato de abiraterona en el embarazo y su uso no es recomendado en mujeres en edad fértil. Es esperado que el uso de un inhibidor de la CYP17 por la madre produzca alteraciones en niveles hormonales que podrían afectar el desarrollo del feto.

No se sabe si la abiraterona o sus metabolitos están presentes en el semen. El uso de preservativo es necesario si el paciente tuvo relaciones sexuales con una mujer embarazada. Si el paciente tuvo relaciones sexuales con una mujer en edad fértil, él debe utilizar preservativo con otro método contraceptivo efectivo.

Para evitar exposición inadvertida, mujeres embarazadas o que puedan estar embarazadas no deben manejar el acetato de abiraterona sin protección, o sea, sin guantes.

Uso durante la lactancia

El acetato de abiraterona no es indicado para uso en mujeres. No se sabe si el acetato de abiraterona o sus metabolitos son expelidos en la leche humana.

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad de dirigir y operar máquinas

No se realizaron estudios sobre los efectos del acetato de abiraterona sobre la capacidad de dirigir u operar máquinas. No es esperado que el acetato de abiraterona afecte la capacidad de dirigir u operar máquinas.

EFFECTOS ADVERSOS (no deseados)

Las reacciones adversas son presentadas en esta sección. Reacciones adversas son eventos adversos que fueron considerados razonablemente asociados al uso de acetato de abiraterona, con base en la evaluación abrangente de las informaciones de eventos adversos disponibles. En casos individuales, una relación causal con el acetato de abiraterona no puede ser establecida con confianza. Por lo tanto, por el hecho de que los estudios clínicos son conducidos en condiciones ampliamente variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no pueden ser directamente comparadas con las tasas en los estudios clínicos de otros medicamentos y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Las reacciones adversas más comunes observadas con el acetato de abiraterona son: edema periférico, hipopotasemia, infección del tracto urinario, aumentos en los niveles de alanina aminotransferasa, aumentos en los niveles de aspartato aminotransferasa, dispepsia, hematuria, hipertensión y fracturas.

El acetato de abiraterona puede ocasionar hipertensión, hipopotasemia y retención hídrica como consecuencia farmacodinámica de su mecanismo de acción. En estudios fase 3, los efectos mineralocorticoides esperados observados más frecuentemente en pacientes tratados con el acetato de abiraterona en comparación al placebo fueron: hipopotasemia (18% versus 11%), hipertensión (15% versus 11%) y retención hídrica - edema periférico (26% versus 20%), respectivamente. En pacientes tratados con el acetato de abiraterona hipopotasemia e hipertensión, ambas de grado 3 y 4, fueron observadas en 4% y 2% de los pacientes, respectivamente. En general, fue posible controlar los efectos mineralocorticoides con medicamentos. El uso concomitante de corticosteroide reduce la incidencia y la gravedad de estas reacciones adversas.

Las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos y durante la experiencia postcomercialización se enumeran a continuación en orden de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de 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 ($< 1/10.000$) 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 7: Reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos y postcomercialización

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa y frecuencia
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes: infección urinaria frecuentes; sepsis
Trastornos endocrinos	Poco frecuentes: insuficiencia adrenal
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes: hipopotasemia frecuentes; hipertrigliceridemia
Trastornos cardiacos	Frecuentes: insuficiencia cardiaca*, angina de pecha, fibrilación auricular, taquicardia. Poco frecuentes: otras arritmias No conocida: infarto de miocardio, prolongación del intervalo QT (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción")
Trastornos vasculares	Muy frecuentes: hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raras: alveolitis alérgica ^a
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes: diarrea Frecuentes: dispepsia
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes: elevación de la alanina aminotransferasa y/o elevación de la aspartato aminotransferasa ^b

	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 las fracturas patológicas.

^a Notificaciones espontáneas procedentes de la experiencia postcomercialización.

^b Elevación de la alanina aminotransferasa y/o elevación de la aspartato aminotransferasa incluye elevación de la ALT, elevación de la AST y disfunción hepática.

Las reacciones adversas más comunes obtenidas de los datos de ambos estudios fase 3 que resultaron en la discontinuación del fármaco fueron alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa aumentadas (cada una en <1% de los pacientes que recibieron el acetato de abiraterona).

