



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-04480242-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-04480242-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada BITERA / ABIRATERONA ACETATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO, ABIRATERONA ACETATO 250 mg; aprobado por Certificado N° 57.538.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada BITERA / ABIRATERONA ACETATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO, ABIRATERONA ACETATO 250 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos: Rótulo primario: IF-2021-15604542-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario: IF-2021-15604742-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2021-15604403-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2021-15604257-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 57.538 consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición, con los proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2021-04480242-APN-DGA#ANMAT

ML



BITERA®
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
Comprimidos

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: ETIQUETA

BITERA®
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
Comprimidos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina
120 comprimidos

Cada comprimido contiene: Acetato de Abiraterona 250 mg. Excipientes: c.s.

Conservar a temperatura ambiente menor a 25°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°: 57.538

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-04480242- TUTEUR - Rotulo primario - Certificado N57.538

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.02.23 11:06:26 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.02.23 11:06:26 -03:00



BITERA[®]
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
Comprimidos

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE

BITERA[®]
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
Comprimidos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina
Vía oral

Envase conteniendo 120 comprimidos

COMPOSICIÓN

Cada comprimido contiene: Acetato de Abiraterona 250 mg. Excipientes: c.s.

Dosis y administración: Ver prospecto adjunto.

Conservar a temperatura ambiente menor a 25°C.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA
MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N° 57.538

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

ELABORADO EN: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, o, alternativamente en Ernesto de las Carreras 2469, Béccar, Provincia de Buenos Aires, Argentina.



CASTAGNA Edgardo Dario
CUIL 20144073054



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-04480242- TUTEUR - Rotulo secundario - Certificado N57.538.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.02.23 11:06:42 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.02.23 11:06:43 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

BITERA®
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
Comprimidos

Vía oral
Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido de **BITERA®** contiene: Acetato de Abiraterona 250 mg. Excipientes: Lactosa Monohidrato, Celulosa Microcristalina, Croscarmelosa Sódica, Povidona PVP K30, Lauril Sulfato Sódico, Dióxido de Silicio Coloidal, Estearato de Magnesio.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibición de la síntesis de andrógenos.
Clasificación ATC: L02BX03

INDICACIONES

BITERA® está indicado, asociado con Prednisona o Prednisolona para:

- El tratamiento de pacientes con Cáncer de Próstata metastásico resistente a la castración que son asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de la terapia de privación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aun clínicamente indicada.
- El tratamiento de pacientes con Cáncer de Próstata metastásico resistente a la castración cuya enfermedad ha progresado durante o tras un régimen de quimioterapia basado en Docetaxel.
- El tratamiento de pacientes con Cáncer de Próstata metastásico de alto riesgo sensible a la castración en combinación con terapia de privación de andrógenos.

ACCION FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

Acetato de Abiraterona se convierte *in vivo* en Abiraterona, un inhibidor de la biosíntesis de andrógenos, que inhibe selectivamente la enzima 17 α -hidroxilasa/C17, 20-liasa (CYP17). Esta enzima se expresa en los tejidos tumorales testiculares, suprarrenales y de la próstata, y es necesaria para la biosíntesis de andrógenos.

La CYP17 cataliza dos reacciones secuenciales: 1) la conversión de pregnenolona y progesterona a sus derivados 17 α -hidroxi por la actividad de la 17 α -hidroxilasa y 2) la posterior formación de dehidroepiandrosterona (DHEA) y androstenediona, respectivamente, por actividad de la C17, 20-liasa. La DHEA y androstenediona son andrógenos y precursores de la testosterona. La inhibición de la CYP17 por Abiraterona también puede resultar en una mayor producción de mineralocorticoides por las glándulas suprarrenales (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

El Carcinoma de Próstata sensible a andrógenos responde al tratamiento que disminuye los niveles de andrógenos. Las terapias de privación de andrógenos (TDA), tales como el tratamiento con agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) o la orquiectomía, disminuyen la producción de andrógenos en los testículos, pero no afectan la producción de andrógenos por las glándulas suprarrenales o en el tumor.

El tratamiento con Abiraterona disminuye la testosterona sérica hasta niveles indetectables cuando se administra juntamente con análogos de la LHRH u orquiectomía.

Efectos farmacodinámicos

Abiraterona 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 tratados con Abiraterona, frente al 10 % de los que recibieron placebo, registraron una reducción de al menos 50 % respecto a los valores basales del PSA.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia quedó demostrada en tres estudios clínicos Fase III multicéntricos, aleatorizados y controlados con placebo, realizados en pacientes con Cáncer de Próstata metastásico. En el estudio en pacientes con Cáncer de Próstata metastásico de alto riesgo sensible a la castración se incluyeron pacientes que habían sido diagnosticados recientemente (en los 3 meses anteriores a la aleatorización) y tenían factores pronósticos de alto riesgo. El pronóstico de alto riesgo se definió como la presencia de al menos 2 de los siguientes 3 factores de riesgo: (1) Puntuación de Gleason ≥ 8 ; (2) presencia de 3 o más lesiones en gammagrafía ósea; (3) presencia de metástasis visceral (excepto enfermedad de ganglios linfáticos) medible. En el grupo de tratamiento activo, se administró Abiraterona a dosis de 1000 mg al día en combinación con una dosis baja de prednisona de 5 mg una vez al día además de TDA (agonista de LHRH u orquiectomía), que era el estándar de tratamiento. Los pacientes del grupo control recibieron TDA y placebos de Abiraterona y de prednisona. Otro estudio incluyó a pacientes que no habían recibido Docetaxel; mientras que el tercero incluyó pacientes que habían recibido previamente Docetaxel. Los pacientes estaban recibiendo un análogo de la LHRH o se habían sometido previamente a una orquiectomía. En el grupo de tratamiento activo se administró Abiraterona a dosis de 1000 mg al día en combinación con 5 mg dos veces al día de Prednisona o Prednisolona. Los pacientes de grupo control recibieron placebo y 5 mg dos veces al día de Prednisona o Prednisolona.

Los cambios en la concentración sérica de PSA de forma independiente, no siempre predicen un beneficio clínico. Por lo tanto, en todos los estudios se recomendó que los pacientes siguieran tomando los tratamientos en estudio hasta que se cumplieron los criterios de suspensión.

En todos los estudios, el uso de espironolactona no estaba permitido ya que espironolactona se une al receptor androgénico y puede elevar los niveles de PSA.

Estudio clínico en pacientes que no habían recibido quimioterapia

Este estudio incluyó a pacientes que no habían recibido quimioterapia, que eran asintomáticos o levemente asintomáticos y en los cuales la quimioterapia no estaba aun clínicamente indicada.

Se consideró asintomático una puntuación de 0-1 en la escala de dolor BPI-SF (*Brief Pain Inventory-Short Form*) del peor dolor de las últimas 24 horas, y se consideró levemente sintomático una puntuación de 2-3.

La mediana de la edad de los pacientes incluidos era de 71 años en el grupo tratado con Abiraterona más Prednisona o Prednisolona y de 70 años en el grupo tratado con placebo más Prednisona o Prednisolona. El número de pacientes tratados con Abiraterona por grupo racial era de 520 de raza caucásica (95,4%), 15 negra (2,8%), 4 asiáticos (0,7%) y 6 de otras razas (1,1%). El estado funcional ECOG era de 0 en el 76% de los pacientes y de 1 en el 24% de los pacientes de ambos grupos. El 50% tenían solo metástasis óseas, otro 31% presentaban metástasis óseas y de tejidos blandos o ganglios linfáticos y el 19% tenía únicamente metástasis de tejidos blandos o ganglios linfáticos. Se excluyó a los pacientes con metástasis viscerales.

Los objetivos primarios de eficacia fueron la supervivencia global (SG) o la supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr). Además de los objetivos primarios, también se determinó el beneficio en base al tiempo hasta el uso de opiáceos para el dolor oncológico, el tiempo hasta el comienzo de quimioterapia citotóxica, el tiempo hasta el deterioro de la puntuación funcional ECOG en ≥ 1 y el tiempo hasta la progresión del PSA basado en los criterios del *Prostate Cancer Working Group-2* (PCWG2). Los tratamientos en estudio se suspendieron cuando se produjo progresión clínica inequívoca, o también se podían suspender a criterio del investigador en el momento de progresión radiológica confirmada.

La SLPr se evaluó mediante el uso de estudios de imagen secuenciales, definida por los criterios PCWG2 (para las lesiones óseas) y los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) modificados (para las lesiones de tejidos blandos). El análisis de la SLPr se realizó mediante revisión centralizada de la determinación de progresión radiológica.

En el momento de análisis previsto de la SLPr había 401 eventos, 150 (28 %) de los pacientes tratados con Abiraterona y 251 (46 %) de los tratados con placebo mostraban evidencia radiológica de progresión o habían fallecido. Se observó una diferencia significativa en la SLPr entre los grupos de tratamiento (ver **Tabla 1** y **Figura 1**).

