

DISPOSICIÓN N° 6924



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

BUENOS AIRES, 26 DE SEPTIEMBRE DE 2014.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-0001-000277-13-3 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).



DISPOSICIÓN N° 6924



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 1271/13.

Por ello,

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

DISPONE:

DISPOSICIÓN N° 6924



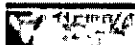
Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial ABIRATERONA TUTEUR y nombre/s genérico/s ABIRATERONA ACETATO, la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.- Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION01.PDF - 03/06/2013 17:06:37, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF - 13/08/2014 15:38:09, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF - 21/05/2014 16:42:59, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 03/06/2013 17:06:37.

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación



DISPOSICIÓN N° 6924



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF - 24/06/2014 11:10:19 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

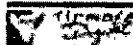
ARTÍCULO 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000277-13-3



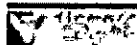
CHIALE Carlos
Administrador
Ministerio de
ANMAT



DISPOSICIÓN N° 6924



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT*





ABIRATERONA TUTEUR
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
Comprimidos

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ABIRATERONA TUTEUR
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
Comprimidos

Lea esta guía de **ABIRATERONA TUTEUR** 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 experimenta efectos adversos, consulte a su médico incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

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

1. ¿Qué es **ABIRATERONA TUTEUR y para qué se utiliza?**

ABIRATERONA TUTEUR contiene un medicamento llamado acetato de abiraterona. **ABIRATERONA TUTEUR** hace que su organismo deje de producir testosterona; de esta forma puede retrasar el crecimiento del cáncer de próstata. Se utiliza para el tratamiento del Cáncer de Próstata en hombres adultos que se ha extendido a otras partes del cuerpo.

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 **ABIRATERONA TUTEUR?**

No tome **ABIRATERONA TUTEUR:**

- Si es alérgico al acetato de Abiraterona o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si está embarazada o cree que pudiera estarlo. **ABIRATERONA TUTEUR** no se debe utilizar en mujeres.
- Si tiene una enfermedad grave en el hígado.





ABIRATERONA TUTEUR
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
Comprimidos

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 tomar este medicamento:

- Si tiene problemas de hígado
- Si ha tenido la tensión arterial alta o insuficiencia cardíaca o niveles bajos de potasio en sangre
- 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

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

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

Otros medicamentos y *ABIRATERONA TUTEUR*

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 **ABIRATERONA TUTEUR** puede aumentar los efectos de una serie de medicamentos incluyendo medicamentos para el corazón, tranquilizantes y otros. Su médico puede considerar cambiar la dosis de estos medicamentos. Además, algunos medicamentos pueden aumentar o disminuir los efectos de **ABIRATERONA TUTEUR**. Esto puede dar lugar a efectos adversos o a que **ABIRATERONA TUTEUR** no actúe tan bien como debería.

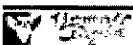
ABIRATERONA TUTEUR con alimentos

- Este medicamento no se debe tomar con alimentos (ver sección 3, "**¿Cómo tomar *ABIRATERONA TUTEUR*?**").
- La toma de **ABIRATERONA TUTEUR** con alimentos puede provocar efectos adversos.

Embarazo y lactancia

ABIRATERONA TUTEUR 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 **ABIRATERONA TUTEUR**.





ABIRATERONA TUTEUR
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
Comprimidos

- 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.

ABIRATERONA TUTEUR contiene lactosa y sodio

- **ABIRATERONA TUTEUR** 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.

Puede aparecer un descenso en el número de glóbulos rojos de la sangre y del deseo sexual.

3. ¿Cómo tomar ABIRATERONA TUTEUR?

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

Cuánto debe tomar

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

Cómo tomar este medicamento

- Tome este medicamento por vía oral.
- **No tome ABIRATERONA TUTEUR con alimentos.**
- **Tome ABIRATERONA TUTEUR como mínimo dos horas después de tomar cualquier alimento y no tome ningún alimento hasta al menos una hora después de tomar ABIRATERONA TUTEUR (ver sección 2, "ABIRATERONA TUTEUR con alimentos").**
- Trague los comprimidos enteros con agua.
- No parta los comprimidos.
- **ABIRATERONA TUTEUR** 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 **ABIRATERONA TUTEUR**.
- 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 **ABIRATERONA TUTEUR** y Prednisona o Prednisolona.

Uso en niños

Este medicamento **no** se debe administrar a niños ni adolescentes.





ABIRATERONA TUTEUR
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
Comprimidos

Si toma más *ABIRATERONA TUTEUR* de la que debe.

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

Si olvidó tomar *ABIRATERONA TUTEUR*

- Si olvidó tomar *ABIRATERONA TUTEUR* o Prednisona o Prednisolona, tome la dosis habitual al día siguiente.

- Si olvidó tomar *ABIRATERONA TUTEUR* o Prednisona o Prednisolona durante más de un día, consulte a su médico inmediatamente.

Si interrumpe el tratamiento con *ABIRATERONA TUTEUR*

No deje de tomar *ABIRATERONA TUTEUR* 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, *ABIRATERONA TUTEUR* puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Deje de tomar *ABIRATERONA TUTEUR* 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, tensión arterial alta, infección urinaria.

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

Niveles altos de grasas en sangre, elevaciones en las pruebas de la función hepática, dolor en el pecho, trastornos del ritmo cardíaco, insuficiencia cardíaca, taquicardia, 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).

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

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

5. Conservación de *ABIRATERONA TUTEUR*

- Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.





ABIRATERONA TUTEUR
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
Comprimidos

- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Conservar a temperatura menor a 25°C.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su médico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de ABIRATERONA TUTEUR

- 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, PVP K30, Lauril Sulfato Sódico, Dióxido de Silicio Coloidal y Estearato de Magnesio (ver sección 2. "ABIRATERONA TUTEUR contiene lactosa y sodio").

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos de **ABIRATERONA TUTEUR** se presentan en envases conteniendo 120 comprimidos.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede 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

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

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Laboratorio TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

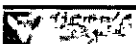
Elaborado en: Ernesto de las Carreras 2469/71, Béccar, Provincia de Buenos Aires, Argentina.


CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT

FERRINI Jorgelina María De Los Angeles
Co Directora Técnica
Tuteur S.A.C.I.F.I.A.
30589864642

CASTAGNA Edgardo Dario
CO Director Técnico y Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
30-58986464-2

5



ABIRATERONA TUTEUR® Comprimidos	
	<i>Acetato de Abiraterona 250 mg</i>

Plan de Gestión de Riesgo (PGR)

Objetivos:

- Promover una prescripción informada y una dosificación adecuada de **ABIRATERONA TUTEUR**.

Reducir el riesgo de que enfermedades subyacentes puedan verse agravadas por elevaciones de la tensión arterial, hipopotasemia (p. ej., pacientes tratados con glucósidos cardíacos) o retención de líquidos (p. ej., pacientes con insuficiencia cardíaca), angina de pecho grave o inestable, infarto de miocardio reciente o arritmia ventricular y pacientes con insuficiencia renal grave.


Se implementarán las siguientes acciones con el fin de cumplir con los objetivos propuestos.

ABIRATERONA TUTEUR 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 deprivación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aún 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

1. Información importante de seguridad

Contraindicaciones: **ABIRATERONA TUTEUR** (abiraterona acetato) está contraindicado para el uso en 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.

ABIRATERONA TUTEUR® Comprimidos	 TUTEUR
	<i>Acetato de Abiraterona 250 mg</i>

- Las mujeres embarazadas o que crean que puedan estarlo deben llevar guantes si necesitan tocar o manipular **ABIRATERONA TUTEUR**.

- 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.

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


Abiraterona puede causar hipertensión, hipopotasemia y retención de líquidos como consecuencia del aumento de las concentraciones de mineralocorticoides resultantes de la inhibición del CYP17. La administración simultánea de un corticosteroide suprime el efecto de la hormona 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 (p. ej., pacientes tratados con glucósidos cardíacos) o retención de líquidos (p. ej., pacientes con insuficiencia cardíaca), angina de pecho grave o inestable, infarto de miocardio reciente o arritmia ventricular y pacientes con insuficiencia renal grave.

Abiraterona se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular.

Antes y durante el tratamiento, Monitorear la presión sanguínea, el potasio sérico y síntomas de retención de líquidos al menos mensualmente

Insuficiencia Adrenocortical

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

ABIRATERONA TUTEUR® Comprimidos	 TUTEUR
	<i>Acetato de Abiraterona 250 mg</i>

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

Hepatotoxicidad e Insuficiencia hepática

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 deben 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, 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.


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.

Efecto comida 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 y se debe administrar lejos de las comidas. Al menos dos horas en ayunas antes de ingerir los comprimidos y una hora después de la administración.

REACCIONES ADVERSAS

ABIRATERONA TUTEUR® Comprimidos	
	<i>Acetato de Abiraterona 250 mg</i>

Las reacciones adversas más frecuentes observadas son edema periférico, hipopotasemia, hipertensión e infección urinaria.

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

Abiraterona puede causar hipertensión, hipopotasemia y retención de líquidos como consecuencia farmacodinámica de su mecanismo de acción.


Las anomalías de laboratorio más importantes son anemia, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de los triglicéridos, linfopenia, aumento de la AST, hipofosfatemia, hipocalcemia y aumento de la ALT.

Interacciones con drogas

Se recomienda precaución cuando se administre Abiraterona conjuntamente con medicamentos activados o metabolizados por el CYP2D6, en especial medicamentos con un índice terapéutico estrecho. Se debe considerar la reducción de la dosis de medicamentos con un índice terapéutico estrecho que sean metabolizados por el CYP2D6. Algunos ejemplos de medicamentos metabolizados por el CYP2D6 son Metoprolol, Propranolol, Desipramina, Venlafaxina, Haloperidol, Risperidona, Propafenona, Flecainida, Codeína, Oxycodona y Tramadol (estos tres últimos medicamentos requieren el CYP2D6 para formar sus metabolitos analgésicos activos).