La reacción adversa al medicamento insuficiencia de la suprarrenal ocurrió en los estudios clínicos fase 3 a una tasa de 0,5% en pacientes que recibieron el acetato de abiraterona y a una tasa de 0,2% en pacientes que recibieron placebo.

En los estudios fase 3, 73% de los pacientes tenían edad \geq 65 años y 30% tenían edad \geq 75 años. No fueron observadas diferencias relativas a la seguridad entre estos pacientes más ancianos y pacientes más jóvenes.

Efectos cardiovasculares

Ambos estudios fase 3 excluyeron pacientes con hipertensión no controlada, enfermedad cardíaca clínicamente significativa evidenciada por infarto del miocardio, eventos de trombosis arterial en los últimos 6 meses, angina grave o inestable, insuficiencia cardíaca Clase III o IV de la NYHA (estudio 301) o insuficiencia cardíaca Clase II a IV (estudio 302) o fracción de expulsión <50%. Todos los pacientes incluidos (tanto los pacientes tratados con el activo como con el placebo) fueron tratados concomitantemente con tratamiento de privación androgénica, predominantemente uso de agonistas de LHRH, la cual fue asociada con diabetes, infarto del miocardio, accidente vascular cerebral y muerte súbita. En los estudios fase 3, la incidencia de reacciones adversas cardiovasculares en pacientes que recibieron el acetato de abiraterona en comparación a los pacientes que recibieron placebo fue el siguiente: fibrilación atrial (3,4% versus 3,4%); taquicardia (2,8 versus 1,7%); angina pectoris (1,9% versus 0,9%); insuficiencia cardíaca (1,9% versus 0,6%) y arritmia (1,1% versus 0,4%).

Hepatotoxicidad

Hepatotoxicidad medicamentosa con niveles elevados de ALT, AST y bilirrubina total fue informada en pacientes tratados con el acetato de abiraterona. Entre todos los estudios, elevación de los resultados de las prueba de función hepática (aumentos > 5 veces el límite superior de la normalidad

de la ALT o AST o aumento >1,5 veces el límite superior de la normalidad de la bilirrubina) fueron informados en aproximadamente 4% de los pacientes que recibieron el acetato de abiraterona típicamente durante los 3 primeros meses después del inicio del tratamiento. En el estudio clínico 301, los pacientes con niveles basales elevados de ALT o AST fueron más propensos a presentar elevaciones de las pruebas de función hepática de lo que aquellos cuyos valores iniciales eran normales. Cuando fueron observados aumentos de la ALT o AST mayor que 5 veces al límite superior de la normalidad o de la bilirrubina mayor que 3 veces el límite superior de la normalidad, el acetato de abiraterona fue suspenso o discontinuado. En dos ocasiones ocurrieron aumentos acentuados de las pruebas de función hepática. Estos dos pacientes con función hepática normal en la línea de base presentaron aumentos de la ALT o AST de 15 a 40 veces el límite superior de la normalidad y de la bilirrubina de 2 a 6 veces el límite superior de la normalidad. Con la discontinuación del acetato de abiraterona, las pruebas de función hepática normalizaron en ambos pacientes y un paciente fue tratado nuevamente con el acetato de abiraterona, sin recurrencia de los aumentos. En el estudio clínico 302, elevaciones de ALT o AST grado 3 o 4 fueron observadas en 35 (6,5%) de los pacientes tratados con el acetato de abiraterona. Las elevaciones de las aminotransferasas se resolvieron en todos, excepto en 3 pacientes (2 con nuevas metástasis hepáticas múltiples y 1 con elevación de AST aproximadamente después de 3 semanas de la última dosis del acetato de abiraterona). La discontinuación del tratamiento debido a la elevación de ALT y AST fue informada respectivamente en 1,7% y 1,3% de los pacientes tratados con el acetato de abiraterona y 0,2% y 0% de los pacientes tratados con placebo. Ningún fallecido por hepatotoxicidad fue informado.