Tabla 1: Supervivencia libre de progresión radiológica de los pacientes tratados con Abiraterona o placebo en combinación con Prednisona o Prednisolona más análogos de la LHRH u orquiectomía previa

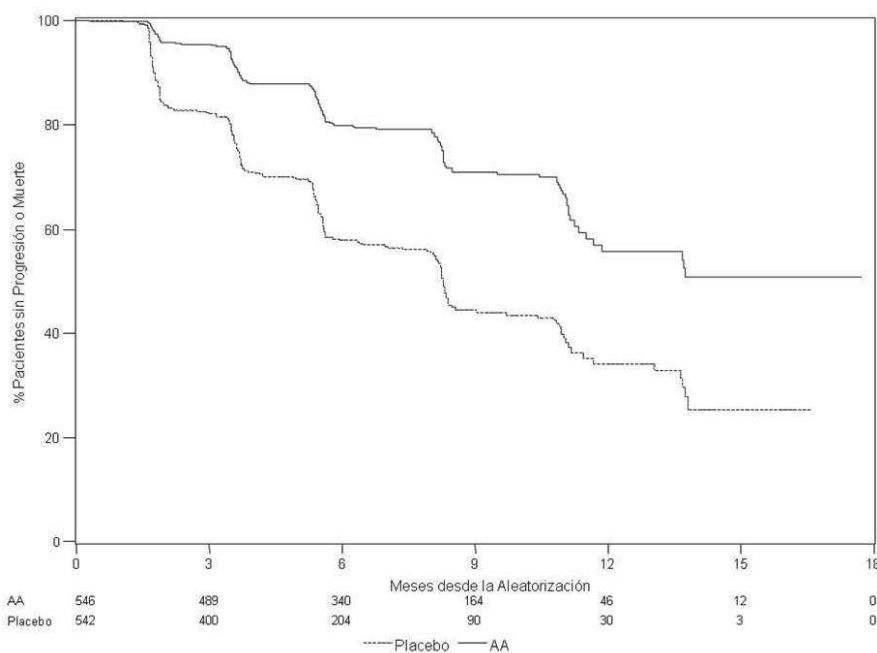
	Abiraterona (N= 546)	Placebo (N= 542)
Supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr)		
Progresión o muerte	150 (28 %)	251 (46 %)
Mediana de SLPr en meses (IC 95 %)	No alcanzada (11,66- NE)	8,3 (8,12- 8,54)
Valor p*	<0,0001	
Hazard ratio** (IC 95 %)	0,425 (0,347- 0,522)	

NE = No Estimado

* El valor p se deriva de una prueba de rangos logarítmicos estratificada de acuerdo a la puntuación ECOG basal (0 o 1)

** Un hazard ratio <1 favorece a Abiraterona

Figura 1: Curvas de Kaplan Meier de la supervivencia libre de progresión radiológica en los Pacientes tratados con Abiraterona o placebo en combinación con Prednisona o Prednisolona más análogos de la LHRH u orquiectomía previa



AA = Abiraterona

No obstante, se continuó con la recolección de datos de los sujetos hasta la fecha del segundo análisis intermedio de la SG. En la **Tabla 2** y **Figura 2** se presenta la revisión radiológica de la SLPr realizada por el investigador como un análisis de la sensibilidad del seguimiento.

Seiscientos siete (607) sujetos mostraban progresión radiológica o habían fallecido: 271 (50 %) en el grupo Abiraterona y 336 (62 %) en el grupo placebo. El tratamiento con acetato de Abiraterona disminuyó el riesgo de progresión radiológica o de muerte en un 47 % en comparación con el placebo (HR= 0,530; IC 95 %: 0,451-0,623; p< 0,0001). La mediana de la SLPr fue de 16,5 meses en el grupo de acetato de Abiraterona y de 8,3 meses en el grupo placebo.

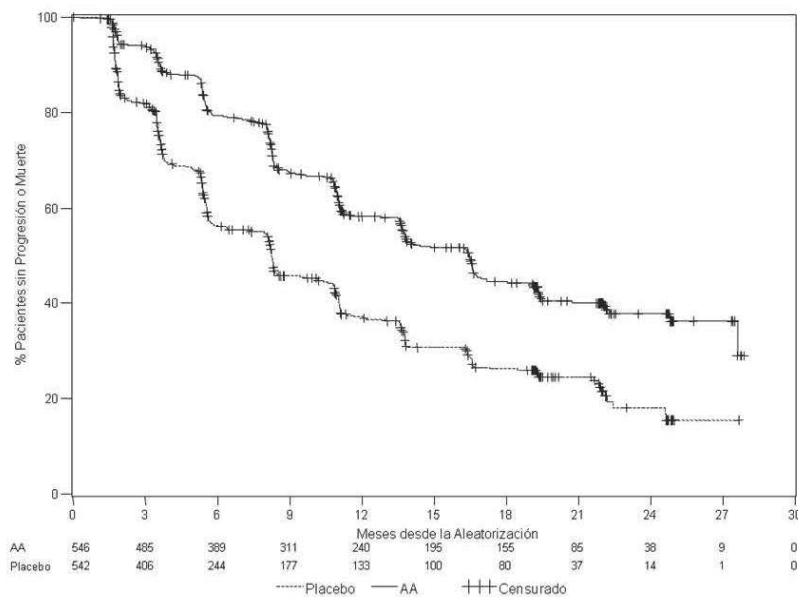
Tabla 2: Supervivencia libre de progresión radiológica de pacientes tratados con Abiraterona o placebo en combinación con Prednisona o Prednisolona más análogos de la LHRH u orquiectomía previa (En el segundo análisis intermedio de la SG-revisión del investigador)

	Abiraterona (N= 546)	Placebo (N= 542)
Supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr)		
Progresión o muerte	271 (50 %)	336 (62 %)
Mediana de SLPr en meses	16,5	8,3
(IC 95 %)	(13,80- 16,79)	(8,05- 9,43)
Valor p*	<0,0001	
Hazard ratio** (IC 95 %)	0,530 (0,451- 0,623)	

* El valor p se deriva de una prueba de rangos logarítmicos estratificada de acuerdo a la puntuación ECOG basal (0 o 1)

** Un hazard ratio <1 favorece a Abiraterona

Figura 2: Curvas de Kaplan Meier de la supervivencia libre de progresión radiológica en los pacientes tratados con Abiraterona o placebo en combinación con Prednisona o Prednisolona más análogos de la LHRH u orquiectomía previa (En el segundo análisis intermedio de la SG - revisión del investigador)



AA= Abiraterona

Se llevó a cabo el análisis intermedio (AI) planeado de la SG tras observarse 333 muertes. Se procedió a la apertura del doble ciego del estudio debido a la magnitud del beneficio clínico observado y a los pacientes del grupo placebo se les ofreció el tratamiento con Abiraterona. La SG fue más prolongada con Abiraterona que con el placebo, con una reducción del 25 % en el riesgo de muerte (HR= 0,752; IC 95 %: 0,606- 0,934). El valor p fue de 0,0097 y no cumplió el valor preespecificado para la significación estadística. Después de este AI se continuó realizando seguimiento de la supervivencia.

Se llevó a cabo el análisis final planificado de la SG tras observarse 741 muertes (mediana de seguimiento de 49 meses). El 65 % (354/546) de los pacientes tratados con Acetato de Abiraterona, en comparación con el 71 % (387/542) de los tratados con placebo, habían fallecido. Se demostró un beneficio estadísticamente significativo en la SG a favor del grupo tratado con Acetato de Abiraterona con una reducción del riesgo de muerte del 19,4 % (HR= 0,806; IC 95 %: 0,697- 0,931, p= 0,0033) y una mejora en la mediana de la SG de 4,4 meses (Acetato de Abiraterona 34,7 meses, placebo 30,3 meses). Esta mejora se demostró a pesar de que el 44 % de los pacientes en el grupo placebo recibieron Acetato de Abiraterona como terapia posterior. (ver Tabla 3 y Figura 3)

Tabla 3: Supervivencia global de los pacientes tratados con Abiraterona o placebo en combinación con Prednisona o Prednisolona más análogos de la LHRH u orquiectomía previa.

