



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-125897146-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-125897146-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma FINADIET S.A.C.I.F.I. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ENORDEN / ABIRATERONA ACETATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS / ABIRATERONA ACETATO 250 mg; aprobada por Certificado N° 58.268.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

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 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° 1490/92 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 FINADIET S.A.C.I.F.I. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ENORDEN / ABIRATERONA ACETATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS / ABIRATERONA ACETATO 250 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos IF-2022-50974905-APN-DERM#ANMAT e IF-2022-50974878-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2022-50662057-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2022-50974848-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N°58.268, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

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

EX-2021-125897146-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

INFORMACIÓN PARA PACIENTES

Industria Argentina

ENORDEN

ABIRATERONA acetato 250 mg

Comprimidos - Vía oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Lea toda la información para el paciente detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

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 experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

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

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Contenido del prospecto

1. Qué es y para qué se utiliza **ENORDEN**
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar **ENORDEN**
3. Cómo tomar **ENORDEN**
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de **ENORDEN**
6. Contenido del envase e información adicional

1. QUÉ ES Y PARA QUÉ SE UTILIZA ENORDEN

ENORDEN es medicamento que contiene abiraterona acetato como principio activo. Se utiliza para el tratamiento del cáncer de próstata en hombres adultos que se ha extendido a otras partes del cuerpo. ENORDEN hace que su organismo deje de producir testosterona; de esta forma puede retrasar el crecimiento del cáncer de próstata.

Cuando su médico le recete ENORDEN en los estadios iniciales en la enfermedad y todavía hay respuesta al tratamiento hormonal, se utiliza como tratamiento para reducir la testosterona (tratamiento de privación de andrógenos).

Cuando tome este medicamento, 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 de una sustancia química llamada potasio en su sangre.

2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR ENORDEN

No tome ENORDEN

- Si es alérgico (hipersensible) al abiraterona acetato o a cualquiera de los demás componentes del medicamento.
- Si es mujer, especialmente si está embarazada o cree que pudiera estarlo. ENORDEN sólo se debe utilizar en pacientes varones.
- Si tiene una enfermedad grave en el hígado
- 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 o farmacéutico antes de tomar este medicamento.

Tenga especial cuidado con ENORDEN

Antes de iniciar el tratamiento con este medicamento, consulte a su médico o farmacéutico:

- Si tiene problemas de hígado
- Si ha tenido la tensión arterial alta o insuficiencia cardíaca o niveles bajos de potasio en sangre (los niveles bajos de potasio pueden aumentar el riesgo de problemas del ritmo cardíaco)
- Si ha tenido otros problemas de corazón o de los vasos sanguíneos
- Si tiene un ritmo cardíaco rápido o irregular
- Si tiene dificultad para respirar
- Si ha engordado rápidamente
- Si tiene hinchazón en los pies, tobillos o piernas
- Si ha tomado en el pasado un medicamento conocido como 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 un nivel alto 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 oscurecida, o náuseas o vómitos graves, ya que éstos pueden ser signos o síntomas de problemas del hígado. Raramente, puede aparecer fallo 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.

ENORDEN 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 ENORDEN y prednisona/prednisolona, usted 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 o farmacéutico antes de tomar este medicamento.

Análisis de sangre

ENORDEN 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 su hígado.

Niños y adolescentes

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

Otros medicamentos y ENORDEN

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar ningún medicamento.

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto es importante porque ENORDEN puede aumentar los efectos de una serie de medicamentos incluyendo medicamentos para el corazón, tranquilizantes, algunos medicamentos para la diabetes, medicamentos a base de plantas medicinales (p. ej., 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 ENORDEN. Esto puede dar lugar a efectos adversos o a que ENORDEN no actúe tan bien como debería.

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

- usados para tratar problemas del ritmo cardiaco (p.ej. quinidina, procainamida, amiodarona y sotalol);
- que aumentan el riesgo de problemas del ritmo cardiaco [p.ej. metadona (usado para el alivio del dolor y como parte de la desintoxicación de la adicción a drogas), moxifloxacino (un antibiótico), antipsicóticos (usados para las enfermedades mentales graves)].

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

Toma de ENORDEN con los alimentos y bebidas

- Este medicamento no se debe tomar con alimentos (ver sección 3, “Cómo tomar este medicamento”).
- La toma de ENORDEN con alimentos puede provocar efectos adversos.

Embarazo y lactancia

ENORDEN no está indicado en las mujeres.

- Este medicamento puede ser perjudicial para el feto si lo toma una mujer embarazada, y no se debe administrar a mujeres durante el período de lactancia del niño.
- Las mujeres embarazadas o que crean que puedan estarlo deben llevar guantes si necesitan tocar o manipular ENORDEN.
- Si mantiene relaciones sexuales con una mujer en edad fértil, debe utilizar un preservativo y otro método anticonceptivo eficaz.
- Si mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, debe utilizar un preservativo para proteger al feto.