Según los datos obtenidos *in vitro*, Abiraterona es un inhibidor de la enzima metabolizadora hepática CYP2C8. Entre los ejemplos de medicamentos metabolizados por el CYP2C8 se incluyen Paclitaxel y Replaglinida. No hay datos clínicos sobre el uso de Abiraterona con fármacos que son sustratos del CYP2C8.

Según los datos obtenidos *in vitro*, Abiraterona es un sustrato del CYP3A4. Los efectos de inhibidores potentes del CYP3A4 (p.ej., Ketoconazol, Itraconazol, Claritromicina, Atazanavir, Nefazodona, Saquinavir, Telitromicina, Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir, Voriconazol) o inductores potentes del CYP3A4 (p.ej., Fenitoína, Carbamazepina, Rifampicina, Rifabutina, Rifapentina, Fenobarbital)

ABIRATERONA TUTEUR® Comprimidos	 TUTEUR
	<i>Acetato de Abiraterona 250 mg</i>

en la farmacocinética de Abiraterona no se han evaluado *in vivo*. Se recomienda evitar o usar con precaución inhibidores e inductores potentes del CYP3A4 durante el tratamiento.

Uso en Poblaciones Especiales

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. Abiraterona no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave.

2. Plan de Farmacovigilancia

Se implementarán las siguientes acciones:

Acciones de rutina

- Se comunicará a ANMAT mediante reportes las notificaciones espontáneas de eventos adversos.
- Se realizará la presentación de Informes Periódicos de Seguridad (IPAS).


Acciones adicionales.

- Se estimulará la notificación de eventos adversos a través de todos los materiales informativos entregados al médico y al paciente.
- Se mantendrá un contacto permanente con el médico prescriptor, a fin de estimular el reporte de eventos adversos.

3. Materiales educativos

Tuteur S.A.C.I.F.I.A. confeccionará los siguientes materiales que serán utilizados como guías de medicación:


- Prospecto de **ABIRATERONA TUTEUR**
- Carta al Profesional de la Salud (Ver Anexo I)
- Guía para Profesionales de la Salud (Ver Anexo II)

ABIRATERONA TUTEUR® Comprimidos	
	<i>Acetato de Abiraterona 250 mg</i>

- Información para el Paciente (Ver Anexo III)
- Esquema de dosificación (Ver Anexo IV)

Los mismos se entregarán de la siguiente manera:

- Cada envase de **ABIRATERONA TUTEUR** contendrá Prospecto e Información para el Paciente.
- Las Guías para Profesionales de la Salud y el Esquema de dosificación estarán disponibles a través de los visitadores médicos, de la página web de Tuteur S.A.C.I.F.I.A. o a través de la línea de información médica del laboratorio.

ABIRATERONA TUTEUR® Comprimidos	
	<i>Acetato de Abiraterona 250 mg</i>

4. Plan de Comunicación

Tuteur S.A.C.I.F.I.A. implementará un plan de comunicación para los Profesionales de la Salud, para apoyar la implementación del PGR. Los destinatarios son los Profesionales de la Salud médicos y farmacéuticos.

Tuteur S.A.C.I.F.I.A. proveerá a los Profesionales de la Salud los materiales educativos detallados a continuación, que describen los riesgos y beneficios de: **ABIRATERONA TUTEUR**

Materiales para Profesionales de la Salud


- Prospecto de **ABIRATERONA TUTEUR**
- Carta al Profesional de la Salud, información para prescripción o dispensación
- Guía para Profesionales de la Salud
- Información para el Paciente
- Esquema de Dosificación

5. Distribución de Materiales

La carta al Profesional de la Salud, será entregada durante la visita médica, informando la disponibilidad de **ABIRATERONA TUTEUR**, la adecuada selección de pacientes y uso de la droga. El material también incluirá una copia del Prospecto, Guía para Profesionales de la Salud, Información para el Paciente y Esquema de dosificación.

6. Calendario de Presentación de la Evaluaciones

Las evaluaciones del PGR serán presentadas con una frecuencia semestral los dos primeros años tras el inicio de la comercialización, anualmente los dos años siguientes y a partir del quinto año se presentará cada 3 años. Para asegurar la inclusión de toda la información posible y permitir un tiempo razonable para preparar la presentación, el intervalo de presentación de informes incluidos en cada evaluación concluirá no antes de 60 días antes de la fecha de presentación para esa evaluación.

ABIRATERONA TUTEUR® Comprimidos	
	<i>Acetato de Abiraterona 250 mg</i>

MATERIALES EDUCATIVOS DE ABIRATERONA TUTEUR


Además de la Información para Prescripción de **ABIRATERONA TUTEUR** (Prospecto), estarán disponibles los siguientes materiales educativos destinados a ayudar a los Profesionales de la Salud y pacientes a familiarizarse con los riesgos y beneficios de la terapia con **ABIRATERONA TUTEUR**

Para los Profesionales de la Salud

- ***Carta al Profesional de la Salud, información para prescripción o dispensación (Ver Anexo I)***
- ***Guía para el Profesional de la Salud (Ver Anexo II)***
Describe la información que debe saber el Profesional de la Salud acerca de **ABIRATERONA TUTEUR**
 - Información más importante sobre **ABIRATERONA TUTEUR**
 - ¿Que deben saber los pacientes sobre **ABIRATERONA TUTEUR**?
 - Dosificación de **ABIRATERONA TUTEUR**
 - Monitoreo de la terapia con **ABIRATERONA TUTEUR**
 - Dosis omitida / Sobredosificación
- ***Plan de dosificación (Ver Anexo IV)***
Contiene información para una dosificación adecuada de **ABIRATERONA TUTEUR**
 - Cómo se debe tomar **ABIRATERONA TUTEUR**
 - Dosis omitida de **ABIRATERONA TUTEUR**
 - Interrupción del tratamiento con **ABIRATERONA TUTEUR**


Para los pacientes

- ***Información para el Paciente (Ver Anexo III)***

ABIRATERONA TUTEUR® Comprimidos	
	<i>Acetato de Abiraterona 250 mg</i>


Provee información para la orientación del paciente en tratamiento con
ABIRATERONA TUTEUR

- ¿Qué es **ABIRATERONA TUTEUR** y para qué se utiliza?
- ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar **ABIRATERONA TUTEUR**?
- ¿Cómo tomar **ABIRATERONA TUTEUR**?
- Posibles efectos adversos
- Conservación de **ABIRATERONA TUTEUR**
- Contenido del envase e información adicional

ABIRATERONA TUTEUR® Comprimidos	
	<i>Acetato de Abiraterona 250 mg</i>

PLAN DE GESTIÓN DE RIESGOS (PGR)

**Carta al Profesional de la Salud
Anexo I**

ABIRATERONA TUTEUR Comprimidos	
	<i>Actetato de Abiraterona 250 mg</i>

CARTA AL PROFESIONAL DE LA SALUD

ANEXO I

Estimado Dr.:


Al prescribir o dispensar Abiraterona Tuteur a su paciente, asegúrese de incluir los siguientes materiales educativos:

- Información para el Paciente
- Guía Para Profesionales de la Salud
- Plan de dosificación

Esta información puede solicitarla a su APM, por vía telefónica al laboratorio o descargarla del sitio web de Tuteur.

Por favor, vea las importantes advertencias sobre Abiraterona Tuteur que se encuentran a continuación. Si tiene alguna pregunta con respecto a la información sobre el producto Abiraterona Tuteur, comuníquese con el laboratorio.

Abiraterona Tuteur se encuentra bajo un Plan de Gestión de Riesgos. Ante posibles reacciones adversas, usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de Laboratorio Tuteur: 011-5787-2222, interno 273, email: infofvg@tuteur.com.ar o llenar la ficha que está en el sitio web de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT): <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

ABIRATERONA TUTEUR Comprimidos	 TUTEUR
<i>Actetato de Abiraterona 250 mg</i>	

Indicaciones y Uso

ABIRATERONA TUTEUR 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 deprivación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aún 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.

Información importante de seguridad

Abiraterona puede causar hipertensión, hipopotasemia y retención de líquidos como consecuencia del aumento de las concentraciones de mineralocorticoides resultantes de la inhibición del CYP17. La administración simultánea de un corticosteroide suprime el efecto de la hormona 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 (p. ej., pacientes tratados con glucósidos cardíacos) o retención de líquidos (p. ej., pacientes con insuficiencia cardíaca), angina de pecho grave o inestable, infarto de miocardio reciente o arritmia ventricular y pacientes con insuficiencia renal grave.

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) (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) o fracción de eyección cardíaca < 50%. En el estudio clínico con pacientes que no habían recibido quimioterapia se excluyó a los 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 había recibido quimioterapia)

ABIRATERONA TUTEUR
Comprimidos



Actetato de Abiraterona 250 mg

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 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

Hepatotoxicidad e Insuficiencia hepática

En ensayos clínicos controlados se observaron importantes elevaciones de las enzimas hepáticas que obligaron a suspender el tratamiento o a modificar la dosis. 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 veces por encima del límite superior de la normalidad, 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

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 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. Abiraterona no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave.

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

ABIRATERONA TUTEUR Comprimidos	 <i>Actetato de Abiraterona 250 mg</i>
---	--

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 (Cáncer de Próstata resistente a castración) la densidad ósea puede estar reducida. El uso de Abiraterona en combinación con un glucocorticoide puede aumentar este efecto.

Uso previo 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.