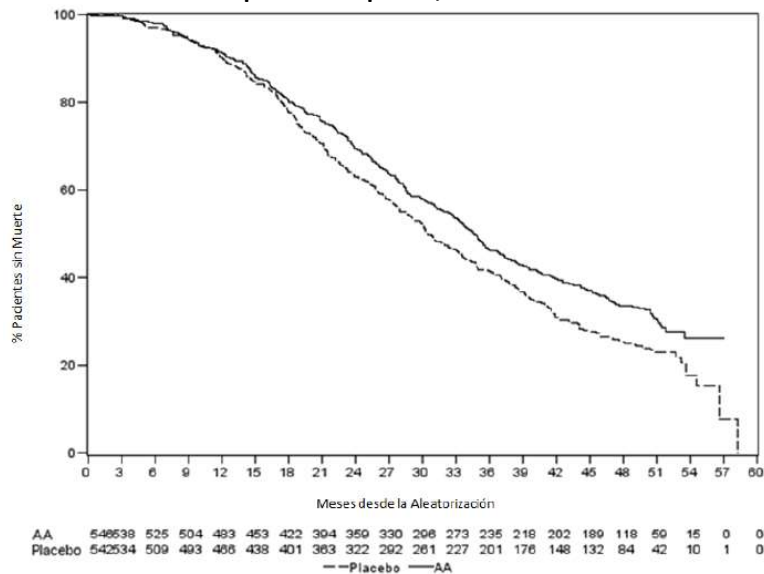
	Abiraterona (N= 546)	Placebo (N= 542)
Análisis intermedio de la supervivencia		
Muerte (%)	147 (27 %)	186 (34 %)
Mediana de la supervivencia (meses)	No alcanzada	27,2
(IC 95 %)	(NE; NE)	(25,95; NE)
Valor p*	0,0097	
Hazard ratio** (IC 95 %)	0,752 (0,606- 0,934)	
Análisis final de la supervivencia		
Muerte (%)	354 (65 %)	387 (71 %)
Mediana de la supervivencia global en meses (IC 95 %)	34,7 (32,7- 36,8)	30,3 (28,7- 33,3)
Valor p*	0,0033	
Hazard ratio** (IC 95 %)	0,806 (0,697- 0,931)	

NE=No Estimado

* El valor p se deriva de una prueba de rangos logarítmicos estratificada de acuerdo a la puntuación ECOG basal (0 o 1)

** Un hazard ratio <1 favorece a Abiraterona

Figura 3: Curvas de supervivencia de Kaplan Meier de los pacientes tratados con Abiraterona o placebo en combinación con prednisona o prednisolona más análogos de la LHRH u orquiectomía previa, análisis final.



AA= Abiraterona

Además de las mejoras observadas en SG y SLPr, se demostró un beneficio con el tratamiento con Abiraterona frente a placebo en todos los objetivos secundarios, como se muestra a continuación:

Tiempo hasta la progresión del PSA basado en los criterios PCWG2: La mediana del tiempo hasta la progresión del PSA fue de 11,1 meses en los pacientes tratados con Abiraterona y de 5,6 meses en los tratados con placebo (HR= 0,488, IC 95 %: 0,420- 0,568, p <0,0001). El tiempo hasta la progresión del PSA fue de aproximadamente el doble con el tratamiento con Abiraterona (HR= 0,488). La proporción de sujetos con una respuesta confirmada del PSA fue mayor en el grupo de Abiraterona que en el grupo placebo (62 % frente al 24 %; p<0,0001). En los sujetos con enfermedad en tejidos blandos medible, se observaron cifras significativamente mayores de respuestas tumorales completas y parciales con el tratamiento con Abiraterona.

Tiempo hasta el uso de opiáceos para el dolor oncológico: La mediana del tiempo hasta el uso de opiáceos para el dolor asociado al Cáncer de Próstata en el momento del análisis final fue de 33,4 meses en los pacientes tratados con Acetato de Abiraterona y fue de 23,4 meses en los que recibieron placebo (HR= 0,721; IC 95 %: 0,614- 0,846, p <0,0001).

Tiempo hasta el comienzo de quimioterapia citotóxica: La mediana del tiempo hasta el comienzo de quimioterapia citotóxica fue de 25,2 meses en los pacientes tratados con Abiraterona y de 16,8 meses en los tratados con placebo (HR= 0,580; IC 95 %: 0,487- 0,691, p <0,0001).

Tiempo hasta el deterioro de la valoración funcional del ECOG en ≥ 1 punto: La mediana del tiempo hasta el deterioro de la valoración funcional del ECOG en ≥ 1 punto fue de 12,3 meses en los pacientes tratados con Abiraterona y de 10,9 meses en los que recibieron placebo (HR= 0,821; IC 95 %: 0,714- 0,943, p= 0,0053).

Los siguientes criterios de valoración demostraron una superioridad estadísticamente significativa a favor del tratamiento con Abiraterona:

Respuesta Objetiva: La respuesta objetiva se definió como la proporción de sujetos con enfermedad medible que logran una respuesta completa o parcial según los criterios RECIST (el tamaño basal de los ganglios linfáticos debía ser ≥ 2 cm para que se considerase una lesión diana). La proporción de sujetos con enfermedad medible basal que lograron una respuesta objetiva fue del 36 % en el grupo de Abiraterona y del 16 % en el grupo placebo (p <0,0001).

Dolor: El tratamiento con Abiraterona redujo significativamente el riesgo de progresión de la intensidad media del dolor en un 18 % en comparación con el placebo (p= 0,0490). La mediana del tiempo hasta la progresión fue de 26,7 meses en el grupo de Abiraterona y de 18,4 meses en el grupo placebo.

Tiempo hasta el empeoramiento de la escala FACT-P (Puntuación Total): El tratamiento con Abiraterona disminuyó el riesgo de empeoramiento de la FACT-P en un 22 % en comparación con el placebo (p= 0,0028). La mediana del tiempo hasta el empeoramiento de la FACT-P fue de 12,7 meses en el grupo de Abiraterona y de 8,3 meses en el grupo placebo.

Estudio clínico en pacientes que habían recibido quimioterapia previa

En el estudio participaron pacientes que habían recibido docetaxel previamente. No fue necesario que los pacientes mostraran progresión de la enfermedad durante el tratamiento con docetaxel, ya que la toxicidad debida a esta quimioterapia podría haber conducido a la suspensión del tratamiento. Se mantuvo a los pacientes con los tratamientos en estudio hasta la progresión del PSA (aumento confirmado del 25 % con respecto al valor basal/mínimo del paciente) juntamente con progresión radiológica y progresión sintomática o clínica según definición del protocolo. En este estudio 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 SG.

La mediana de edad de los pacientes seleccionados fue de 69 años (intervalo: 39-95). El número de pacientes tratados con Abiraterona por distribución de raza fue 737 caucásicos (93,2 %), 28 negra (3,5 %), 11 asiáticos (1,4 %) y 14 de otras razas (1,8 %). El 11 % de los pacientes seleccionados obtuvieron una valoración del estado funcional del ECOG de 2; el 70 % presentaron signos radiológicos de progresión de la enfermedad con o sin progresión del PSA; el 70 % habían recibido una quimioterapia citotóxica previa y 30 % habían recibido dos. El 11 % de los pacientes tratados con Abiraterona presentaban metástasis hepáticas.

En un análisis previo realizado después de observar 552 fallecimientos, el 42 % (333/797) de los pacientes tratados con Abiraterona, en comparación con el 55 % (219/398) de los tratados con placebo, habían fallecido. En los pacientes tratados con Abiraterona se observó una mejora estadísticamente significativa de la mediana de la supervivencia global (ver **Tabla 4**).

Tabla 4: Supervivencia global de los pacientes tratados con Abiraterona o placebo en combinación con Prednisona o Prednisolona más análogos de la LHRH u orquiectomía previa.

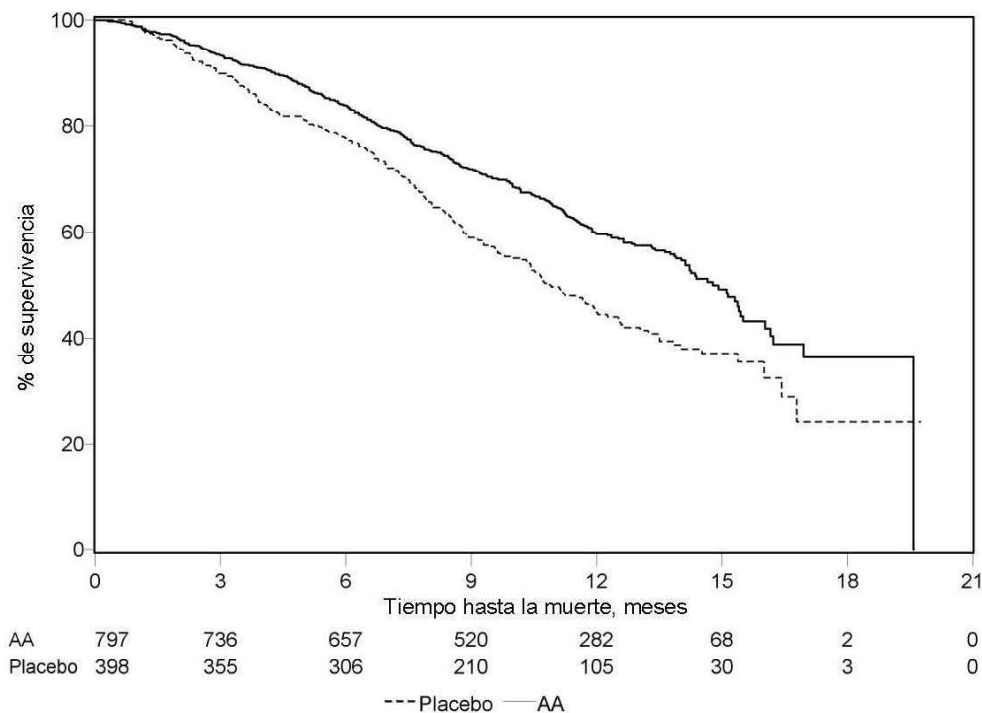
	Abiraterona (N= 797)	Placebo (N= 398)
Análisis Principal de la Supervivencia		
Muerte (%)	333 (42 %)	219 (55 %)
Mediana de la supervivencia (meses) (IC 95 %)	14,8 (14,1- 15,4)	10,9 (10,2- 12,0)
Valor p ^a	<0,0001	
Hazard ratio (IC 95 %) ^b	0,646 (0,543- 0,768)	
Análisis Actualizado de la supervivencia		
Muerte (%)	501 (63 %)	274 (69 %)
Mediana de la supervivencia (meses) (IC 95 %)	15,8 (14,8- 17,0)	11,2 (10,4- 13,1)
Hazard ratio (IC 95 %) ^b	0,740 (0,638- 0,859)	