Conducción y uso de máquinas

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

Información importante sobre algunos de los componentes de ENORDEN

- ENORDEN 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 aproximadamente 12mg de sodio en una dosis diaria de cuatro comprimidos, algo que deben tener en cuenta los pacientes que sigan una dieta pobre en sodio.

3. CÓMO TOMAR ENORDEN

Siga siempre exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Cuánto debe tomar

La dosis habitual es de 1.000 mg, (cuatro comprimidos) una vez al día.

Cómo tomar este medicamento

- Tome este medicamento por vía oral.
- **No tome ENORDEN con alimentos.**
- **No ingiera ningún alimento como mínimo dos horas antes de tomar ENORDEN y al menos una hora después de tomar los comprimidos.**
- Trague los comprimidos enteros con agua.
- No parta los comprimidos.
- ENORDEN 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 ENORDEN.
- 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 ENORDEN y prednisona o prednisolona.

Si toma más ENORDEN del que debiera

Si toma más del que debiera, consulte a su médico o acuda al hospital inmediatamente.

Si accidentalmente toma una cantidad mayor de la indicada, consulte a su médico o farmacéutico o a un centro de toxicología en especial:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ, Tel.: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS, Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777

HOSPITAL PEDRO DE ELIZALDE (EX CASA CUNA), Tel.: (011) 4300-2115
 HOSPITAL DE PEDIATRÍA "SOR MARÍA LUDOVICA" LA PLATA, Tel.: (0221) 451-5555
 OPTATIVAMENTE A OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

Si olvidó tomar ENORDEN

Si olvidó tomar ENORDEN o prednisona o prednisolona, tome la dosis habitual al día siguiente.

Si olvidó tomar ENORDEN o prednisona o prednisolona durante más de un día, consulte a su médico inmediatamente.

Si interrumpe el tratamiento con ENORDEN

No deje de tomar ENORDEN 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 o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Abiraterona acetato puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

→ **Informe a su médico inmediatamente** si sufre estos efectos o si suceden de repente después de tomar el medicamento.

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

Debilidad muscular, contracciones musculares o aceleración del latido cardíaco (palpitaciones).

Pueden ser signos de un nivel bajo de potasio en su 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 la función hepática, tensión arterial alta, infección urinaria, diarrea.
Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):	Niveles altos de grasas en sangre, dolor en el pecho, latido cardíaco irregular (fibrilación auricular), insuficiencia cardíaca, taquicardia, infecciones graves llamadas sepsis, fractura de huesos, 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 1.000 personas):	Irritación en el pulmón (también llamado alveolitis alérgica). Fallo en el funcionamiento del hígado (también llamada 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), y reacciones alérgicas graves con dificultad para tragar o respirar, cara, labios, lengua o garganta hinchados, o erupción pruriginosa.

Puede producirse pérdida de densidad del hueso en hombres que reciben tratamiento para el cáncer de próstata. Abiraterona en combinación con prednisona o prednisolona puede aumentar esta pérdida de densidad hueso.

Comunicación de sospechas de reacciones adversas

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento, informar cualquier sospecha de eventos adversos a **FINADIET S.A.C.I.F.I.** al **teléfono (011) 4981-5444 / 4981-5544** o en la página **www.finadiet.com.ar**.

También alternativamente puede comunicarlos directamente al Sistema Nacional de Farmacovigilancia, a través de la página ANMAT.

<http://rea.anmat.gob.ar/Home>

o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

5. CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente entre 15 Y 30 °C, en un lugar seco y en su envase original

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

No utilizar si el envase está dañado.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Fórmula

Cada comprimido contiene como principio activo Abiraterona acetato 250 mg

Los demás componentes son: lactosa monohidrato 200 mg, croscarmelosa sódica 45 mg, povidona 37 mg, lauril sulfato de sodio 30 mg, estearato de magnesio 10 mg, dióxido de silicio coloidal 8 mg, celulosa microcristalina c.s.p. 750 mg.

Aspecto del producto y contenido del envase

El comprimido es oblongo (alargado), blanco, de superficie lisa.

Un frasco con 120 comprimidos, dentro de un estuche y con prospecto e información para pacientes.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 58.268

Dirección Técnica: Diego F. Saubermann. Farmacéutico.

Fecha última revisión: v03/Dic21, autorizado por Disposición N° _____

FINADIET S.A.C.I.F.I.