En estudios clínicos, el riesgo de hepatotoxicidad fue amenizado por la exclusión de pacientes con hepatitis o anomalías significativas en las pruebas de función hepática. En el estudio clínico 301, pacientes con ALT y AST basales $\geq 2,5$ veces el límite superior de la normalidad, en la ausencia de metástasis hepáticas, y mayor que 5 veces el límite superior de la normalidad, en la presencia de metástasis hepáticas, fueron excluidos. En el estudio clínico 302, pacientes con metástasis hepáticas no fueron elegibles y pacientes con ALT y AST basales $\geq 2,5$ veces el límite superior de la normalidad fueron excluidos. Las alteraciones en las pruebas de función hepática que se desarrollaron en pacientes participando de estudios clínicos fueron enérgicamente manejadas por la interrupción del tratamiento y permisión para reiniciarlo inmediatamente después del retorno de las pruebas de función hepática al nivel basal del paciente. Los pacientes que presentaron elevaciones de la ALT o AST mayor que 20 veces el límite superior de la normalidad no reiniciaron el tratamiento. La seguridad del reinicio del tratamiento en tales pacientes es desconocida. El mecanismo para hepatotoxicidad asociado con acetato de abiraterona no es alcanzado.

Experiencia de post-comercialización

Las reacciones adversas presentadas a continuación fueron identificadas durante la experiencia post-comercialización, con base en relatos espontáneos con el uso del acetato de abiraterona.

Clase de Sistema de Órganos

Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales:

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

Disturbios musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo:

Reacción incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$): rabdomiólisis, miopatía.

Desórdenes hepatobiliares:

Reacción rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$): hepatitis fulminante, insuficiencia hepática aguda.

Datos pre-clínicos de seguridad**- Toxicidad reproductiva**

En estudios de fertilidad en ratones machos y hembras, el acetato de abiraterona redujo la fertilidad, lo que fue completamente reversible de 4 a 16 semanas después de la interrupción de la administración del acetato de abiraterona.

En un estudio de toxicidad del desarrollo en los ratones, el acetato de abiraterona afectó el embarazo, incluyendo peso fetal reducido y sobrevivencia. Se observaron efectos en la genitalia externa a pesar del acetato de abiraterona no ser teratogénico.

En estos estudios de fertilidad y toxicidad de los desarrollos realizados en ratones, todos los efectos fueron relacionados a la actividad farmacológica de la abiraterona.

El acetato de abiraterona es contraindicado en el embarazo.

Carcinogenesis y genotoxicidad

El acetato de abiraterona no fue cancerígeno en un estudio de 6 meses, en ratón chico transgénico (Tg.rasH2). En un estudio de carcinogenicidad de 24 meses en ratones, el acetato de abiraterona aumentó la incidencia de neoplasias de células intersticiales de los testículos. Este resultado es considerado relacionado a la acción farmacológica de la abiraterona y la especificidad del ratón. El acetato de abiraterona no fue cancerígeno en ratas.

El acetato de abiraterona y la abiraterona fueron desprovistos de potencial genotóxico en el panel estándar de pruebas de genotoxicidad, incluyendo ensayo de mutación reversa bacteriana in vitro (test de Ames), test de aberración cromosómica de mamíferos in vitro (usando linfocitos humanos) y ensayo de micronúcleo de ratón in vivo.

Toxicología animal

En todos los estudios de toxicidad en animales, los niveles circulantes de testosterona fueron reducidos de forma significativa. Como resultado, fueron observadas reducciones en el peso de órganos y alteraciones morfológicas y/o histopatológicas en los órganos reproductivos y en las glándulas suprarrenal, hipófisis y mamaria. Todas las alteraciones fueron completa o parcialmente reversibles. Las alteraciones en los órganos reproductivos y órganos sensibles a los andrógenos son consistentes con la farmacología de la abiraterona. Todas las alteraciones hormonales relacionadas al tratamiento fueron revertidas o parecerán estar resolviendo después de un período de recuperación de 4 semanas.

SOBREDOSIS

La experiencia de sobredosis en humanos es limitada.

No hay antídoto específico. En caso de sobredosis, la administración del acetato de abiraterona debe ser interrumpida y medidas generales de soporte deben ser adoptadas, incluyendo el monitoreo para arritmias. La función hepática también debe ser evaluada.

CUIDADOS DE ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, en lugar fresco y seco a no más de 30 °C. Proteger de la luz y humedad.

Número de lote y fechas de fabricación y validez: ver embalaje.

No use medicamento con el plazo de validez vencido. Guárdelo en su embalaje original.

El acetato de abiraterona se presenta como un comprimido ovalado, biconvexo, blanco a levemente beige, sin borde.

Antes de usar, observe el aspecto del medicamento.
Todo medicamento debe ser mantenido fuera del alcance de los niños.