^aEl 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).

^bEl 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 que recibieron placebo (ver **Figura 4**).

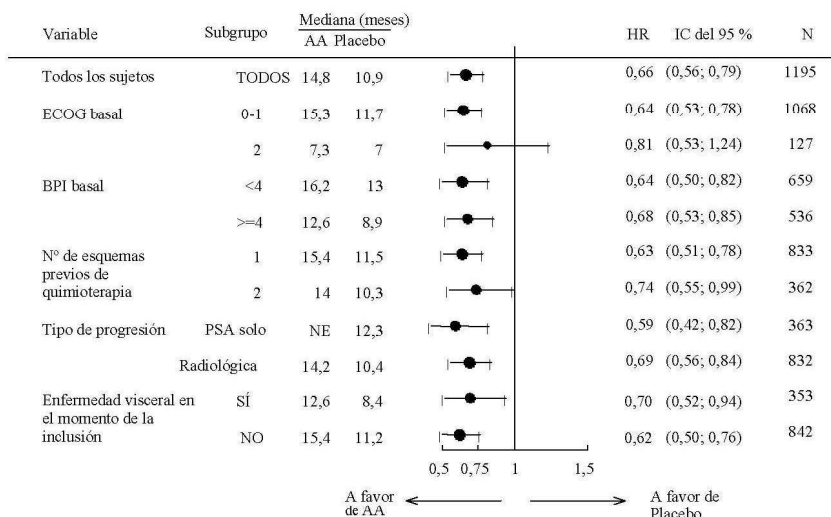
Figura 4: Curvas de supervivencia de Kaplan Meier de los pacientes tratados con Abiraterona o placebo en combinación con Prednisona o Prednisolona más análogos de la LHRH u orquiectomía previa.



AA: Abiraterona

Los análisis de supervivencia por subgrupos revelaron un efecto beneficioso constante en la supervivencia con el tratamiento con Abiraterona (ver **Figura 5**).

Figura 5: Supervivencia global por subgrupos: hazard ratio e intervalo de confianza del 95 %



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 SG, 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 tratados con placebo (HR= 0,580; IC 95 %: 0,462- 0,728, $p < 0,0001$).

La mediana de la SLPr fue de 5,6 meses en los pacientes tratados con Abiraterona y de 3,6 meses en los que recibieron placebo (HR= 0,673; IC 95 %: 0,585- 0,776, $p < 0,0001$).

Estudio clínico en pacientes con Cáncer de Próstata metastásico de alto riesgo sensible a la castración

En este estudio ($n = 1199$), la mediana de edad de los pacientes incluidos era de 67 años. El número de pacientes tratados con Abiraterona por grupo racial era de 832 caucásicos (69,4 %), 246 asiáticos (20,5 %), 25 negros o afroamericanos (2,1 %), otro 80 (6,7 %), no conocido/no notificado 13 (1,1 %), e indios americanos o nativos de Alaska 3 (0,3 %). El estado funcional ECOG era de 0 o 1 en el 97 % de los pacientes. Se excluyó a los pacientes con metástasis cerebral conocida, hipertensión no controlada, cardiopatía significativa o insuficiencia cardiaca de Clase II-IV de la *New York Heart Association* (NYHA). Los pacientes que fueron tratados con tratamiento farmacológico previo, radioterapia, o cirugía para el Cáncer de Próstata metastásico fueron excluidos con la excepción de tratamiento con TDA de hasta 3 meses o 1 ciclo de radioterapia paliativa o tratamiento quirúrgico para tratar síntomas derivados de la enfermedad metastásica. Los objetivos primarios de eficacia fueron la SG y la SLPr. La mediana de la puntuación basal del dolor, determinada con la escala BPI-SF era de 2,0 en ambos grupos, de tratamiento y placebo. Además de los objetivos primarios de eficacia, también se evaluó el beneficio utilizando el tiempo hasta la aparición de eventos esqueléticos óseos (EEO), el tiempo hasta el siguiente tratamiento del Cáncer de Próstata, el tiempo hasta el comienzo de quimioterapia citotóxica, el tiempo hasta la progresión del dolor, y el tiempo hasta la progresión del PSA. El tratamiento se mantuvo hasta progresión de la enfermedad, retiro del consentimiento, aparición de toxicidad inaceptable o muerte.

La SLPr se definió como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la aparición de progresión radiológica o hasta la muerte por cualquier causa. La progresión radiológica incluía la progresión demostrada por gammagrafía ósea (según los criterios PCWG2 modificados) o la progresión de las lesiones de tejidos blandos por TC o RM (conforme a los criterios RECIST 1.1).

Se observó una diferencia significativa en la SLPr entre los grupos (ver **Tabla 5 y Figura 6**).

Tabla 5. Supervivencia libre de progresión radiológica – Análisis estratificado;
Población por intención de tratar

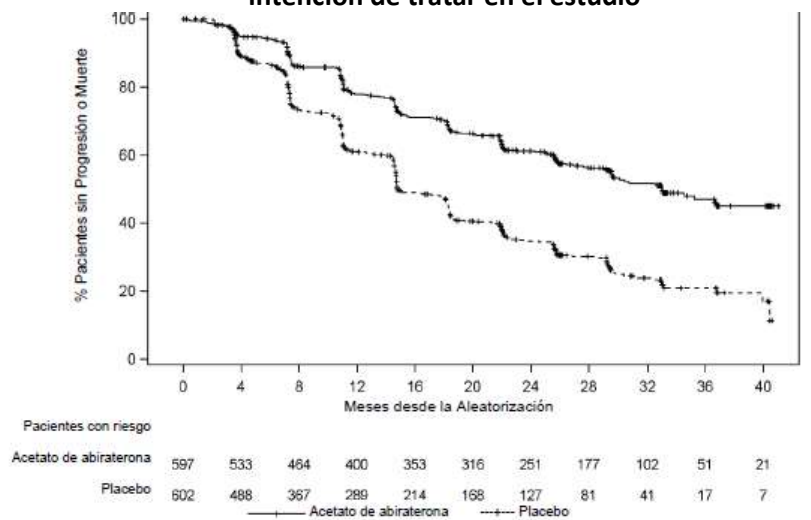
	AA-P	Placebo
Sujetos aleatorizados	597	602
Acontecimiento	239 (40,0 %)	354 (58,8 %)
Censurados	358 (60,0 %)	248 (41,2 %)
Tiempo hasta el acontecimiento (meses)		
Mediana (IC 95 %)	33,02 (29,57- NE)	14,78 (14,69- 18,27)
Intervalo	(0,0+- 41,0+)	(0,0+- 40,6+)
Valor p ^a	<0,0001	
Hazard ratio (IC 95 %) ^b	0,466 (0,394- 0,550)	

Nota: + = observación censurada, NE= no estimado. La progresión radiológica y la muerte se tienen en cuenta en la definición del acontecimiento de SLPr. AA-P= sujetos que recibieron Acetato de Abiraterona y prednisona.

^a El valor p se obtiene de una prueba de rangos logarítmicos estratificada de acuerdo con la puntuación del estado funcional basal ECOG (0/1 o 2) y de la afectación visceral (ausencia o presencia).

^b El hazard ratio se obtiene de un modelo proporcional estratificado de riesgos. Un hazard ratio <1 favorece a AA-P.

Figura 6. Curva de Kaplan-Meier de Supervivencia libre de progresión radiológica; Población por intención de tratar en el estudio



Se observó una mejoría estadísticamente significativa en la SG a favor de AA-P más TDA con una reducción del 34 % del riesgo de muerte en comparación con placebo más TDA (HR= 0,66; IC 95 %: 0,56- 0,78; p <0,0001), (ver **Tabla 6 y Figura 7**).