Hipólito Yrigoyen 3769/71. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

TE: (011) 4981-5444/5544/5644

www.finadiet.com.ar



SAUBERMANN Diego Fabio

CUIL 20255567412

Enorden_PP-PIP_v03/mar22



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-125897146 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.05.22 18:44:21 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.05.22 18:44:22 -03:00



PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO (aluminio)

ENORDEN
ABIRATERONA ACETATO 250 mg
Comprimidos



Lote:
Vto:



SAUBERMANN Diego Fabio
CUIL 20255567412
E:\Proyectos\Pro1_v03/Dic21

Página 1 de 1



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-125897146 ROT PRIM

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.05.22 18:44:42 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.05.22 18:44:43 -03:00



PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO (Estuche)

ENORDEN

ABIRATERONA acetato 250 mg
Comprimidos – administración oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Contenido 1 frasco con 120 comprimidos

Industria Argentina



FORMULA

Cada comprimido contiene:

Abiraterona acetato 250 mg

Excipientes: lactosa monohidrato 200 mg, croscarmelosa sódica 45 mg, povidona 37 mg, lauril sulfato de sodio 30 mg, estearato de magnesio 10 mg, dióxido de silicio coloidal 8 mg, celulosa microcristalina c.s.p. 750 mg.

Descripción del comprimido: es oblongo (alargado), blanco, de superficie lisa.

Lea la Información para el Paciente que se encuentra dentro de este envase.

Conservar en lugar seco, a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C, en su envase original

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

No utilizar si el envase está dañado.

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

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°58.268

Dirección Técnica: Diego F. Saubermann. Farmacéutico.

FINADIET S.A.C.I.F.I.

Hipólito Yrigoyen 3769/71, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Lote:

Vto:



SAUBERMANN Diego Fabio

CUIL 20255567412

Enorden-250_Rot2_v03/mar22

Página 1 de 1



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-125897146 ROT SEC

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.05.22 18:45:06 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.05.22 18:45:07 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

Industria Argentina

ENORDEN
ABIRATERONA acetato 250 mg
Comprimidos – administración oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA

Cada comprimido contiene:

Abiraterona acetato 250 mg

Excipientes: lactosa monohidrato 200 mg, croscarmelosa sódica 45 mg, povidona 37 mg, lauril sulfato de sodio 30 mg, estearato de magnesio 10 mg, dióxido de silicio coloidal 8 mg, celulosa microcristalina c.s.p. 750 mg.

El comprimido es oblongo (alargado), blanco, de superficie lisa.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico. Inhibidor de la biosíntesis de andrógenos. Código ATC L02BX03.

INDICACIONES

Abiraterona acetato en combinación con prednisona está indicada para:

- El tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que son asintomáticos o levemente asintomáticos después del fracaso de la terapia de deprivación androgénica.
- El tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que han recibido previamente quimioterapia con docetaxel.
- El tratamiento en hombres adultos del cáncer de próstata hormonosensible metastásico de nuevo diagnóstico de alto riesgo (CPHSm), en combinación con tratamiento de deprivación de andrógenos (TDA).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Mecanismo de acción

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

El carcinoma de próstata sensible a los andrógenos responde al tratamiento que reduce los niveles de andrógenos. Los tratamientos de deprivación de andrógenos, como el tratamiento con análogos de la LHRH o la orquiectomía, disminuyen la producción de andrógenos en los testículos, pero no afectan a la producción de andrógenos en las glándulas suprarrenales o en el tumor. El tratamiento con abiraterona reduce la testosterona sérica hasta niveles indetectables (utilizando análisis comerciales) cuando se administra conjuntamente con 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 publicado, con pacientes en los que había fracasado la quimioterapia previa con taxanos, el 38 % de los pacientes tratados con Abiraterona, frente al 10 % de los que recibieron placebo, registraron una reducción de al menos el 50 % respecto a los valores basales del PSA.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia quedó demostrada en tres ensayos clínicos publicados, fase III multicéntricos, aleatorizados y controlados con placebo (estudios 3011, 302 y 301), realizados en pacientes con CPHSm y CPRcm. En el estudio 3011 se incluyeron pacientes que habían sido diagnosticados recientemente (en los 3 meses anteriores a la aleatorización) de CPHSm 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 activo, abiraterona se administró en una dosis de 1.000 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. El estudio 302 incluyó a pacientes que no habían recibido docetaxel; mientras que el estudio 301 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 1.000 mg al día en combinación con prednisona o prednisolona a dosis bajas, 5 mg dos veces al día. Los pacientes del grupo control recibieron placebo y prednisona o prednisolona en dosis bajas, 5 mg dos veces al día.

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 que se especifican más adelante para cada estudio.

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

Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración de abirateronaacetato, se ha estudiado la farmacocinética de abiraterona y de abirateronaacetato en sujetos sanos, pacientes con cáncer de próstata avanzado metastásico y sujetos sin cáncer con insuficiencia hepática o renal. Abirateronaacetato se convierte rápidamente *in vivo* a abiraterona, un inhibidor de la biosíntesis de andrógenos (ver sección Propiedades farmacodinámicas).

Absorción

Tras la administración oral abiraterona acetato en ayunas, se tarda aproximadamente 2 horas en alcanzar la concentración plasmática máxima de abiraterona.