Uso con quimioterapia

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

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 resistente a la castración puede aparecer anemia y disfunción sexual incluyendo a aquellos en tratamiento con Abiraterona.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

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 En un estudio realizado para evaluar los efectos del acetato de Abiraterona (administrado conjuntamente con

ABIRATERONA TUTEUR Comprimidos	 Actetato de Abiraterona 250 mg
---	--

Prednisona) en una sola dosis de Dextrometorfano, un sustrato del CYP2D6, la exposición sistémica (AUC) de Dextrometorfano aumentó en aproximadamente 2,9 veces. El AUC 24 del Dextrometorfano, el metabolito activo de Dextrometorfano, aumentó aproximadamente un 33%.

Se recomienda precaución cuando se administre Abiraterona conjuntamente con medicamentos activados o metabolizados por el CYP2D6, en especial medicamentos con un índice terapéutico estrecho. Se debe considerar la reducción de la dosis de medicamentos con un índice terapéutico estrecho que sean metabolizados por el CYP2D6. Algunos ejemplos de medicamentos metabolizados por el CYP2D6 son Metoprolol, Propranolol, Desipramina, Venlafaxina, Haloperidol, Risperidona, Propafenona, Flecainida, Codeína, Oxidodona y Tramadol (estos tres últimos medicamentos requieren el CYP2D6 para formar sus metabolitos analgésicos activos).

Según los datos obtenidos *in vitro*, Abiraterona es un inhibidor de la enzima metabolizadora hepática CYP2C8. Entre los ejemplos de medicamentos metabolizados por el CYP2C8 se incluyen Paclitaxel y Replaglinida. No hay datos clínicos sobre el uso de Abiraterona con fármacos que son sustratos del CYP2C8.

Según los datos obtenidos *in vitro*, Abiraterona es un sustrato del CYP3A4. Los efectos de inhibidores potentes del CYP3A4 (p.ej., Ketoconazol, Itraconazol, Claritromicina, Atazanavir, Nefazodona, Saquinavir, Telitromicina, Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir, Voriconazol) o inductores potentes del CYP3A4 (p.ej., Fenitoína, Carbamazepina, Rifampicina, Rifabutina, Rifapentina, Fenobarbital) en la farmacocinética de Abiraterona no se han evaluado *in vivo*. Se recomienda evitar o usar con precaución inhibidores e inductores potentes del CYP3A4 durante el tratamiento

.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 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.

Embarazo

Abiraterona no se debe utilizar en mujeres. Acetato de Abiraterona está contraindicado en mujeres embarazadas o que puedan estarlo

Lactancia

ABIRATERONA TUTEUR Comprimidos	 <i>Actetato de Abiraterona 250 mg</i>
---	--

Abiraterona no está indicado en mujeres.

Fertilidad

Abiraterona afectó 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 Abiraterona sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.


REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes observadas son edema periférico, hipopotasemia, hipertensión e infección urinaria.


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

Abiraterona puede causar hipertensión, hipopotasemia y retención de líquidos como consecuencia farmacodinámica de su mecanismo de acción. En los ensayos clínicos, 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 21% frente al 11%; hipertensión 16% frente al 11% y retención de líquidos (edema periférico) 26% frente al 20%, respectivamente. En los pacientes tratados con Abiraterona, se observó hipopotasemia Grado 3 y 4 de CTCAE (versión 3.0) e hipertensión arterial Grado 3 y 4 de CTCAE (versión 3.0) en el 4% y el 2% 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.

ABIRATERONA TUTEUR® Comprimidos	
	<i>Acetato de Abiraterona 250 mg</i>

PLAN DE GESTIÓN DE RIESGOS (PGR)

Guía para Profesionales de la Salud
Anexo II


ABIRATERONA TUTEUR Comprimidos	
	ABIRATERONA TUTEUR <i>Acetato de Abiraterona 250mg</i>

GUÍA PARA PROFESIONALES DE LA SALUD

ANEXO II

Tabla de contenidos

Información más importante sobre Abiraterona Tuteur	2
¿Qué deben saber los pacientes sobre Abiraterona Tuteur?.....	3
Dosificación de Abiraterona Tuteur.....	4
Monitoreo de la terapia con ABIRATERONA TUTEUR.....	7
Dosis omitida/ Sobredosis.....	13

ABIRATERONA TUTEUR Comprimidos	 TUTEUR
	ABIRATERONA TUTEUR <i>Acetato de Abiraterona 250mg</i>

Información más importante sobre Abiraterona Tuteur

Indicación del tratamiento con Abiraterona Tuteur

ABIRATERONA TUTEUR 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 deprivación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aún 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


Contraindicaciones al tratamiento con **ABIRATERONA TUTEUR**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Mujeres embarazadas o que puedan estarlo
- Insuficiencia hepática grave, Clase C de Child-Pugh

Mecanismo de acción

Acetato de Abiraterona se convierte *in vivo* en Abiraterona, un inhibidor de la biosíntesis de andrógenos, que inhibe selectivamente la 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

ABIRATERONA TUTEUR Comprimidos	
	ABIRATERONA TUTEUR <i>Acetato de Abiraterona 250mg</i>

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.


El Carcinoma de Próstata sensible a andrógenos responde al tratamiento que disminuye los niveles de andrógenos. Las terapias de privación de andrógenos, tales como el tratamiento con agonistas de 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 conjuntamente con análogos de la LHRH u orquiectomía.

¿Qué deben saber los pacientes sobre Abiraterona Tuteur?

Se discutirá la siguiente información con los pacientes antes de iniciar la terapia con Abiraterona Tuteur comprimidos.

- ABIRATERONA TUTEUR se debe tomar en combinación con Prednisona o Prednisolona y no debe ser interrumpida sin antes consultar con el médico.
- ABIRATERONA TUTEUR se debe tomar por lo menos dos horas después de las comidas y no ingerir ningún alimento hasta por lo menos una hora después. Los comprimidos se deben tragar enteros con agua y no se deben partir. La toma de los comprimidos con alimentos aumenta la exposición sistémica a Abiraterona.
- Si el paciente se olvida una dosis diaria de ABIRATERONA TUTEUR, Prednisona o Prednisolona, se debe reanudar el tratamiento al día

ABIRATERONA TUTEUR Comprimidos	
	ABIRATERONA TUTEUR <i>Acetato de Abiraterona 250mg</i>

siguiente con las dosis diarias habituales. Si olvidó tomar ABIRATERONA TUTEUR o Prednisona o Prednisolona durante más de un día, consulte a su médico inmediatamente.


- Las reacciones adversas más frecuentes observadas son edema periférico, hipopotasemia, hipertensión e infección urinaria. Se debe informar al paciente el listado completo de posibles efectos adversos en información para el paciente.
- Los pacientes deben saber que serán monitoreados por medio de análisis de sangre.
- Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Se desconoce si 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. Abiraterona no se debe utilizar en mujeres. Abiraterona está contraindicado en mujeres embarazadas o que puedan estarlo. Las mujeres embarazadas o que crean que puedan estarlo deben llevar guantes si necesitan tocar o manipular ABIRATERONA TUTEUR.

Dosificación de Abiraterona Tuteur

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.

ABIRATERONA TUTEUR se debe tomar por lo menos dos horas después de las comidas y no ingerir ningún alimento hasta por lo menos una hora después.

Los comprimidos se deben tragar enteros con agua.

ABIRATERONA TUTEUR Comprimidos	
	<i>ABIRATERONA TUTEUR</i> <i>Acetato de Abiraterona 250mg</i>

La toma de los comprimidos con alimentos aumenta la exposición sistémica a Abiraterona.

ABIRATERONA TUTEUR se debe tomar en combinación con Prednisona o Prednisolona a dosis bajas. La dosis recomendada de Prednisona o Prednisolona es de 10 mg al día.

Se debe 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 monitorizar la tensión 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.


En los pacientes con hipopotasemia preexistente o en aquellos que desarrollan hipopotasemia durante el tratamiento con ABIRATERONA TUTEUR, se debe considerar mantener el nivel de potasio del paciente $\geq 4,0$ mM.

En cuanto a los pacientes que presenten toxicidades de Grado ≥ 3 , incluyendo hipertensión, hipopotasemia, edema y otras toxicidades no relacionadas con los mineralocorticoides, se debe suspender el tratamiento y establecer un control médico apropiado. El tratamiento con ABIRATERONA TUTEUR no se debe reanudar hasta que los síntomas de la toxicidad se hayan resuelto a Grado 1 ó a la situación basal.

Si se olvida una dosis diaria de ABIRATERONA TUTEUR, 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 alaninaaminotransferasa [ALT] o elevación de la

ABIRATERONA TUTEUR Comprimidos	 TUTEUR
	ABIRATERONA TUTEUR <i>Acetato de Abiraterona 250mg</i>

aspartatoaminotransferasa [AST] más de 5 veces por encima del límite superior de la normalidad [LSN]), se debe suspender el tratamiento inmediatamente. Una vez que las pruebas de la función hepática vuelvan a los valores basales del paciente, el tratamiento podrá reanudarse con una dosis reducida de 500 mg (dos comprimidos) una vez al día. En los pacientes que reanuden el tratamiento, se debe 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) en cualquier momento durante el tratamiento, se debe suspender el mismo y no se debe reanudar en estos pacientes.

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 1.000 mg de acetato de Abiraterona. No hay datos clínicos de seguridad ni eficacia de dosis múltiples de acetato de Abiraterona administrados a pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh Clase B o C). No se pueden predecir ajustes de dosis. Se debe evaluar con precaución el uso de ABIRATERONA TUTEUR en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en los cuales el beneficio debe superar claramente el posible riesgo. ABIRATERONA TUTEUR no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave.

ABIRATERONA TUTEUR Comprimidos	 TUTEUR
	ABIRATERONA TUTEUR Acetato de Abiraterona 250mg

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, no existe experiencia clínica en pacientes con Cáncer de Próstata e insuficiencia renal grave, por lo que se recomienda precaución en estos pacientes.