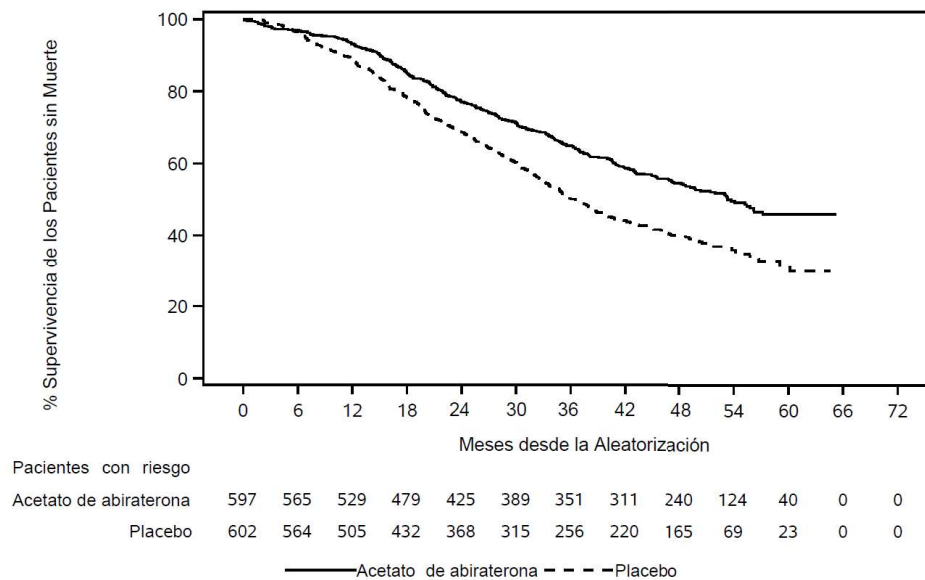
Tabla 6. Supervivencia global de pacientes tratados con Abiraterona o Placebo en el estudio
(Análisis por intención de tratar)

Supervivencia global	Abiraterona con Prednisona (N= 597)	Placebo (N= 602)
Muertes (%)	275 (46 %)	343 (57 %)
Supervivencia global (meses) (IC 95 %)	53,3 (48,2- NE)	36,5 (33,5- 40,0)
Hazard ratio (IC 95 %) ¹	0,66 (0,56- 0,78)	

NE= No Estimado

¹ El Hazard ratio se obtiene de un modelo proporcional estratificado de riesgos. Un hazard ratio <1 favorece a Abiraterona con prednisona.

Figura 7. Curva de Kaplan-Meier de Supervivencia global; Población por intención de tratar en el estudio



Los análisis de subgrupos favorecen de forma consistente el tratamiento con Abiraterona. El efecto del tratamiento con AA-P sobre la SLPr y la SG entre los subgrupos predefinidos fue favorable y consistente con la población global del estudio, excepto en el subgrupo con una puntuación ECOG de 2, en el que no se observó tendencia hacia un beneficio, si bien el reducido tamaño de la muestra (n= 40) limita la obtención de conclusiones significativas.

Además de las mejoras observadas en SG y SLPr, se demostró un beneficio con el tratamiento con Abiraterona frente a placebo en todos los objetivos secundarios definidos prospectivamente.

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 experimentado en 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 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 experimentado 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.

Eventos relacionados con el esqueleto

Un menor porcentaje de pacientes del grupo de Abiraterona presentaron eventos relacionados con el esqueleto en comparación con el grupo placebo a los 6 meses (18 % frente al 28 %), 12 meses (30 % frente al 40 %) y 18 meses (35 % frente al 40 %). El tiempo transcurrido hasta el primer evento relacionado con el esqueleto en el percentil 25 fue el doble en el grupo de Abiraterona que en el grupo control, con 9,9 meses

frente a 4,9 meses. Un evento relacionado con el esqueleto se definió como una fractura patológica, compresión medular, radioterapia paliativa ósea o cirugía ósea.

FARMACOCINETICA

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 (ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**).

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 ($C_{m\acute{a}x}$) 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 una hora antes o dos horas después de cualquier alimento. Los comprimidos se deben tragar enteros con agua (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas de ^{14}C -abiraterona en el plasma humano es del 99,8 %. El volumen aparente de distribución es de aproximadamente 5630 l, lo que indica que Abiraterona se distribuye ampliamente a los tejidos periféricos.

Biotransformación

Tras la administración oral de acetato de ^{14}C -abiraterona, 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, los dos metabolitos principales son el sulfato de Abiraterona y el N-óxido de sulfato de Abiraterona que representan cada uno de ellos aproximadamente el 43 % de la radiactividad total.

Eliminación

La semivida media de Abiraterona en el plasma es de aproximadamente 15 horas, según los datos obtenidos en sujetos sanos. Tras la administración oral de 1000 mg de acetato de ^{14}C -abiraterona, aproximadamente el 88 % de la dosis radiactiva se recupera en las heces y el 5 % 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).

Farmacocinética poblacional

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 sanos control. La exposición sistémica a Abiraterona después de una dosis oral única de 1000 mg aumentó en aproximadamente un 11 % y un 260 % en pacientes con insuficiencia hepática preexistente leve y moderada, respectivamente. La semivida media de 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 estudio, se evaluó la farmacocinética de Abiraterona en pacientes (n= 8) con insuficiencia hepática preexistente grave (Clase C de Child-Pugh) y en 8 sujetos control sanos con función hepática normal. El AUC a la Abiraterona aumentó en aproximadamente un 600 % y la fracción libre del medicamento aumentó en un 80 % en los pacientes con insuficiencia hepática grave en comparación con los sujetos 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 en pacientes con insuficiencia hepática moderada en los cuales el beneficio debe superar claramente el posible riesgo (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN** y **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). Abiraterona no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN, CONTRAINDICACIONES** y **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

En los pacientes que desarrollan hepatotoxicidad durante el tratamiento, es posible que haya que interrumpir el mismo y ajustar la dosis (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN** y **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

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 Abiraterona después de una dosis oral única de 1000 mg no aumentó en sujetos con enfermedad renal crónica en diálisis. La administración en pacientes con insuficiencia renal, incluso grave, no necesita una reducción de la dosis (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). Sin embargo, no hay experiencia clínica en pacientes con Cáncer de Próstata e insuficiencia renal grave. Se recomienda precaución en estos pacientes.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Cáncer de Próstata metastásico resistente a la castración

La dosis recomendada de **BITERA®** es 1000 mg (cuatro comprimidos de 250 mg) en una sola dosis diaria que no se debe tomar con alimentos (ver la información que aparece en el apartado **Modo de administración**). La toma de los comprimidos con alimentos aumenta la exposición sistémica a Abiraterona (ver **PRECAUCIONES- Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción y FARMACOCINÉTICA**).

BITERA® 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.

Cáncer de Próstata metastásico de alto riesgo sensible a la castración

La dosis recomendada de **BITERA®** es 1000 mg (cuatro comprimidos de 250 mg) en una sola dosis diaria en combinación con 5 mg de Prednisona o Prednisolona a dosis bajas.

Instrucciones importantes de administración

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

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 monitorear la tensión 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 2 semanas durante los primeros tres meses de tratamiento y posteriormente una vez al mes (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

En los pacientes con hipopotasemia preexistente o en aquellos que desarrollan hipopotasemia durante el tratamiento con **BITERA®**, se debe considerar mantener el nivel de potasio $\geq 4,0$ 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 **BITERA®** 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 **BITERA®**, 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 con **BITERA®** (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 [x LSN]), se debe suspender el tratamiento inmediatamente (ver **ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**). Una vez que las pruebas de la función hepática vuelvan a los valores basales, 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 x LSN) en cualquier momento durante el tratamiento, se debe suspender el mismo y no se debe reanudar.

Poblaciones especiales

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 1000 mg de Acetato de Abiraterona (ver **FARMACOCINÉTICA**). 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 **BITERA®** en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en los cuales el beneficio debe superar claramente el posible riesgo (ver **FARMACOCINÉTICA**). **BITERA®** no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver **CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES y FARMACOCINÉTICA**).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver **FARMACOCINÉTICA**). 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.

Población pediátrica

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

Modo de administración

BITERA® se administra por vía oral.

BITERA® se debe tomar por lo menos una hora antes o dos horas después de cualquier alimento. 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 (ver **Fertilidad, embarazo y lactancia**).
- Insuficiencia hepática grave, Clase C de Child-Pugh (ver **POSOLOGÍA y MODO DE ADMINISTRACIÓN, ADVERTENCIAS y FARMACOCINÉTICA**).
- Abiraterona con Prednisona o Prednisolona está contraindicada en combinación con Ra-223.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Hipertensión, hipopotasemia, retención de líquidos e insuficiencia cardíaca por exceso de mineralocorticoides

Abiraterona puede causar hipertensión, hipopotasemia y retención de líquidos (ver **REACCIONES ADVERSAS**) como consecuencia del aumento de las concentraciones de mineralocorticoides resultantes de la inhibición del CYP17 (ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**). La administración simultánea de un corticosteroide suprime el efecto de la hormona adrenocorticotrópica (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 tensión 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 e insuficiencia renal grave.