La administración de abirateronaacetato 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 Enorden con las comidas puede dar lugar a exposiciones muy variables. Por lo tanto, Enorden no se debe tomar con alimentos. Se debe tomar por lo menos una hora antes o al menos dos horas después de tomar cualquier alimento. Los comprimidos se deben tragar enteros con agua (ver sección Posología).

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas de ¹⁴C-abiraterona en el plasma humano es del 99,8 %. El volumen aparente de distribución es de aproximadamente 5.630 l, lo que indica que la abiraterona se distribuye ampliamente a los tejidos periféricos.

Biotransformación

Tras la administración oral de acetato de ¹⁴C-abiraterona en cápsulas, el abirateronaacetato se hidroliza a abiraterona, que experimenta un metabolismo que incluye sulfatación, hidroxilación y oxidación principalmente en el hígado. La mayor parte de la radiactividad circulante (aproximadamente el 92 %) se encuentra en forma de metabolitos de abiraterona. De los 15 metabolitos detectables, dos metabolitos principales, el sulfato de abiraterona y el N-óxido de sulfato de abiraterona, representan cada uno de ellos aproximadamente el 43 % de la radiactividad total.

Eliminación

La semivida media de la abiraterona en el plasma es de aproximadamente 15 horas, según los datos obtenidos en sujetos sanos. Tras la administración oral de 1.000 mg de acetato de ¹⁴C-abiraterona, aproximadamente el 88 % de la dosis radiactiva se recupera en las heces y el 5 % aproximadamente en la orina. Los principales compuestos presentes en las heces son abiraterona acetato inalterado y abiraterona (aproximadamente el 55 % y el 22 % de la dosis administrada, respectivamente).

Pacientes con insuficiencia hepática

La farmacocinética de abirateronaacetato se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática preexistente leve o moderada (Clases A y B de Child-Pugh, respectivamente) y en sujetos control sanos. La exposición sistémica a la abiraterona después de una dosis oral única de 1.000 mg aumentó en aproximadamente un 11 % y un 260 % en pacientes con insuficiencia hepática preexistente leve y moderada, respectivamente. La semivida media de la abiraterona se prolonga a aproximadamente 18 horas en pacientes con insuficiencia hepática leve y a aproximadamente 19 horas en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

En otro ensayo, 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 su uso en pacientes con insuficiencia hepática moderada en los cuales el beneficio debe superar claramente el posible riesgo (ver secciones Posología y Advertencias y precauciones especiales de empleo). Abirateronaacetato no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones Posología, Contraindicaciones y Advertencias y precauciones especiales de empleo).

En los pacientes que desarrollan hepatotoxicidad durante el tratamiento, es posible que haya que interrumpir el mismo y ajustar la dosis (ver secciones Posología y Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Pacientes con insuficiencia renal

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

Datos preclínicos sobre seguridad

En todos los estudios de toxicidad en animales, las concentraciones de testosterona circulante se redujeron de 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 abirateronaacetato redujo la fertilidad, lo que fue totalmente reversible en 4 a 16 semanas tras la suspensión de abirateronaacetato.

En un estudio de toxicidad para el desarrollo en la rata, abirateronaacetato afectó al embarazo, incluyendo una disminución del peso fetal y de la supervivencia. Se observaron efectos en los genitales externos, si bien abirateronaacetato 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. Abirateronaacetato no fue carcinógeno en un estudio de 6 meses en ratón transgénico (Tg.rasH2). En un estudio de carcinogénesis de 24 meses en rata, abirateronaacetato 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.

Abirateronaacetato no fue carcinogénico en ratas hembras.

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

POSOLÓGIA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Este medicamento debe ser prescrito por un profesional sanitario adecuado.

Posología

La dosis recomendada es de 1.000 mg (cuatro comprimidos de 250 mg) en una sola dosis diaria que no se debe tomar con alimentos (ver "Modo de administración" más adelante). La toma de los comprimidos con alimentos aumenta la exposición sistémica a abiraterona (ver secciones Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y Propiedades farmacocinéticas).

Posología de prednisona o prednisolona

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

Monitorización recomendada

Se debe medir las concentraciones séricas de transaminasas antes de iniciar el tratamiento, cada dos semanas durante los tres primeros meses de tratamiento y posteriormente una vez al mes. Una vez al mes se debe 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 cardíaca congestiva cada 2 semanas durante los primeros tres meses de tratamiento y posteriormente una vez al mes (ver sección Advertencias y precauciones).

especiales de empleo).

En los pacientes con hipopotasemia preexistente o en aquellos que desarrollan hipopotasemia durante el tratamiento con ENORDEN, 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 ENORDEN 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 ENORDEN, 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 sección 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 (dos comprimidos) una vez al día. En los pacientes que reanuden el tratamiento, se debe monitorizar las transaminasas séricas como mínimo una vez cada dos semanas durante tres meses y, posteriormente, una vez al mes. Si la hepatotoxicidad reaparece con la dosis reducida de 500 mg al día, se debe interrumpir el tratamiento.