Población pediátrica


No existe una indicación específica para este medicamento en la población pediátrica, puesto que el Cáncer de Próstata no está presente en niños ni adolescentes. No ha sido establecida la eficacia y seguridad de Abiraterona en la población pediátrica

Monitoreo de la terapia con ABIRATERONA TUTEUR

Los pacientes deben ser monitoreados estrechamente según el siguiente esquema

Procedimientos y Evaluaciones	BASAL	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4 y +
Evaluación clínica (hipertensión y retención de líquidos)	✓	✓	✓	✓	✓
Potasio en Sangre	✓	✓	✓	✓	✓
Función hepática (ALT, AST, BILIRRUBINA)	✓	Cada 2 semanas	Cada 2 semanas	Cada 2 semanas	✓

- Abiraterona puede causar hipertensión, hipopotasemia y retención de líquidos como consecuencia del aumento de las concentraciones de mineralocorticoides resultantes de la inhibición del CYP17. La administración simultánea de un corticosteroide suprime el efecto de la hormona 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 (p. ej.,


ABIRATERONA TUTEUR Comprimidos	
	ABIRATERONA TUTEUR <i>Acetato de Abiraterona 250mg</i>

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

- Abiraterona se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular.
- 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 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.

Hepatotoxicidad e Insuficiencia hepática

- 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 veces por encima del límite superior de la normalidad, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento y monitorizar muy estrechamente la

ABIRATERONA TUTEUR Comprimidos	 TUTEUR
	ABIRATERONA TUTEUR <i>Acetato de Abiraterona 250mg</i>

función hepática. Una vez que las pruebas de la función hepática vuelvan al valor basal del paciente, se podrá reanudar el tratamiento a dosis reducidas


- Si los pacientes desarrollan hepatotoxicidad grave (ALT o AST 20 veces por encima del límite superior de la normalidad) en cualquier momento durante el tratamiento, se debe suspender el mismo y no se debe reanudar en estos pacientes.
- Los pacientes con hepatitis vírica activa o sintomática fueron excluidos de los ensayos clínicos; en consecuencia, no existen datos que respalden el uso de Abiraterona en esta población.
- 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. Abiraterona no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave.

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 (Cáncer de Próstata resistente a castración) la densidad ósea puede estar reducida. El uso

ABIRATERONA TUTEUR Comprimidos	 TUTEUR
	ABIRATERONA TUTEUR <i>Acetato de Abiraterona 250mg</i>

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.

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.


Uso con quimioterapia

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

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.


Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

ABIRATERONA TUTEUR Comprimidos	 TUTEUR
	ABIRATERONA TUTEUR Acetato de Abiraterona 250mg

- La administración con alimentos aumenta significativamente la absorción del acetato de Abiraterona. Abiraterona no se debe tomar con alimentos.
- Se recomienda precaución cuando se administre Abiraterona conjuntamente con medicamentos activados o metabolizados por el CYP2D6, en especial medicamentos con un índice terapéutico estrecho. Se debe considerar la reducción de la dosis de medicamentos con un índice terapéutico estrecho que sean metabolizados por el CYP2D6. Algunos ejemplos de medicamentos metabolizados por el CYP2D6 son Metoprolol, Propranolol, Desipramina, Venlafaxina, Haloperidol, Risperidona, Propafenona, Flecainida, Codeína, Oxycodona y Tramadol (estos tres últimos medicamentos requieren el CYP2D6 para formar sus metabolitos analgésicos activos).
- Según los datos obtenidos *in vitro*, Abiraterona es un inhibidor de la enzima metabolizadora hepática CYP2C8. Entre los ejemplos de medicamentos metabolizados por el CYP2C8 se incluyen Paclitaxel y Replaglinida. No hay datos clínicos sobre el uso de Abiraterona con fármacos que son sustratos del CYP2C8.
- Según los datos obtenidos *in vitro*, Abiraterona es un sustrato del CYP3A4. Los efectos de inhibidores potentes del CYP3A4 (p.ej., Ketoconazol, Itraconazol, Claritromicina, Atazanavir, Nefazodona, Saquinavir, Telitromicina, Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir, Voriconazol) o inductores potentes del CYP3A4 (p.ej., Fenitoína, Carbamazepina, Rifampicina, Rifabutina, Rifapentina, Fenobarbital) en la farmacocinética de Abiraterona no se han evaluado *in vivo*. Se recomienda evitar o usar con precaución inhibidores e inductores potentes del CYP3A4 durante el tratamiento.

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.

ABIRATERONA TUTEUR Comprimidos	
	ABIRATERONA TUTEUR <i>Acetato de Abiraterona 250mg</i>

- Anticoncepción en hombres y mujeres: Se desconoce si 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.
- Embarazo: Abiraterona no se debe utilizar en mujeres. Acetato de Abiraterona está contraindicado en mujeres embarazadas o que puedan estarlo.
- Lactancia: Abiraterona no está indicado en mujeres.


Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

- Las reacciones adversas más frecuentes observadas son edema periférico, hipopotasemia, hipertensión e infección urinaria.
- Otras reacciones adversas importantes incluyen, trastornos cardíacos, hepatotoxicidad y fracturas.
- Abiraterona puede causar hipertensión, hipopotasemia y retención de líquidos como consecuencia farmacodinámica de su mecanismo de acción. En los ensayos clínicos, 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 21% frente al 11%; hipertensión 16% frente al 11% y retención de líquidos (edema periférico) 26% frente al 20%, respectivamente. En los pacientes tratados con Abiraterona, se


ABIRATERONA TUTEUR Comprimidos	 TUTEUR
	ABIRATERONA TUTEUR <i>Acetato de Abiraterona 250mg</i>

observó hipopotasemia Grado 3 y 4 de CTCAE (versión 3.0) e hipertensión arterial Grado 3 y 4 de CTCAE (versión 3.0) en el 4% y el 2% 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


Dosis omitida/ Sobredosis

- Si el paciente se olvida una dosis diaria de ABIRATERONA TUTEUR, Prednisona o Prednisolona, se debe reanudar el tratamiento al día siguiente con las dosis diarias habituales. Si olvidó tomar ABIRATERONA TUTEUR o Prednisona o Prednisolona durante más de un día, consulte a su médico inmediatamente.
- No se ha notificado ningún caso de sobredosis en los ensayos clínicos.
- No existe ningún antídoto específico. En caso de sobredosis, se debe interrumpir la administración y adoptar medidas de apoyo general, incluyendo la monitorización de 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

ABIRATERONA TUTEUR se encuentra bajo un Plan de Gestión de Riesgo. Ante posibles reacciones adversas, usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de Laboratorio Tuteur:

ABIRATERONA TUTEUR Comprimidos	 TUTEUR
	ABIRATERONA TUTEUR <i>Acetato de Abiraterona 250mg</i>

011-5787-2222, interno 273, email: infofvg@tuteur.com.ar o llenar la ficha que está en la Página Web de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234.

ABIRATERONA TUTEUR® Comprimidos	
	<i>Acetato de Abiraterona 250 mg</i>

PLAN DE GESTIÓN DE RIESGOS (PGR)

Información para el Paciente Anexo III



ABIRATERONA TUTEUR
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
Comprimidos

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ABIRATERONA TUTEUR
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
Comprimidos

Lea esta guía de **ABIRATERONA TUTEUR** 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 experimenta efectos adversos, consulte a su médico incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

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

1. ¿Qué es **ABIRATERONA TUTEUR y para qué se utiliza?**

ABIRATERONA TUTEUR contiene un medicamento llamado acetato de abiraterona. **ABIRATERONA TUTEUR** hace que su organismo deje de producir testosterona; de esta forma puede retrasar el crecimiento del cáncer de próstata. Se utiliza para el tratamiento del Cáncer de Próstata en hombres adultos que se ha extendido a otras partes del cuerpo.

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 **ABIRATERONA TUTEUR?**

No tome **ABIRATERONA TUTEUR:**

- Si es alérgico al acetato de Abiraterona o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si está embarazada o cree que pudiera estarlo. **ABIRATERONA TUTEUR** no se debe utilizar en mujeres.
- Si tiene una enfermedad grave en el hígado.



ABIRATERONA TUTEUR
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
Comprimidos

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 tomar este medicamento:

- Si tiene problemas de hígado
- Si ha tenido la tensión arterial alta o insuficiencia cardíaca o niveles bajos de potasio en sangre
- 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

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

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

Otros medicamentos y *ABIRATERONA TUTEUR*

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 **ABIRATERONA TUTEUR** puede aumentar los efectos de una serie de medicamentos incluyendo medicamentos para el corazón, tranquilizantes y otros. Su médico puede considerar cambiar la dosis de estos medicamentos. Además, algunos medicamentos pueden aumentar o disminuir los efectos de **ABIRATERONA TUTEUR**. Esto puede dar lugar a efectos adversos o a que **ABIRATERONA TUTEUR** no actúe tan bien como debería.

ABIRATERONA TUTEUR con alimentos

- Este medicamento no se debe tomar con alimentos (ver sección 3, "**¿Cómo tomar *ABIRATERONA TUTEUR*?**").
- La toma de **ABIRATERONA TUTEUR** con alimentos puede provocar efectos adversos.

Embarazo y lactancia

ABIRATERONA TUTEUR 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 **ABIRATERONA TUTEUR**.



ABIRATERONA TUTEUR
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
Comprimidos

- 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.

ABIRATERONA TUTEUR contiene lactosa y sodio

- **ABIRATERONA TUTEUR** 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.

Puede aparecer un descenso en el número de glóbulos rojos de la sangre y del deseo sexual.

3. ¿Cómo tomar ABIRATERONA TUTEUR?