Abiraterona se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular. Los estudios Fase III realizados con Abiraterona excluyeron 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, insuficiencia cardíaca de clase III o IV de la NYHA (en el estudio clínico con pacientes que habían recibido quimioterapia previa) o insuficiencia cardíaca de clase II a IV (en el estudio clínico con pacientes que no habían recibido quimioterapia y en el estudio clínico en pacientes con Cáncer de Próstata metastásico de alto riesgo sensible a la castración) o fracción de eyección cardíaca <50 %. En los estudios clínicos con pacientes que no habían recibido quimioterapia y en el de pacientes con Cáncer de Próstata metastásico de alto riesgo sensible a la castración, se excluyó a los pacientes que tenían 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 III o IV de la NYHA (en el estudio con pacientes que habían recibido quimioterapia previa) o insuficiencia cardíaca de clase II a IV de la NYHA (en el estudio con pacientes que no habían recibido quimioterapia y en el de pacientes con Cáncer de Próstata metastásico de alto riesgo sensible a la castración) (ver **REACCIONES ADVERSAS** y **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**).

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, se debe tratar la insuficiencia cardíaca y optimizar la función cardíaca. Se debe corregir y controlar la hipertensión, la hipopotasemia y la retención de líquidos. 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 3 meses, posteriormente una vez al mes y se deben corregir las anomalías. Se ha observado prolongación del intervalo QT en pacientes que presentan hipopotasemia asociada al tratamiento con Abiraterona. Se debe evaluar la función cardíaca como está clínicamente indicado, establecer su manejo adecuado y considerar suspender el tratamiento con Abiraterona si hay un descenso clínicamente significativo en la función cardíaca (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Hepatotoxicidad e Insuficiencia hepática

En estudios clínicos controlados se observaron importantes elevaciones de las enzimas hepáticas que obligaron a suspender el tratamiento o a modificar la dosis (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Se deben 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 la AST aumentan más de 5 x LSN, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento y monitorear 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 (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Si los pacientes desarrollan hepatotoxicidad grave (ALT o AST 20 x 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 estudios clínicos; en consecuencia, no existen datos que respalden el uso de Abiraterona en esta población.

No hay datos sobre la seguridad ni eficacia clínica de dosis múltiples de Acetato de Abiraterona 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 en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en los cuales el beneficio debe superar claramente el posible riesgo (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN** y **FARMACOCINÉTICA**). Abiraterona no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia

hepática grave (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN, CONTRAINDICACIONES y FARMACOCINÉTICA**).

Durante la comercialización se han notificado casos raros de insuficiencia hepática aguda y hepatitis fulminante, algunos con desenlace mortal (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

Retiro 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 después de retirar los corticosteroides, se debe controlar en los pacientes la aparición de síntomas por exceso de mineralocorticoides (ver más arriba).

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 la densidad ósea puede estar reducida. El uso de Abiraterona 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.

Hipoglucemia

Se han notificado casos de hipoglucemia cuando se administró Abiraterona más Prednisona/Prednisolona en pacientes con diabetes preexistente tratados con pioglitazona o repaglinida (ver **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**); por lo tanto, se debe monitorear la glucemia en pacientes diabéticos.

Uso con quimioterapia

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del uso concomitante de Abiraterona con quimioterapia citotóxica (ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**)

Intolerancia a los excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o mala 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.

Posibles riesgos

En hombres con Cáncer de Próstata metastásico puede aparecer anemia y disfunción sexual incluyendo a aquellos en tratamiento con Abiraterona.

Efectos sobre el músculo esquelético

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

Combinación de Abiraterona y Prednisona/Prednisolona con Ra-223

El tratamiento con Abiraterona y Prednisona/Prednisolona en combinación con Ra-223 está contraindicado (ver **CONTRAINDICACIONES**) 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 según las observaciones de los estudios 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 en combinación con Prednisona/Prednisolona.

Efecto de los alimentos sobre Acetato de Abiraterona

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 (ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN Y FARMACOCINÉTICA**).

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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 inductor potente del CYP3A4, 600 mg una vez al día durante 6 días seguido de una única dosis de acetato de Abiraterona de 1000 mg, el AUC_∞ plasmática media de Abiraterona se redujo un 55 %.

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

En un estudio clínico independiente de interacción farmacocinética en sujetos sanos, la coadministración con ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A4, no tuvo un efecto clínico significativo en la farmacocinética de Abiraterona.

Posibilidad de que 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 del Acetato de Abiraterona (administrado juntamente con Prednisona) en una sola dosis de dextrometorfano, un sustrato del CYP2D6, la AUC de dextrometorfano aumentó en aproximadamente 2,9 veces. El AUC₂₄ del dextrorfano, el metabolito activo de dextrometorfano aumentó aproximadamente un 33 %.

Se recomienda precaución cuando se administre juntamente 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, flecainida, codeína, oxicodona 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 juntamente con una dosis única de 1000 mg de Acetato de Abiraterona. Se debe monitorear a los pacientes para detectar signos de toxicidad relacionados con un sustrato del CYP2C8 con un índice terapéutico estrecho, cuando se utilicen concomitantemente. Se incluyen a la pioglitazona y repaglinida entre los medicamentos metabolizados por el CYP2C8.

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 medicamentos eliminados por el OATP1B1. No hay datos clínicos disponibles para confirmar la interacción basada en el transportador.

Uso con medicamentos que prolongan el intervalo QT

Debido a que el TAD puede prolongar el intervalo QT, se recomienda precaución cuando se administre Abiraterona 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 PSA. No está recomendado el uso con Acetato de Abiraterona (ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**).

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Mujeres en edad fértil

No hay datos relativos al uso de Acetato de Abiraterona en mujeres embarazadas, por lo que no se debe utilizar este medicamento en mujeres en edad fértil.

Anticoncepción en hombres y mujeres

Se desconoce si Acetato de 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 juntamente con otro método anticonceptivo eficaz. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver **Datos preclínicos sobre seguridad**).

Embarazo

Acetato de Abiraterona no se debe utilizar en mujeres. Acetato de Abiraterona está contraindicado en mujeres embarazadas o que puedan estarlo (ver **CONTRAINDICACIONES** y **Datos preclínicos sobre seguridad**).

Lactancia

Acetato de Abiraterona no está indicado en mujeres.

Fertilidad

Acetato de Abiraterona afectó la fertilidad de ratas macho y hembra, pero estos efectos fueron totalmente reversibles (ver **Datos preclínicos sobre seguridad**).

Datos preclínicos sobre seguridad

En todos los estudios de toxicidad en animales, las concentraciones de testosterona circulante se redujeron en forma significativa. 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 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 cambios hormonales relacionados con el tratamiento fueron reversibles o remitieron tras un período de recuperación de 4 semanas.

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

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

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

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, genotoxicidad y potencial carcinogénico. Acetato de Abiraterona no fue carcinógeno en un estudio de 6 meses en ratón transgénico (Tg.rasH2). En un estudio de carcinogénesis de 24 meses en rata, Acetato de Abiraterona aumentó la incidencia de neoplasias de célula intersticial de testículos. Este hallazgo se considera relacionado con la acción farmacológica de Abiraterona y específico de rata. Acetato de Abiraterona no fue carcinogénico en ratas hembra.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas

La influencia de Acetato de Abiraterona sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas es nula o insignificante.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

En un análisis de las reacciones adversas de los estudios Fase III de Abiraterona, las que se observaron en ≥ 10 % de los pacientes fueron edema periférico, hipopotasemia, hipertensión, infección urinaria y elevación de la ALT y/o elevación de la AST.

Otras reacciones adversas importantes incluyen, trastornos cardíacos, hepatotoxicidad, fracturas y alveolitis alérgica.

Abiraterona puede causar hipertensión, hipopotasemia y retención de líquidos como consecuencia farmacodinámica de su mecanismo de acción. En los estudios clínicos 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 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 Acetato de Abiraterona frente a los 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%, 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 (ver **ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**).

Resumen tabulado de reacciones adversas

En los estudios de pacientes con Cáncer de Próstata avanzado metastásico que estaban tomando un análogo LHRH, o que se habían sometido a una orquiectomía, se administró Abiraterona a una dosis de 1000 mg diarios en combinación con Prednisona o Prednisolona a dosis bajas (5 o 10 mg al día, dependiendo de la indicación).