Si los pacientes desarrollan hepatotoxicidad grave (ALT o AST 20 veces por encima del límite superior de la normalidad -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 abiraterona acetato (ver sección Propiedades farmacocinéticas). No hay datos clínicos de seguridad ni eficacia de dosis múltiples de abiraterona acetato administrados a pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh Clase B o C). No se pueden predecir ajustes de dosis. Se debe evaluar con precaución el uso de ENORDEN en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en los cuales el beneficio debe superar claramente el posible riesgo (ver secciones Posología y Propiedades farmacocinéticas). ENORDEN no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección Contraindicaciones, Advertencias y precauciones especiales de empleo y Propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2). 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 sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Población pediátrica

El uso de Enorden en la población pediátrica no es relevante.

Modo de administración

ENORDEN se administra por vía oral.

Los comprimidos se deben tomar por lo menos una hora antes o al menos dos horas después de tomar cualquier alimento. Los comprimidos se deben tragar enteros con agua.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes detallados en la fórmula.

- Mujeres embarazadas o que puedan estarlo deben evitar el contacto con el producto o bien tomar todas las precauciones de protección necesarias como es el uso de barbijo y guantes.
- Insuficiencia hepática grave [Clase C de Child-Pugh (ver secciones Posología, Advertencias y precauciones especiales de empleo y Propiedades farmacocinéticas)].
- ENORDEN con prednisona o prednisolona está contraindicado en combinación con Ra-223.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

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

Puede causar hipertensión, hipopotasemia y retención de líquidos (ver sección Reacciones Adversas) como consecuencia del aumento de las concentraciones de mineralocorticoides resultantes de la inhibición del CYP17 (ver sección Mecanismo de acción).

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 presión arterial, hipopotasemia (por ej. pacientes tratados con glucósidos cardíacos) o retención de líquidos (por ej. pacientes con insuficiencia cardíaca, angina de pecho grave o inestable, infarto de miocardio reciente o arritmia ventricular y pacientes con insuficiencia renal grave).

Se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular.

Abiraterona se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular. Los ensayos Fase III realizados con Abiraterona excluyeron a pacientes con hipertensión no controlada, cardiopatía clínicamente significativa evidenciada por infarto de miocardio, o episodios tromboticos arteriales en los últimos 6 meses, angina grave o inestable, insuficiencia cardíaca de Clase III o IV de la New York Heart Association (NYHA) (estudio 301) o insuficiencia cardíaca de Clase II a IV (estudios 3011 y 302) o fracción de eyección cardíaca <50%. En los estudios 3011 y 302, se excluyó a los pacientes con fibrilación auricular u otras arritmias cardíacas con necesidad de tratamiento médico. No se ha establecido la seguridad en pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) <50% o insuficiencia cardíaca de Clase III o IV de la NYHA (en el estudio 301) o insuficiencia cardíaca de Clase II a IV de la NYHA (en los estudios 3011 y 302) (ver secciones Reacciones adversas y Mecanismo de acción).

Antes de tratar a pacientes con un riesgo significativo de insuficiencia cardíaca congestiva (p.ej., 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 (p.ej., 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 monitorizar 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 experimentan hipopotasemia asociada al tratamiento con abiraterona. Se debe evaluar la función cardíaca como está clínicamente indicado, establecer su manejo adecuado y considerar suspender este tratamiento si hay un descenso clínicamente significativo en la función cardíaca (ver sección Posología).

Hepatotoxicidad e insuficiencia hepática

En los ensayos clínicos publicados, se observaron importantes elevaciones de las enzimas hepáticas que obligaron a suspender el tratamiento o a modificar la dosis (ver sección Reacciones adversas). Se debe medir las concentraciones de transaminasas séricas antes de iniciar el tratamiento, cada dos semanas durante los tres primeros meses de tratamiento y posteriormente una vez al mes. Si aparecen síntomas o signos clínicos

indicativos de hepatotoxicidad, se debe medir inmediatamente las transaminasas séricas. Si en cualquier momento la ALT o la AST aumentan más de 5 veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN), se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento y monitorizar muy estrechamente la función hepática. Una vez que las pruebas de la función hepática vuelvan al valor basal del paciente, se podrá reanudar el tratamiento a dosis reducidas (ver sección Posología).

Si los pacientes desarrollan hepatotoxicidad grave (ALT o AST 20 veces por encima del límite superior de la normalidad) en cualquier momento durante el tratamiento, se debe suspender el mismo y no se debe reanudar en estos pacientes.