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

Cuánto debe tomar

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

Cómo tomar este medicamento

- Tome este medicamento por vía oral.
- **No tome ABIRATERONA TUTEUR con alimentos.**
- Tome **ABIRATERONA TUTEUR** como mínimo dos horas después de tomar cualquier alimento y no tome ningún alimento hasta al menos una hora después de tomar **ABIRATERONA TUTEUR** (ver sección 2, "**ABIRATERONA TUTEUR con alimentos**").
- Trague los comprimidos enteros con agua.
- No parta los comprimidos.
- **ABIRATERONA TUTEUR** 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 **ABIRATERONA TUTEUR**.
- 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 **ABIRATERONA TUTEUR** y Prednisona o Prednisolona.

Uso en niños

Este medicamento **no** se debe administrar a niños ni adolescentes.



ABIRATERONA TUTEUR
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
Comprimidos

Si toma más ABIRATERONA TUTEUR de la que debe.

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

Si olvidó tomar ABIRATERONA TUTEUR

- Si olvidó tomar **ABIRATERONA TUTEUR** o Prednisona o Prednisolona, tome la dosis habitual al día siguiente.

- Si olvidó tomar **ABIRATERONA TUTEUR** o Prednisona o Prednisolona durante más de un día, consulte a su médico inmediatamente.

Si interrumpe el tratamiento con ABIRATERONA TUTEUR

No deje de tomar **ABIRATERONA TUTEUR** 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, **ABIRATERONA TUTEUR** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Deje de tomar ABIRATERONA TUTEUR 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, tensión arterial alta, infección urinaria.

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

Niveles altos de grasas en sangre, elevaciones en las pruebas de la función hepática, dolor en el pecho, trastornos del ritmo cardíaco, insuficiencia cardíaca, taquicardia, 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).

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

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

5. Conservación de ABIRATERONA TUTEUR

- Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.



ABIRATERONA TUTEUR
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
Comprimidos

- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Conservar a temperatura menor a 25°C.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su médico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de ABIRATERONA TUTEUR

- 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, PVP K30, Lauril Sulfato Sódico, Dióxido de Silicio Coloidal y Estearato de Magnesio (ver sección 2. "ABIRATERONA TUTEUR contiene lactosa y sodio").

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos de **ABIRATERONA TUTEUR** se presentan en envases conteniendo 120 comprimidos.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede 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

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

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.


Laboratorio TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: Ernesto de las Carreras 2469/71, Béccar, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

ABIRATERONA TUTEUR® Comprimidos	 TUTEUR
	<i>Acetato de Abiraterona 250 mg</i>

PLAN DE GESTIÓN DE RIESGOS (PGR)

Plan de Dosificación
Anexo IV

ABIRATERONA TUTEUR Comprimidos	
	ACETATO DE ABIRATERONA 250mg

PLAN DE DOSIFICACIÓN

ANEXO IV

Contiene información para una dosificación adecuada de **ABIRATERONA TUTEUR**. **ABIRATERONA TUTEUR** es un comprimido que se administra vía oral. Cada comprimido contiene 250 mg de Acetato de Abiraterona y solo se podrá dispensar con receta médica.

La dosis recomendada de **ABIRATERONA TUTEUR** es de 1000 mg (cuatro comprimidos) una vez al día.

¿Cómo se debe tomar ABIRATERONA TUTEUR?

- Este medicamento se administra por vía oral.
- Se debe administrar **ABIRATERONA TUTEUR** lejos de las comidas.
- Se debe administrar **ABIRATERONA TUTEUR** como mínimo dos horas después de tomar cualquier alimento y no ingerir ningún alimento hasta al menos una hora después de tomar **ABIRATERONA TUTEUR**.
- Se deben ingerir los comprimidos enteros con agua.
- No se deben partir los comprimidos.


ABIRATERONA TUTEUR se administra junto con un medicamento llamado Prednisona o Prednisolona.

- Tendrá que tomar Prednisona o Prednisolona todos los días mientras esté tomando **ABIRATERONA TUTEUR**.

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.

Dosis omitida de ABIRATERONA TUTEUR

- Si olvidó tomar **ABIRATERONA TUTEUR** o Prednisona o Prednisolona, tome la dosis habitual al día siguiente.

<p style="text-align: center;">ABIRATERONA TUTEUR Comprimidos</p>	 TUTEUR
	ACETATO DE ABIRATERONA 250mg

- Si olvidó tomar **ABIRATERONA TUTEUR** o Prednisona o Prednisolona durante más de un día, consulte a su médico inmediatamente.

Interrupción el tratamiento con ABIRATERONA TUTEUR

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


Hepatotoxicidad

En pacientes que desarrollan hepatotoxicidad durante el tratamiento (elevación de la alanina aminotransferasa [ALT] o elevación de la aspartato aminotransferasa [AST] más de 5 veces por encima del límite superior de la normalidad [LSN]), se debe suspender el tratamiento inmediatamente. Una vez que las pruebas de la función hepática vuelvan a los valores basales del paciente, el tratamiento podrá reanudarse con una dosis reducida de 500 mg (dos comprimidos) una vez al día. En los pacientes que reanuden el tratamiento, se debe 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) 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 1000 mg de acetato de abiraterona. No hay datos clínicos de seguridad ni eficacia de dosis múltiples de acetato de

ABIRATERONA TUTEUR Comprimidos	
	ACETATO DE ABIRATERONA 250mg

abiraterona administrados a pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh Clase B o C). No se pueden predecir ajustes de dosis. Se debe evaluar con precaución el uso de ABIRATERONA en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en los cuales el beneficio debe superar claramente el posible riesgo ABIRATERONA no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, no existe experiencia clínica en pacientes con Cáncer de Próstata e insuficiencia renal grave, por lo que se recomienda precaución en estos pacientes

ABIRATERONA TUTEUR® Comprimidos	
	<i>Acetato de Abiraterona 250 mg</i>

Prospecto de ABIRATERONA TUTEUR®



ABIRATERONA TUTEUR
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
Comprimidos

PROYECTO DE PROSPECTO

ABIRATERONA TUTEUR
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
Comprimidos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

COMPOSICIÓN

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibición de la síntesis de andrógenos.

Clasificación ATC: L02BX03

INDICACIONES

ABIRATERONA TUTEUR 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 aún 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.

ACCION FARMACOLÓGICA

FARMACODINAMIA

Mecanismo de acción

Acetato de Abiraterona se convierte *in vivo* en Abiraterona, un inhibidor de la biosíntesis de andrógenos, que inhibe selectivamente la 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 -hidroxí 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, tales como el tratamiento con agonistas de 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 conjuntamente con análogos de la LHRH u orquiectomía.

Página 43 de 62



ABIRATERONA TUTEUR
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
Comprimidos

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 pacientes 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 dos ensayos clínicos de fase III multicéntricos, aleatorizados y controlados con placebo, realizados en pacientes con Cáncer de Próstata metastásico resistente a la castración. Un estudio incluyó a pacientes que no habían recibido Docetaxel; mientras que el otro estudio 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 ambos estudios se recomendó que los pacientes siguieran tomando los tratamientos en estudio hasta que se cumplieron los criterios de suspensión.

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 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 (65,4%), 15 de raza 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% de los pacientes tenían solo metástasis óseas, otro 30% de los pacientes presentaban metástasis óseas y de tejidos blandos o ganglios linfáticos y el 19% de los pacientes tenía únicamente metástasis de tejidos blandos o ganglios linfáticos. Se excluyó a los pacientes con metástasis viscerales.

Los co-objetivos primarios de eficacia fueron la supervivencia global o la supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr). Además de los co-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 supervivencia libre de progresión radiológica 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



ABIRATERONA TUTEUR
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
Comprimidos

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.

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

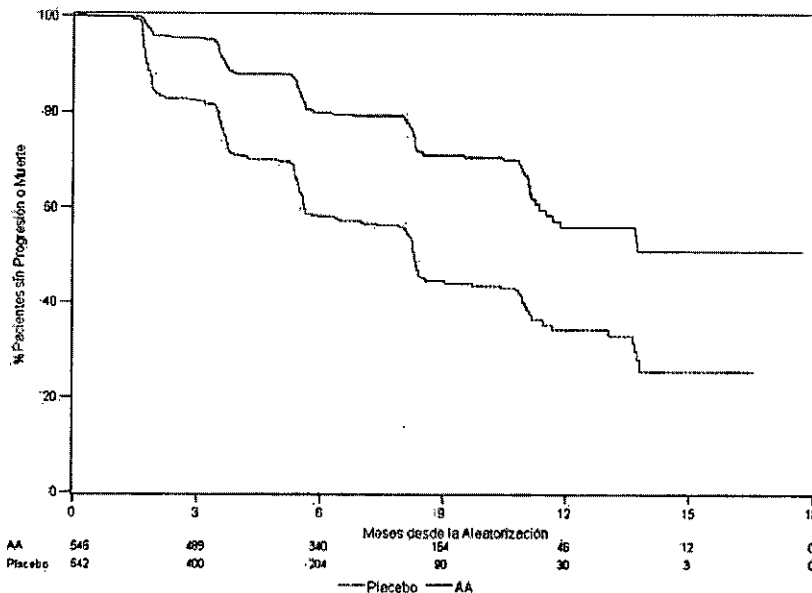
	Abiraterona (N= 546)	Placebo (N= 542)
Supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr)		
Progresión o muerte	150 (28%)	251 (46%)
Mediana de SLPr en meses (IC del 95%)	No alcanzada (11,66; NE)	8,3 (8,12; 8,54)
Valor p*	<0,0001	
Hazard ratio** (IC de 95%)	0,425 (0,347;0,522)	

NE = No Estimado

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

ABIRATERONA TUTEUR
 ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
 Comprimidos

No obstante se continuó con la recolección de datos de los sujetos hasta la fecha del segundo análisis intermedio de la supervivencia global (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 Abiraterona disminuyó el riesgo de progresión radiológica o de muerte en un 47% en comparación con el placebo (HR=0,530; IC del 95%: 0,451; 0,623; p< 0,0001). La mediana de la SLPr fue de 16,5 meses en el grupo de Abiraterona y de 8,3 meses en el grupo placebo.