Las reacciones adversas observadas en estudios 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 ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$) y desconocida (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 poscomercialización

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa y frecuencia
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes: Infección urinaria Frecuente: Sepsis
Trastornos del sistema inmune	Desconocida: reacciones anafilácticas
Trastornos endócrinos	Poco frecuentes: Insuficiencia adrenal
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes: Hipopotasemia Frecuentes: Hipertrigliceridemia
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 ^a
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente: Diarrea Frecuentes: Dispepsia
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes: Elevación de alanina aminotransferasa y/o elevación de 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 todas las fracturas excepto la fractura patológica.

^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.

En pacientes tratados con Acetato de Abiraterona se observaron las siguientes reacciones adversas grado 3 de CTCAE (versión 4.0): 5% hipopotasemia; 2% de infecciones urinarias, 4% elevación de ALT y/o 4% elevación de AST, 6% hipertensión, 2% fracturas; edema periférico, insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular, un 1% en cada caso. En <1% de los pacientes se observó hipertrigliceridemia grado 3 de CTCAE (versión 4.0) y angina de pecho. En <1% de los pacientes se observó infección urinaria, elevación de ALT y/o elevación de AST, hipopotasemia, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular y fracturas grado 4 de CTCAE (versión 4.0).

Se observó una mayor incidencia de hipertensión e hipopotasemia en la población hormonosensible (estudio clínico en pacientes con Cáncer de Próstata metastásico de alto riesgo sensible a la castración). Se notificó hipertensión en 36,7 % de los pacientes en la población hormonosensible (estudio clínico en pacientes con Cáncer de Próstata metastásico de alto riesgo sensible a la castración) en comparación con 11,8 % y 20,2 % en los estudios en pacientes que habían recibido quimioterapia previa y en los que no habían recibido quimioterapia, respectivamente. Se observó hipopotasemia en 20,4 % de los pacientes en la población hormonosensible (estudio clínico en pacientes con Cáncer de Próstata metastásico de alto riesgo sensible a la castración) en comparación con 19,2 % y 14,9 % en el estudio en pacientes que habían recibido quimioterapia previa y en el que no habían recibido quimioterapia, respectivamente.

La incidencia y la gravedad de las reacciones adversas fue mayor en el subgrupo de pacientes con un estado funcional basal ECOG de 2 y también en los de edad avanzada (≥75 años).

Descripción de algunas reacciones adversas

Reacciones cardiovasculares

En los tres estudios 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 (estudio clínico con pacientes que habían recibido quimioterapia previa) o insuficiencia cardíaca de clase II a IV (estudio clínico con pacientes que no habían recibido quimioterapia y estudio clínico en pacientes con Cáncer de Próstata metastásico de alto riesgo sensible a la castración) o FEVI <50%. Todos los pacientes incluidos en el estudio (tanto los que recibieron principio activo como placebo) recibieron simultáneamente TAD, 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 fase III de los pacientes tratados con Acetato de Abiraterona 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 Acetato de Abiraterona. En los estudios clínicos Fase III se notificó hepatotoxicidad grados 3 y 4 (por ejemplo, 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 Acetato de Abiraterona, generalmente en los 3 meses siguientes al inicio del tratamiento. En el estudio clínico en pacientes con Cáncer de Próstata metastásico de alto riesgo sensible a la castración, se observó hepatotoxicidad grado 3 o 4 en el 8,4 % de los pacientes tratados con Abiraterona.

Diez pacientes tratados con Abiraterona suspendieron el tratamiento por hepatotoxicidad; dos presentaron hepatotoxicidad grado 2, 6 tuvieron hepatotoxicidad grado 3 y 2 hepatotoxicidad grado 4. Ningún paciente falleció por hepatotoxicidad en el estudio clínico en pacientes con Cáncer de Próstata metastásico de alto riesgo sensible a la castración. En los estudios clínicos Fase III, los pacientes que poseían valores basales ya elevados de ALT o AST tuvieron más probabilidades de presentar elevación 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 Acetato de Abiraterona. En dos casos se produjeron importantes incrementos en las pruebas de función hepática (ver **ADVERTENCIAS** y **PRECAUCIONES**). Estos 2 pacientes con función hepática basal normal presentaron elevación de la ALT o la AST de 15 a 40 x LSN y de la bilirrubina de 2 a 6 x LSN. Tras la suspensión de Abiraterona, se normalizaron los resultados de las pruebas de la función hepática de ambos pacientes y en uno se pudo reanudar el tratamiento sin que reapareciera la elevación de los valores citados. En el estudio con pacientes que no habían recibido quimioterapia, se observó elevación de la ALT o la AST grado 3 o 4 en 35 pacientes (6,5 %) tratados con Acetato de Abiraterona. La elevación de las aminotransferasas se resolvió 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 Acetato de Abiraterona). Se notificaron suspensiones del tratamiento debido a aumento de la ALT y la AST o función hepática anormal en el 1,1% de los pacientes tratados con Abiraterona y en el 0,6% de los tratados con placebo. No se notificaron muertes por episodios de hepatotoxicidad.

En los estudios 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 el estudio clínico en pacientes con Cáncer de Próstata metastásico de alto riesgo sensible a la castración, 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 el estudio con pacientes que había recibido quimioterapia previa, se excluyó a los pacientes con valores basales de ALT y AST $\geq 2,5$ x LSN en ausencia de metástasis hepáticas y >5 x LSN en presencia de metástasis hepáticas. En el estudio con pacientes que no habían recibido quimioterapia, no pudieron participar los que presentaban metástasis hepáticas y se excluyó a los que tenían valores basales de ALT y AST $\geq 2,5$ x LSN. Los resultados anormales en las pruebas de función hepática obtenidos en pacientes que participaron en estudios 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 (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). El tratamiento no se reanudó en pacientes con elevación 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.

SOBREDOSIFICACIÓN

La experiencia de sobredosis con Acetato de Abiraterona en humanos es limitada.

No existe ningún antídoto específico. En caso de sobredosis, se debe interrumpir la administración y adoptar medidas de apoyo general, incluyendo el monitoreo 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 A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Hospital Fernández: (011) 4808-2600/2655

CONSERVACION

Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 25°C.

PRESENTACION

BITERA®/Acetato de Abiraterona 250 mg: Envases conteniendo 120 comprimidos

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 57.538

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Elaborado en: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, o, alternativamente en Ernesto de las Carreras 2469, Béccar, Provincia de Buenos Aires, Argentina.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-04480242- TUTEUR - Prospectos - Certificado N57.538

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 21 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.02.23 11:06:14 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.02.23 11:06:15 -03:00

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

BITERA®
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
Comprimidos

Vía oral

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Lea esta guía de BITERA® detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta guía ya que puede tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarlos.
- Si presenta efectos adversos, consulte a su médico incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

1. ¿Qué es BITERA® y para qué se utiliza?

BITERA® contiene un medicamento llamado Acetato de Abiraterona. Se utiliza para el tratamiento de hombres adultos con Cáncer de Próstata que se ha extendido a otras partes del cuerpo. **BITERA®** hace que su organismo deje de producir testosterona; de esta forma puede retrasar el crecimiento del Cáncer de Próstata.

Cuando **BITERA®** se receta en los estadios iniciales de la enfermedad y todavía hay respuesta al tratamiento hormonal, se utiliza junto con un tratamiento para reducir la testosterona (tratamiento de privación de andrógenos).

Cuando tome **BITERA®** su médico le recetará además otro medicamento llamado Prednisona o Prednisolona, para disminuir la posibilidad de sufrir un aumento de la tensión arterial, que acumule demasiada cantidad de agua en su cuerpo (retención de líquidos) o que disminuya los niveles potasio en su sangre.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar BITERA®?

No tome BITERA®:

- Si es alérgico al Acetato de Abiraterona o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 7).
- Si está embarazada o cree que pudiera estarlo. **BITERA®** no se debe utilizar en mujeres.
- Si tiene una enfermedad hepática grave.
- En combinación con Ra-223 (que se usa para el tratamiento del Cáncer de Próstata)

No tome este medicamento si algo de lo anterior le aplica a usted. Si tiene dudas, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

Advertencias y Precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a utilizar este medicamento:

- Si tiene problemas hepáticos
- Si ha tenido la tensión arterial alta o insuficiencia cardíaca o niveles bajos de potasio en sangre (los niveles bajos de potasio en sangre pueden aumentar el riesgo de problemas del ritmo cardíaco)
- Si ha tenido otros problemas cardíacos o de los vasos sanguíneos

- Si tiene un ritmo cardíaco rápido o irregular
- Si tiene dificultad para respirar
- Si ha subido de peso rápidamente
- Si tiene hinchazón en los pies, tobillos o piernas
- Si ha tomado en el pasado un medicamento llamado ketoconazol para el Cáncer de Próstata
- Sobre la necesidad de tomar este medicamento con Prednisona o Prednisolona
- Sobre posibles efectos adversos en sus huesos
- Si tiene niveles altos de azúcar en sangre

Informe a su médico si le han dicho que tiene cualquier trastorno del corazón o de los vasos sanguíneos, incluyendo problemas del ritmo cardíaco (arritmia), o está siendo tratado con medicamentos para estos trastornos.