Los pacientes con hepatitis vírica activa o sintomática fueron excluidos de los ensayos clínicos; en consecuencia, no existen datos que respalden el uso de ENORDEN en esta población.

Se debe evaluar con precaución el uso de ENORDEN en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en los cuales el beneficio debe superar claramente el posible riesgo (ver secciones Posología y Propiedades farmacocinéticas). ENORDEN no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones Posología, Contraindicaciones y Propiedades farmacocinéticas).

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

Retirada de corticosteroides y respuesta a situaciones de estrés

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

Hiper glucemia

El uso de glucocorticoides puede aumentar la hiper glucemia, 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 sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción); por lo tanto, se debe monitorizar la glucemia en pacientes diabéticos.

Uso con quimioterapia

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del uso concomitante de Abiraterona con quimioterapia citotóxica (ver sección 5.1).

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 sodio, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Posibles riesgos

En hombres con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración 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 rabdomiólisis 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/rabdomiólisis.

Debido al riesgo de disminución de la exposición a abiraterona, durante el tratamiento se deben evitar los inductores potentes del CYP3A4 a menos que no exista alternativa terapéutica (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Combinación de abiraterona y prednisona/prednisolona con Ra-223

El tratamiento con abiraterona y prednisona/prednisolona en combinación con Ra-223 está contraindicado (ver sección 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 tal y como se observó en ensayos clínicos.

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

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

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 cuando se administra con alimentos, por lo tanto, este medicamento no se debe tomar con alimentos (ver secciones Posología y Propiedades farmacocinéticas).

Interacciones con otros medicamentos

Posibilidad de que otros medicamentos afecten a la exposición de abiraterona

En un estudio clínico de interacción farmacocinética en sujetos sanos pretratados con rifampicina, un inductor potente del CYP3A4, 600 mg una vez al día durante 6 días seguido de una única dosis de abiraterona acetato de 1.000 mg, el AUC[∞] plasmática media de abiraterona se redujo un 55%.

Se recomienda evitar los inductores potentes del CYP3A4 (p.ej., 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 co-administración 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 abiraterona acetato (administrado conjuntamente con prednisona) en una sola dosis de dextrometorfano, un sustrato del CYP2D6, la exposición sistémica (AUC) de dextrometorfano aumentó en aproximadamente 2,9 veces. El AUC₂₄ del dextrometorfano, el metabolito activo de dextrometorfano aumentó aproximadamente un 33 %.

Se recomienda precaución cuando se administre conjuntamente con medicamentos activados o metabolizados por el CYP2D6, en especial medicamentos con un índice terapéutico estrecho. Se debe considerar la reducción de la dosis de medicamentos con un índice terapéutico estrecho que sean metabolizados por el CYP2D6. Algunos

ejemplos de medicamentos metabolizados por el CYP2D6 son metoprolol, propranolol, desipramina, venlafaxina, haloperidol, risperidona, propafenona, 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 conjuntamente a una dosis única de 1.000 mg de acetato de abiraterona. Se debe monitorizar a los pacientes, para detectar signos de toxicidad relacionados con un sustrato del CYP2C8 con un índice terapéutico estrecho, cuando se utilicen concomitantemente. Ejemplos de medicamentos metabolizados por el CYP2C8 incluyen pioglitazona y repaglinida (ver sección Advertencias y Precauciones especiales de empleo).

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 ésto 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 tratamiento de privación de andrógenos puede prolongar el intervalo QT, se recomienda precaución cuando se administre ENORDEN con medicamentos que prolongan el intervalo QT o medicamentos capaces de inducir *torsades de pointes* tales como antiarrítmicos de clase IA (p.ej. quinidina, disopiramida) o de clase III (p.ej. 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 ENORDEN (ver sección Propiedades farmacodinámicas).

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil.

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

Anticoncepción en hombres y mujeres.

Se desconoce si la abiraterona o sus metabolitos están presentes en el semen. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, debe utilizar un preservativo. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer en edad fértil, debe utilizar preservativo conjuntamente con otro método anticonceptivo eficaz. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad).

Embarazo

No se debe utilizar en mujeres. ENORDEN está contraindicado en mujeres embarazadas o que puedan estarlo.

Lactancia

No está indicado en mujeres.

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

En un análisis de las reacciones adversas en el conjunto de estudios Fase III publicado, las reacciones adversas que se observaron en $\geq 10\%$ de los pacientes fueron edema periférico, hipopotasemia, hipertensión, infección urinaria, y elevación de la alanina aminotransferasa y/o elevación de la aspartato aminotransferasa.