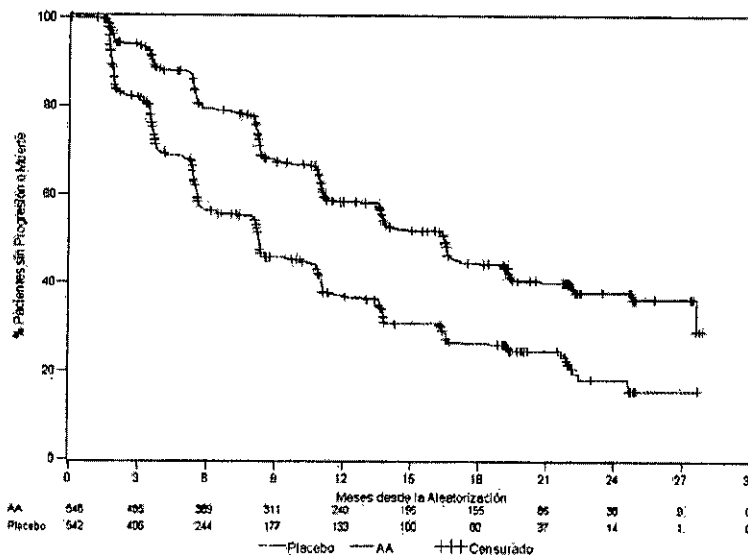
Tabla 2: Supervivencia libre de progresión radiológica de pacientes tratados con Abiraterona o placebo en combinación con Prednisona o Prednisolona más análogos de la LHRH u orquiectomía previa (En el segundo análisis intermedio de la SG-revisión del investigador)

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



ABIRATERONA TUTEUR
 ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
 Comprimidos

Se llevó a cabo el análisis planeado de la supervivencia global tras observarse 333 muertes. Se procedió a la apertura del estudio debido a la magnitud del beneficio clínico observado. El 27% (147 de 546) de los pacientes tratados con Abiraterona habían fallecido, en comparación con el 34% (186 de 542) de los tratados con placebo. La supervivencia global fue más prolongada con Abiraterona que con el placebo, con una reducción del 25% en el riesgo de muerte (HR=0,752; IC del 95%: 0,606; 0,934). El valor p fue de 0,0097 y no cumplió el valor preespecificado para la significación estadística.

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.

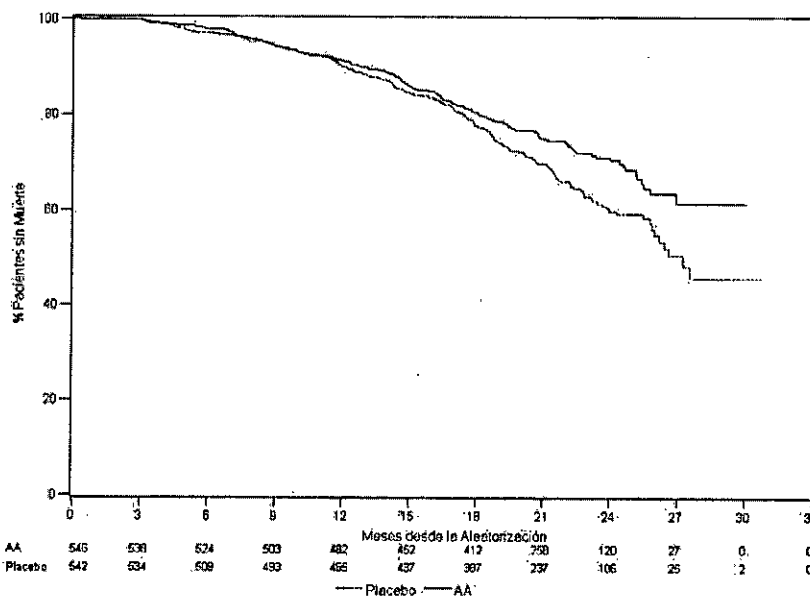
	Abiraterona (N= 546)	Placebo (N= 542)
Supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr)		
Muerte (%)	147 (27%)	186 (34%)
Mediana de la supervivencia(meses) (IC del 95%)	No alcanzada (NE; NE)	27,2 (25,95; NE)
Valor p*	0,0097	
Hazard ratio** (IC de 95%)	0,752 (0,606; 0,934)	

NE=No Estimado

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



AA= Abiraterona



ABIRATERONA TUTEUR
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
Comprimidos

Además de las mejoras observadas en supervivencia global 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 11,2 meses en los pacientes tratados con Abiraterona y de 5,6 meses en los tratados con placebo (HR= 0,488, IC del 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 del Cáncer de Próstata no se alcanzó en los pacientes tratados con Abiraterona y fue de 23,7 meses en los que recibieron placebo (HR= 0,686; IC del 95%: [0,566; 0,833], $p = 0,0001$).

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



ABIRATERONA TUTEUR
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
Comprimidos

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) conjuntamente con progresión radiológica y progresión sintomática o clínica según definición del protocolo. En este ensayo se excluyó a los pacientes que ya habían recibido tratamiento previo con Ketoconazol para el Cáncer de Próstata. La variable principal de eficacia fue la supervivencia global.

La mediana de edad de los pacientes seleccionados fue de 69 años (intervalo de 39-95). El número de pacientes tratados con Abiraterona por distribución de raza fue 737 caucásicos (93,2%), 28 de raza 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 de 797) de los pacientes tratados con Abiraterona, en comparación con el 55% (219 de 398) de los pacientes tratados con placebo, habían fallecido. En los pacientes tratados con Abiraterona se observó una mejora estadísticamente significativa 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 del 95%)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
Valor p ^a	<0,0001	
Hazard ratio (IC del 95%) ^b	0,646 (0,543; 0,768)	
Análisis Actualizado de la supervivencia		
Muerte (%)	501 (63%)	274 (69%)
Mediana de la supervivencia (meses) (IC del 95%)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
Hazard ratio (IC del 95%) ^b	0,740 (0,638; 0,859)	

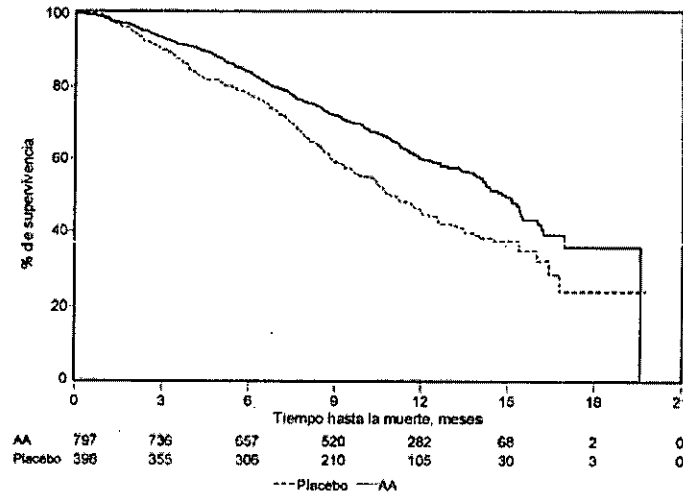
^aEl valor-p se deriva de una prueba de rangos logarítmicos estratificada según el índice del estado funcional ECOG (0-1 vs2), la valoración del dolor (ausente vs presente), el número de esquemas previos de quimioterapia (1 vs 2) y el tipo de progresión de la enfermedad (PSA solo vs radiológica).

^b El hazard ratio se deriva de un modelo proporcional estratificado de riesgos. Hazard ratio <1 favorece a Abiraterona.

ABIRATERONA TUTEUR
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
Comprimidos

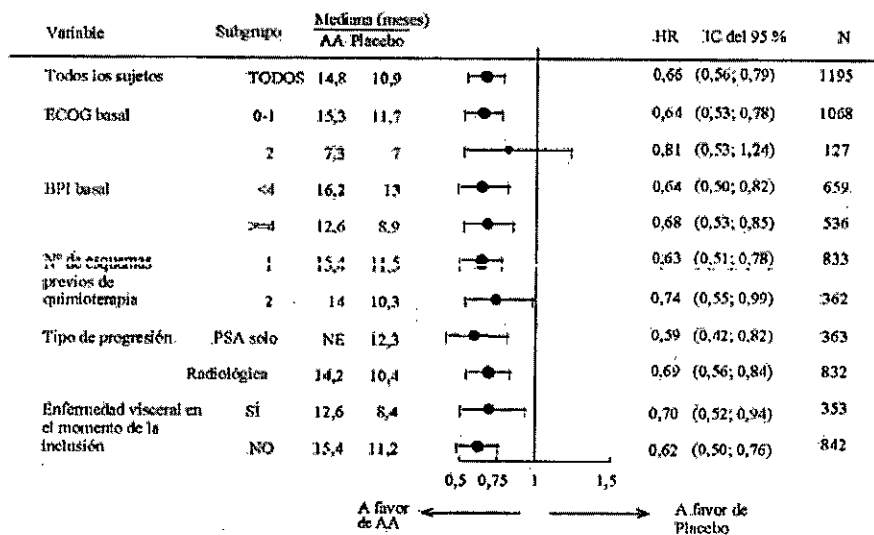
En todos los puntos temporales evaluados después de los primeros meses de tratamiento, una mayor proporción de los pacientes tratados con Abiraterona seguían vivos, en comparación con los pacientes que recibieron placebo (ver *Figura 4*).

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.



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 supervivencia global, todos los criterios de valoración secundarios del estudio favorecieron a Abiraterona y fueron estadísticamente significativos



ABIRATERONA TUTEUR
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
Comprimidos

después de realizar los ajustes necesarios para los distintos análisis tal y como se describe a continuación:

Los pacientes tratados con Abiraterona obtuvieron una tasa de respuesta del PSA total significativamente mayor (definida como una reducción $\geq 50\%$ con respecto al valor basal), en comparación con los que recibieron placebo, 38% frente al 10%, $p < 0,0001$.