Informe a su médico si tiene la piel u ojos amarillentos, orina oscura, o náuseas o vómitos graves, ya que pueden ser signos o síntomas de problemas hepáticos. Raramente, puede aparecer falla en el funcionamiento del hígado (llamada insuficiencia hepática aguda), que puede conducir a la muerte.

Puede aparecer un descenso en el número de glóbulos rojos de la sangre, reducción del deseo sexual y casos de debilidad muscular y/o dolor muscular.

BITERA® no se debe administrar en combinación con Ra-223 debido a un posible aumento del riesgo de fractura ósea o fallecimiento.

Si planea tomar Ra-223 después del tratamiento con **BITERA®** y Prednisona/Prednisolona, debe esperar 5 días antes de empezar el tratamiento con Ra-223.

Si no está seguro si algo de lo anterior le aplica a usted, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

Análisis de sangre

BITERA® puede afectar a su hígado, aunque no tenga ningún síntoma. Mientras esté tomando este medicamento, su médico le hará análisis de sangre de forma periódica para controlar los efectos en el hígado.

Niños y adolescentes

Este medicamento no se debe utilizar en niños ni adolescentes. Si un niño o un adolescente ingiere accidentalmente **BITERA®**, debe acudir inmediatamente al hospital y llevar el prospecto para enseñárselo al médico de urgencia.

Otros medicamentos y BITERA®

Consulte a su médico antes de tomar ningún medicamento.

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto es importante porque **BITERA®** puede aumentar los efectos de otros medicamentos incluyendo algunos para el corazón, para la diabetes, tranquilizantes, medicamentos a base de hierbas medicinales (por ejemplo, Hierba de San Juan) y otros. Su médico puede considerar cambiar la dosis de estos medicamentos. Además, algunos medicamentos pueden aumentar o disminuir los efectos de **BITERA®**. Esto puede dar lugar a efectos adversos o a que **BITERA®** no actúe tan bien como debería.

Otros medicamentos utilizados con BITERA®

El tratamiento de privación de andrógenos puede aumentar el riesgo de problemas del ritmo cardíaco. Informe a su médico si está en tratamiento con medicamentos:

- Usados para tratar problemas del ritmo cardíaco (por ejemplo, quinidina, procainamida, amiodarona y sotalol)

- Que aumentan el riesgo de problemas del ritmo cardíaco (por ejemplo, metadona [usado para el alivio del dolor y como parte de la desintoxicación de la adicción a drogas], moxifloxacina [un antibiótico], antipsicóticos [usados para las enfermedades mentales graves]).

Consulte con su médico si está tomando alguno de los medicamentos listados arriba.

BITERA® con alimentos

- Este medicamento no se debe tomar con alimentos (ver sección 3, “¿Cómo utilizar BITERA®?”).
- La toma de **BITERA®** con alimentos puede provocar efectos adversos.

Embarazo y lactancia

BITERA® no está indicado en las mujeres.

- Este medicamento puede ser perjudicial para el feto si lo toma una mujer embarazada.
- Las mujeres embarazadas o que crean que puedan estarlo deben llevar guantes si necesitan tocar o manipular **BITERA®**.
- Si mantiene relaciones sexuales con una mujer en edad fértil, debe utilizar preservativo y otro método anticonceptivo eficaz.
- Si mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, debe utilizar preservativo para proteger al feto.

Conducción de vehículos y uso de máquinas

Es poco probable que este medicamento afecte a su capacidad para conducir vehículos o utilizar herramientas o máquinas.

BITERA® contiene lactosa y sodio

- **BITERA®** contiene lactosa (un tipo de azúcar). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.
- Este medicamento también contiene sodio, algo que deben tener en cuenta los pacientes que sigan una dieta pobre en sodio.

3. ¿Cómo utilizar BITERA®?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Cómo tomar este medicamento

- Tome este medicamento por vía oral.
- **No tome BITERA® con alimentos.**
- **Tome BITERA® por lo menos una hora antes o como mínimo dos horas después de tomar cualquier alimento** (ver sección 2, “**BITERA® con alimentos**”).
- Trague los comprimidos enteros con agua.
- No parta los comprimidos.
- **BITERA®** se administra junto con un medicamento llamado Prednisona o Prednisolona. Tome Prednisona o Prednisolona siguiendo exactamente las instrucciones de su médico.
- Tendrá que tomar Prednisona o Prednisolona todos los días mientras esté tomando **BITERA®**.
- Si tiene una urgencia médica, es posible que haya que ajustar la cantidad de Prednisona o Prednisolona que toma. Su médico le indicará si es necesario modificar la cantidad de Prednisona o Prednisolona que toma. No deje de tomar Prednisona o Prednisolona a menos que se lo indique su médico.

Es posible también que su médico le recete otros medicamentos mientras esté tomando **BITERA®** y Prednisona o Prednisolona.

Si toma más BITERA® de la que debe

Si toma más **BITERA®** de la que debiera, consulte a su médico o acuda al hospital inmediatamente.

Si olvidó tomar BITERA®

- Si olvidó tomar **BITERA®** o Prednisona o Prednisolona, tome la dosis habitual al día siguiente.
- Si olvidó tomar **BITERA®** o Prednisona o Prednisolona durante más de un día, consulte a su médico inmediatamente.

Si interrumpe el tratamiento con BITERA®

No deje de tomar **BITERA®** o Prednisona o Prednisolona a menos que su médico se lo indique.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, **BITERA®** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los presentan.

Deje de tomar BITERA® y acuda a su médico inmediatamente si presenta algunos de los efectos siguientes:

- Debilidad muscular, contracciones musculares o siente el latido cardíaco (palpitaciones). Pueden ser signos de un nivel bajo de potasio en la sangre.

Otros efectos adversos son:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

Retención de líquidos en las piernas o los pies, disminución del nivel de potasio en sangre, elevaciones en las pruebas de función hepática, tensión arterial alta, infección urinaria, diarrea.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

Niveles altos de triglicéridos en sangre, dolor en el pecho, trastornos del ritmo cardíaco (fibrilación auricular), insuficiencia cardíaca, taquicardia, infecciones graves llamadas sepsis, fracturas de hueso, indigestión, sangre en la orina, erupción cutánea.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

Problemas de las glándulas suprarrenales (relacionados con problemas con la sal y el agua), ritmo cardíaco anormal (arritmia), debilidad muscular y/o dolor muscular.

Raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas):

Inflamación en el pulmón (alveolitis alérgica), falla en el funcionamiento del hígado (insuficiencia hepática aguda).

No conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Ataque al corazón, cambios en el electrocardiograma-ECG (prolongación QT), reacciones alérgicas graves con dificultad para tragar o respirar, cara, labios, lengua o garganta hinchados, o erupción con picazón (reacciones anafilácticas).

Puede producirse pérdida de densidad del hueso en hombres que reciben tratamiento para el Cáncer de Próstata. **BITERA®** en combinación con Prednisona o Prednisolona puede aumentar esta pérdida de densidad hueso.

Si presenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en esta guía.

5. Sobredosificación con BITERA®

BITERA®
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
Comprimidos

En caso de sobredosis, se debe interrumpir la administración y adoptar medidas de apoyo general, incluyendo el monitoreo de arritmias, hipopotasemia y signos y síntomas debidos a la retención de líquidos. Se debe evaluar también la función hepática.

En caso de sobredosis o ingesta accidental, concorra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777
- Hospital Fernández: (011) 4801-7767/ 4808-2655

6. Conservación de BITERA®

Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en la caja. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 25°C.

7. Contenido del envase e información adicional

Composición de BITERA®

El principio activo es Acetato de Abiraterona. Cada comprimido contiene 250 mg de Acetato de Abiraterona.

Los demás componentes son Lactosa Monohidrato, Celulosa Microcristalina, Croscarmelosa Sódica, Povidona PVP K30, Lauril Sulfato Sódico, Dióxido de Silicio Coloidal y Estearato de Magnesio (ver sección 2. "BITERA® contiene lactosa y sodio").

Presentación

Los comprimidos de BITERA® se presentan en envases conteniendo 120 comprimidos.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de Laboratorio Tuteur: 011-5787-2222, interno 273, email: infofvq@tuteur.com.ar o llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

TUTEUR Puentes: Servicio de asistencia al paciente

Si necesitás orientación, asesoramiento o tramitar el acceso a la medicación indicada por tu médico, comunicate al 0800-333-3551

www.tuteurpuentes.com

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N° 57.538**

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Laboratorio TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Elaborado en: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, o, alternativamente en Ernesto de las Carreras 2469, Béccar, Provincia de Buenos Aires, Argentina.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-04480242- TUTEUR - Inf pacientes - Certificado N57.538.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.02.23 11:06:02 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.02.23 11:06:02 -03:00