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

ENORDEN puede causar hipertensión, hipopotasemia y retención de líquidos como consecuencia farmacodinámica de su mecanismo de acción. En los ensayos Fase III, las reacciones adversas esperadas a los mineralocorticoides se observaron con más frecuencia en los pacientes tratados con abiraterona acetato que en los que recibieron placebo: hipopotasemia 18% frente al 8%; hipertensión 22% frente al 16% y retención de líquidos (edema periférico) 23% frente al 17%, respectivamente. En los pacientes tratados con abiraterona acetato frente a los pacientes tratados con placebo: se observó hipopotasemia Grado 3 y 4 de CTCAE (versión 4.0) en el 6% frente al 1%, hipertensión arterial Grado 3 y 4 de CTCAE (versión 4.0) en el 7% frente al 5%, y retención de líquidos (edema periférico) Grados 3 y 4 en el 1% frente al 1% de los pacientes, respectivamente. Las reacciones a los mineralocorticoides generalmente se controlaron bien con tratamiento médico. El uso simultáneo de un corticosteroide reduce la incidencia y la intensidad de estas reacciones adversas (ver sección Advertencias y Precauciones especiales de empleo).

Tabla de reacciones adversas

En los estudios de pacientes con cáncer de próstata avanzado metastásico que estaban tomando un análogo de la LHRH, o que se habían sometido a una orquiectomía, se administró abiraterona a una dosis de 1.000 mg diarios en combinación con prednisona o prednisolona a dosis bajas (5 ó 10 mg al día, dependiendo de la indicación).

Las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos y durante la experiencia 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.

Reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos y postcomercialización		
Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	muy frecuentes	infección urinaria
	frecuentes	sepsis
Trastornos del sistema inmunológico	desconocida	reacciones anafilácticas
Trastornos endocrinos	poco frecuentes	insuficiencia adrenal
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	muy frecuentes	hipopotasemia
	frecuentes	hipertrigliceridemia
Trastornos cardiacos	frecuentes	insuficiencia cardíaca*, angina de pecho, fibrilación auricular, taquicardia
	poco frecuentes	otras arritmias
	desconocida	infarto de miocardio, prolongación del intervalo QT (ver secciones Advertencias y Precauciones y Contraindicaciones)
Trastornos vasculares	muy frecuentes	hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	raras	alveolitis alérgica ^a
Trastornos gastrointestinales	muy frecuentes	diarrea
	frecuentes	dispepsia

Trastornos hepato biliares	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**
<p>* La insuficiencia cardíaca incluye insuficiencia cardíaca congestiva, disfunción ventricular izquierda y disminución de la fracción de eyección.</p> <p>** Fracturas incluyen osteoporosis y todas las fracturas excepto las fracturas patológicas.</p> <p>^a Notificaciones espontáneas procedentes de la experiencia postcomercialización.</p> <p>^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.</p>		

En pacientes tratados con abiraterona acetato se observaron las siguientes reacciones adversas Grado 3 de CTCAE (versión 4.0): hipopotasemia 5%; infecciones urinarias 2%; elevación de la alanina aminotransferasa y/o elevación de la aspartato aminotransferasa 4%; hipertensión 6%; fracturas 2%; 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 la alanina aminotransferasa y/o elevación de la aspartato aminotransferasa, 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 3011). Se notificó hipertensión en 36,7% de los pacientes en la población hormonosensible (estudio 3011) en comparación con 11,8% y 20,2% en los estudios 301 y 302, respectivamente. Se observó hipopotasemia en 20,4% de los pacientes en la población hormonosensible (estudio 3011) en comparación con 19,2% y 14,9% en el 301 y 302, respectivamente.

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

Descripción de algunas reacciones adversas

Reacciones cardiovasculares

En los tres ensayos fase III se excluyó a los pacientes con hipertensión no controlada, cardiopatía clínicamente significativa manifestada por infarto de miocardio o episodios tromboticos arteriales en los últimos 6 meses, angina grave o inestable, o insuficiencia cardiaca de Clase III o IV de la NYHA (estudio 301) o insuficiencia cardiaca de Clase II a IV (estudios 3011 y 302) o fracción de eyección cardíaca <50 %. Todos los pacientes incluidos en el estudio (tanto los que recibieron principio activo como placebo) recibieron simultáneamente tratamiento de privación de andrógenos, predominantemente con el uso de análogos de la LHRH, que se ha asociado a diabetes, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte cardiaca súbita. La incidencia de reacciones adversas cardiovasculares en los estudios de fase III en los pacientes tratados con abiraterona acetato frente a los tratados con placebo fue: fibrilación auricular 2,6% frente al 2,0%, taquicardia 1,9% frente al 1,0%, angina de pecho 1,7 % frente al 0,8 %, insuficiencia cardíaca 0,7% frente al 0,2% y arritmia 0,7% frente al 0,5%.