La mediana del tiempo hasta la progresión del PSA fue de 10,2 meses en los pacientes tratados con Abiraterona y de 6,6 meses en los pacientes tratados con placebo (HR = 0,580; IC del 95%: [0,462; 0,728], $p < 0,0001$).

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

Dolor

La proporción de pacientes con alivio del dolor fue significativamente mayor en el grupo de Abiraterona que en el grupo de placebo (44% frente al 27 %, $p=0,0002$). La respuesta de alivio del dolor se definió como una reducción de al menos un 30% con respecto al valor basal de la puntuación BPI-SF de la intensidad del peor dolor 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 pacientes tratados con placebo al cabo de 6 meses (22% frente al 28 %), 12 meses (30% frente al 38%) y 18 meses (35% frente al 46%). La progresión del dolor se definió como un aumento con respecto al valor basal $\geq 30\%$ 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 $\geq 30\%$ 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 **FARMACODINAMIA**).



ABIRATERONA TUTEUR
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
Comprimidos

Absorción

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

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

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 Abiraterona se distribuye ampliamente a los tejidos periféricos.

Biotransformación

Tras la administración oral de acetato de ¹⁴C-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 1.000 mg de acetato de ¹⁴C-abiraterona, aproximadamente el 88% de la dosis radiactiva se recupera en las heces y el 5% aproximadamente en la orina. Los principales compuestos presentes en las heces son acetato de Abiraterona inalterado y Abiraterona (aproximadamente el 55% y el 22% de la dosis administrada, respectivamente).

Pacientes con insuficiencia hepática

La farmacocinética del acetato de Abiraterona se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática preexistente leve o moderada (Clases A y B de Child-Pugh, respectivamente) y en sujetos sanos control. La exposición sistémica a 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 Abiraterona se prolonga a aproximadamente 18 horas en pacientes con insuficiencia hepática leve y a aproximadamente 19 horas en pacientes con insuficiencia hepática moderada. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática preexistente leve. 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 **POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN Y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). Abiraterona no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver **POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN, CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).



ABIRATERONA TUTEUR
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
Comprimidos

En los pacientes que desarrollan hepatotoxicidad durante el tratamiento, es posible que haya que interrumpir el mismo y ajustar la dosis (ver **POSOLOGÍA Y FORMA 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 1.000 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 FORMA DE ADMINISTRACIÓN**). 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 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 y genotoxicidad. No se han realizado estudios de carcinogenicidad.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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 la información que aparece en el apartado **Forma de administración**).

La toma de los comprimidos con alimentos aumenta la exposición sistémica a Abiraterona (ver **Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción** y **FARMACOCINÉTICA**).

ABIRATERONA TUTEUR se debe tomar en combinación con Prednisona o Prednisolona a dosis bajas. La dosis recomendada de Prednisona o Prednisolona es de 10 mg al día.

Se debe 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.



ABIRATERONA TUTEUR
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
Comprimidos

Una vez al mes se debe monitorizar la tensión 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 **ADVERTENCIAS y Precauciones especiales de empleo**).

En los pacientes con hipopotasemia preexistente o en aquellos que desarrollan hipopotasemia durante el tratamiento con **ABIRATERONA TUTEUR**, se debe considerar mantener el nivel de potasio del paciente $\geq 4,0$ mM.

En cuanto a los pacientes que presenten toxicidades de Grado ≥ 3 , incluyendo hipertensión, hipopotasemia, edema y otras toxicidades no relacionadas con los mineralocorticoides, se debe suspender el tratamiento y establecer un control médico apropiado. El tratamiento con **ABIRATERONA TUTEUR** no se debe reanudar hasta que los síntomas de la toxicidad se hayan resuelto a Grado 1 ó a la situación basal.

Si se olvida una dosis diaria de **ABIRATERONA TUTEUR**, 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 alaninaaminotransferasa [ALT] o elevación de la aspartatoaminotransferasa [AST] más de 5 veces por encima del límite superior de la normalidad [LSN]), se debe suspender el tratamiento inmediatamente (ver **ADVERTENCIAS y Precauciones especiales de empleo**). Una vez que las pruebas de la función hepática vuelvan a los valores basales del paciente, el tratamiento podrá reanudarse con una dosis reducida de 500 mg (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) en cualquier momento durante el tratamiento, se debe suspender el mismo y no se debe reanudar en estos pacientes.

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 1.000 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 **ABIRATERONA TUTEUR** en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en los cuales el beneficio debe superar claramente el posible riesgo (ver **FARMACOCINÉTICA**). **ABIRATERONA TUTEUR** no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver **CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS y Precauciones de empleo 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



ABIRATERONA TUTEUR
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
Comprimidos

grave, por lo que se recomienda precaución en estos pacientes (ver **ADVERTENCIAS y Precauciones de empleo**).

Población pediátrica

No existe una indicación específica para este medicamento en la población pediátrica, puesto que el Cáncer de Próstata no está presente en niños ni adolescentes. No ha sido establecida la eficacia y seguridad de Abiraterona en la población pediátrica

Forma de administración

ABIRATERONA TUTEUR se debe tomar por lo menos dos horas después de las comidas y no ingerir ningún alimento hasta por lo menos una hora después. Los comprimidos se deben tragar enteros con agua.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Mujeres embarazadas o que puedan estarlo (ver **Fertilidad, embarazo y lactancia**).
- Insuficiencia hepática grave, Clase C de Child-Pugh (ver **POSOLÓGÍA y FORMA DE ADMINISTRACIÓN, ADVERTENCIAS y Precauciones Especiales y FARMACOCINÉTICA**).

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 **FARMACODINAMIA**). 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 (p. ej., pacientes tratados con glucósidos cardíacos) o retención de líquidos (p. ej., pacientes con insuficiencia cardíaca), angina de pecho grave o inestable, infarto de miocardio reciente o arritmia ventricular y pacientes con insuficiencia renal grave.

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) (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) o fracción de eyección cardíaca < 50%. En el estudio clínico con pacientes que no habían recibido quimioterapia se excluyó a los 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

Página 55 de 62



ABIRATERONA TUTEUR
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
Comprimidos

la NYHA (en el estudio con pacientes que no había recibido quimioterapia) (ver **REACCIONES ADVERSAS** y **FARMACODINAMIA**).

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 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 FORMA DE ADMINISTRACIÓN**).

Hepatotoxicidad e Insuficiencia hepática

En ensayos 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 veces por encima del límite superior de la normalidad, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento y monitorizar muy estrechamente la función hepática. Una vez que las pruebas de la función hepática vuelvan al valor basal del paciente, se podrá reanudar el tratamiento a dosis reducidas (ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**).

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 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 FORMA DE ADMINISTRACIÓN** y **FARMACOCINÉTICA**). Abiraterona no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**, **CONTRAINDICACIONES** y **FARMACOCINÉTICA**).

Retirada de corticosteroides y respuesta a situaciones de estrés

Se recomienda precaución y monitorizar la insuficiencia adrenocortical si los pacientes dejan de tomar Prednisona o Prednisolona. Si se mantiene el tratamiento con Abiraterona después de retirar los corticosteroides, se debe controlar en los pacientes la aparición de síntomas por exceso de mineralocorticoides (ver más arriba).



ABIRATERONA TUTEUR
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
Comprimidos

En pacientes tratados con Prednisona o Prednisolona que se vean sometidos a más estrés de lo habitual, puede estar indicado un aumento de la dosis de corticosteroides antes, durante y después de la situación estresante.

Densidad ósea

En los hombres con Cáncer de Próstata metastásico avanzado (Cáncer de Próstata resistente a castración) la densidad ósea puede estar reducida. El uso de Abiraterona en combinación con un glucocorticoide puede aumentar este efecto.

Uso previo 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.

Uso con quimioterapia

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

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 resistente a la castración puede aparecer anemia y disfunción sexual incluyendo a aquellos en tratamiento con Abiraterona.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

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**).

En un estudio realizado para evaluar los efectos del acetato de Abiraterona (administrado conjuntamente con Prednisona) en una sola dosis de Dextrometorfano, un sustrato del CYP2D6, la exposición sistémica (AUC) de Dextrometorfano aumentó en aproximadamente 2,9 veces. El AUC₂₄ del Dextrorfano, el metabolito activo de Dextrometorfano, aumentó aproximadamente un 33%.

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



ABIRATERONA TUTEUR
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
Comprimidos

metabolizados por el CYP2D6 son Metoprolol, Propranolol, Desipramina, Venlafaxina, Haloperidol, Risperidona, Propafenona, Flecainida, Codeína, Oxiconona y Tramadol (estos tres últimos medicamentos requieren el CYP2D6 para formar sus metabolitos analgésicos activos).

Según los datos obtenidos *in vitro*, Abiraterona es un inhibidor de la enzima metabolizadora hepática CYP2C8. Entre los ejemplos de medicamentos metabolizados por el CYP2C8 se incluyen Paclitaxel y Replaglinida. No hay datos clínicos sobre el uso de Abiraterona con fármacos que son sustratos del CYP2C8.

Según los datos obtenidos *in vitro*, Abiraterona es un sustrato del CYP3A4. Los efectos de inhibidores potentes del CYP3A4 (p.ej., Ketoconazol, Itraconazol, Claritromicina, Atazanavir, Nefazodona, Saquinavir, Telitromicina, Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir, Voriconazol) o inductores potentes del CYP3A4 (p.ej., Fenitoína, Carbamazepina, Rifampicina, Rifabutina, Rifapentina, Fenobarbital) en la farmacocinética de Abiraterona no se han evaluado *in vivo*. Se recomienda evitar o usar con precaución inhibidores e inductores potentes del CYP3A4 durante el tratamiento.