Hepatotoxicidad

Se ha notificado hepatotoxicidad con elevación de ALT, AST y bilirrubina total en pacientes tratados con acetato de abiraterona. En los ensayos clínicos Fase III se notificó hepatotoxicidad de Grados 3 y 4 (p. ej., un incremento de ALT o AST >5 x LSN o incremento de bilirrubina $>1,5$ x LSN) en aproximadamente el 6 % de los pacientes que recibieron acetato de abiraterona, generalmente en los meses siguientes al inicio del tratamiento. En el ensayo 3011, se observó hepatotoxicidad de Grado 3 ó 4 en el 8,4% de los pacientes tratados con abiraterona. Diez pacientes tratados con abiraterona suspendieron el tratamiento por hepatotoxicidad; dos presentaron hepatotoxicidad de Grado 2, seis tuvieron hepatotoxicidad de Grado 3 y dos hepatotoxicidades de Grado 4. Ningún paciente falleció por hepatotoxicidad en el estudio 3011. En los ensayos clínicos Fase III, los pacientes con valores basales ya elevados de ALT o AST tuvieron más probabilidades de presentar elevaciones en las pruebas de función hepática que los que empezaron el estudio con valores normales. Cuando los valores de ALT o AST se elevaron > 5 x LSN, o la bilirrubina se elevó >3 x LSN, se interrumpió o se suspendió el tratamiento con acetato de abiraterona. En dos casos se produjeron importantes incrementos en las pruebas de función hepática (ver sección 4.4). Estos dos pacientes con función hepática basal normal presentaron elevaciones de la ALT o la AST de 15 a 40 x LSN y elevaciones de la bilirrubina de 2 a 6 x LSN. Tras la retirada del tratamiento, se normalizaron los resultados de las pruebas de la función

hepática de ambos pacientes y en un paciente se pudo reanudar el tratamiento sin que reaparecieran las elevaciones. En el estudio 302, se observaron elevaciones de la ALT o la AST de Grado 3 ó 4 en 35 (6,5 %) pacientes tratados con acetato de abiraterona. Las elevaciones de las aminotransferasas se resolvieron en todos los pacientes excepto en 3 casos (2 pacientes con nuevas metástasis hepáticas múltiples y 1 paciente con elevación de la AST alrededor de 3 semanas después de la última dosis de acetato de abiraterona). En los ensayos clínicos Fase III se notificaron suspensiones del tratamiento debido a aumentos de la ALT y la AST o función hepática anormal en el 1,1% de los pacientes tratados con abiraterona acetato y en el 0,6% de los tratados con placebo; no se notificaron muertes por episodios de hepatotoxicidad.

En los ensayos clínicos, el riesgo de hepatotoxicidad disminuyó al excluir a los pacientes con hepatitis basal o anomalías significativas basales de las pruebas de función hepática. En el ensayo 3011, 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 ensayo 301, 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 ensayo 302, no pudieron participar los pacientes con 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 ensayos clínicos recibieron una respuesta contundente, consistente en la interrupción del tratamiento y su reanudación únicamente cuando las pruebas de la función hepática se normalizaban y retornaban a los valores basales del paciente (ver sección 4.2). El tratamiento no se reanudó en pacientes con elevaciones de la ALT o la AST >20 x LSN. No se ha establecido la seguridad de la reanudación del tratamiento en dichos pacientes. Se desconoce el mecanismo de hepatotoxicidad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar cualquier sospecha de eventos adversos a **FINADIET S.A.C.I.F.I. al teléfono (011) 4981-5444 / 4981-5544** o en la página www.finadiet.com.ar, y/oa través del sistema nacional de farmacovigilancia, en la página de ANMAT.

<http://rea.anmat.gob.ar/Home>

o llamar a A.N.M.A.T. responde 0800-333-1234

Plan de gestión de riesgos(PGR)

Finadiet realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

SOBREDOSIFICACIÓN

La experiencia de sobredosis con 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 la monitorización de arritmias, hipopotasemia y signos y síntomas debidos a la retención de líquidos. Se debe evaluar también la función hepática.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, en especial:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ, Tel.: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS, Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777

HOSPITAL PEDRO DE ELIZALDE (EX CASA CUNA), Tel.: (011) 4300-2115

HOSPITAL DE PEDIATRÍA "SOR MARÍA LUDOVICA" LA PLATA, Tel.: (0221) 451-5555

OPTATIVAMENTE A OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

PRESENTACIÓN

Un frasco con 120 comprimidos, dentro de un estuche y con prospectos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN

Conservar en lugar seco, a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C, en su envase original

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

No utilizar si el envase está dañado.

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

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 58.268

Dirección Técnica: Diego F. Saubermann. Farmacéutico.

Fecha última revisión: v03/Dic21, autorizado por Disposición N° _____

FINADIET S.A.C.I.F.I.

Hipólito Yrigoyen 3769/71. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

TE: (011) 4981-5444/5544/5644

www.finadiet.com.ar



SAUBERMANN Diego Fabio

CUIL 20255567412

Enorden_PP-PIP_v03/mar22



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-125897146 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.05.20 15:25:03 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.05.20 15:25:05 -03:00