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 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 **Datos preclínicos sobre seguridad**).

Embarazo

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

Abiraterona no está indicado en mujeres.

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes observadas son edema periférico, hipopotasemia, hipertensión e infección urinaria.



ABIRATERONA TUTEUR
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
Comprimidos

Otras reacciones adversas importantes incluyen, trastornos cardíacos, hepatotoxicidad y fracturas. Abiraterona puede causar hipertensión, hipopotasemia y retención de líquidos como consecuencia farmacodinámica de su mecanismo de acción. En los ensayos clínicos, 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 21% frente al 11%; hipertensión 16% frente al 11% y retención de líquidos (edema periférico) 26% frente al 20%, respectivamente. En los pacientes tratados con Abiraterona, se observó hipopotasemia Grado 3 y 4 de CTCAE (versión 3.0) e hipertensión arterial Grado 3 y 4 de CTCAE (versión 3.0) en el 4% y el 2% 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 **ADVERTENCIAS y Precauciones especiales de empleo**).

Resumen tabulado de reacciones adversas

En los estudios de pacientes con Cáncer de Próstata avanzado metastásico que estaban tomando un análogo de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), o que se habían sometido a una orquiectomía, se administró Abiraterona a una dosis de 1.000 mg diarios en combinación con Prednisona o Prednisolona a dosis bajas (10 mg al día).

Las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos 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 ($< 1/10.000$).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos	
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes: Infección urinaria
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, arritmia, fibrilación auricular, taquicardia.
Trastornos vasculares	Muy frecuentes: Hipertensión
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes: Dispepsia
Trastornos hepato biliares	Frecuentes: Elevación de la alaninaaminotransferasa, elevación de la aspartato aminotransferasa.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: Exantema
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**



ABIRATERONA TUTEUR
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
Comprimidos

* La insuficiencia cardíaca incluye insuficiencia cardíaca congestiva, disfunción ventricular izquierda y disminución de la fracción de eyección.

** Fracturas incluyen todas las fracturas excepto la fractura patológica.

En pacientes tratados con Abiraterona se observaron las siguientes reacciones adversas Grado 3 de CTCAE (versión 3.0): 3% hipopotasemia; 2% de infecciones urinarias, elevación de la alaninaaminotransferasa, hipertensión, elevación de la aspartatoaminotransferasa, y 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 3.0) y angina de pecho. En < 1% de los pacientes se observó edema periférico Grado 4 de CTCAE (versión 3.0), hipopotasemia, infección urinaria, insuficiencia cardíaca y fracturas.

Descripción de algunas reacciones adversas

Reacciones cardiovasculares

En ambos 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 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) 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 deprivación de andrógenos, predominantemente con el uso de análogos de la LHRH, que se ha asociado a diabetes, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte cardíaca súbita. La incidencia de reacciones adversas cardiovasculares en los estudios de fase III de los pacientes tratados con Abiraterona frente a los tratados con placebo fue: hipertensión 14,5% frente al 10,5%, fibrilación auricular 3,4% frente al 3,4%, taquicardia 2,8% frente al 1,7%, angina de pecho 1,9% frente al 0,9%, insuficiencia cardíaca 1,9% frente al 0,6% y arritmia 1,1% frente al 0,4%.

Hepatotoxicidad

Se ha notificado hepatotoxicidad con elevación de ALT, aspartato transaminasa (AST) y bilirrubina total en pacientes tratados con Abiraterona. En todos los ensayos clínicos se notificaron elevaciones en las pruebas de función hepática (un incremento de ALT o AST > 5 x LSN o incremento de bilirrubina > 1,5 x LSN) en aproximadamente el 4% de los pacientes que recibieron Abiraterona, generalmente en los 3 meses siguientes al inicio del tratamiento. En el ensayo clínico de pacientes que habían recibido quimioterapia previa, los 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 Abiraterona. En dos casos se produjeron importantes incrementos en las pruebas de función hepática (ver **ADVERTENCIAS y Precauciones especiales de empleo**). Estos dos 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 un paciente 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 de Grado 3 ó 4 en 35 pacientes (6,5%) tratados con 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

Página 60 de 62



ABIRATERONA TUTEUR
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
Comprimidos

de Abiraterona). Se notificaron suspensiones del tratamiento debido a aumento de la ALT y la AST en el 1,7% y el 1,3% de los pacientes tratados con Abiraterona y en el 0,2% y el 0% de los tratados con placebo, respectivamente. 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 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 ensayo 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 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 **POSOLOGÍA y Forma 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.

SOBREDOSIS

No se ha notificado ningún caso de sobredosis en los ensayos clínicos.

No existe ningún antídoto específico. En caso de sobredosis, se debe interrumpir la administración y adoptar medidas de apoyo general, incluyendo la monitorización de 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

PRESENTACION

ABIRATERONA TUTEUR/ Abiraterona 250 mg, comprimidos:

Envases conteniendo 120 comprimidos.

CONSERVACION

Conservar a temperatura menor a 25°C.

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°:



ABIRATERONA TUTEUR
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
Comprimidos

LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842/848, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Elaborado en: Ernesto de las Carreras 2469/71, Béccar, Provincia de Buenos Aires, Argentina.



CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT



FERRINI Jorgelina María De Los Angeles
Co Directora Técnica
Tuteur S.A.C.I.F.I.A.
30589864642



LOPEZ Ricardo Manuel
Apoderado
Tuteur S.A.C.I.F.I.A.
30-58986464-2



ABIRATERONA TUTEUR
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
Comprimidos

PROYECTO DE PROSPECTO

ABIRATERONA TUTEUR
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
Comprimidos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

COMPOSICIÓN

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibición de la síntesis de andrógenos.
Clasificación ATC: L02BX03

INDICACIONES

ABIRATERONA TUTEUR 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 aún 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.

ACCION FARMACOLÓGICA
FARMACODINAMIA

Mecanismo de acción

Acetato de Abiraterona se convierte *in vivo* en Abiraterona, un inhibidor de la biosíntesis de andrógenos, que inhibe selectivamente la 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, tales como el tratamiento con agonistas de 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 conjuntamente con análogos de la LHRH u orquiectomía.

Página 1 de 20



ABIRATERONA TUTEUR
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
Comprimidos

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 pacientes 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 dos ensayos clínicos de fase III multicéntricos, aleatorizados y controlados con placebo, realizados en pacientes con Cáncer de Próstata metastásico resistente a la castración. Un estudio incluyó a pacientes que no habían recibido Docetaxel; mientras que el otro estudio 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 ambos estudios se recomendó que los pacientes siguieran tomando los tratamientos en estudio hasta que se cumplieron los criterios de suspensión.

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 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 (65,4%), 15 de raza 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% de los pacientes tenían solo metástasis óseas, otro 30% de los pacientes presentaban metástasis óseas y de tejidos blandos o ganglios linfáticos y el 19% de los pacientes tenía únicamente metástasis de tejidos blandos o ganglios linfáticos. Se excluyó a los pacientes con metástasis viscerales.

Los co-objetivos primarios de eficacia fueron la supervivencia global o la supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr). Además de los co-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 supervivencia libre de progresión radiológica 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

ABIRATERONA TUTEUR
 ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
 Comprimidos

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.

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

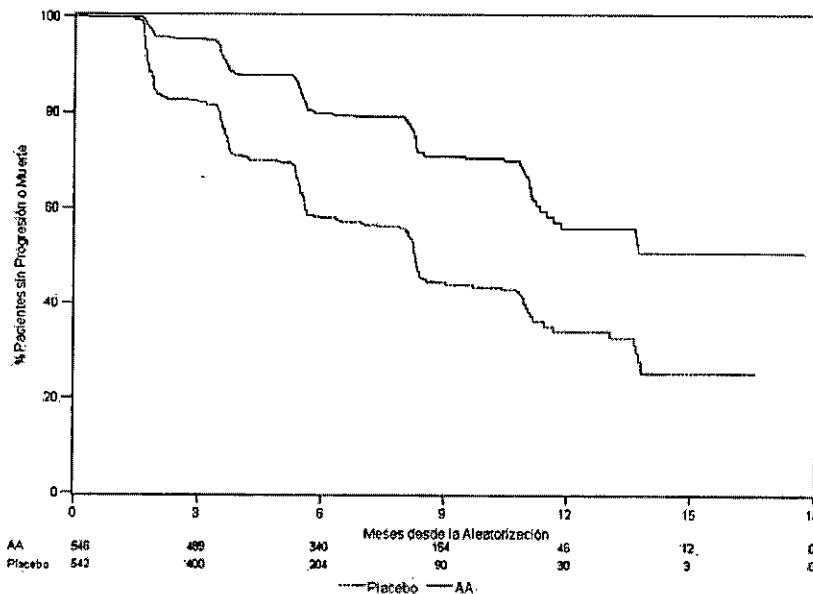
	Abiraterona (N= 546)	Placebo (N= 542)
Supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr)		
Progresión o muerte	150 (28%)	251 (46%)
Mediana de SLPr en meses (IC del 95%)	No alcanzada (11,66; NE)	8,3 (8,12; 8,54)
Valor p*	<0,0001	
Hazard ratio** (IC de 95%)	0,425 (0,347;0,522)	

NE = No Estimado

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



ABIRATERONA TUTEUR
 ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
 Comprimidos

No obstante se continuó con la recolección de datos de los sujetos hasta la fecha del segundo análisis intermedio de la supervivencia global (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 Abiraterona disminuyó el riesgo de progresión radiológica o de muerte en un 47% en comparación con el placebo (HR=0,530; IC del 95%: 0,451; 0,623; p< 0,0001). La mediana de la SLPr fue de 16,5 meses en el grupo de Abiraterona y de 8,3 meses en el grupo placebo.

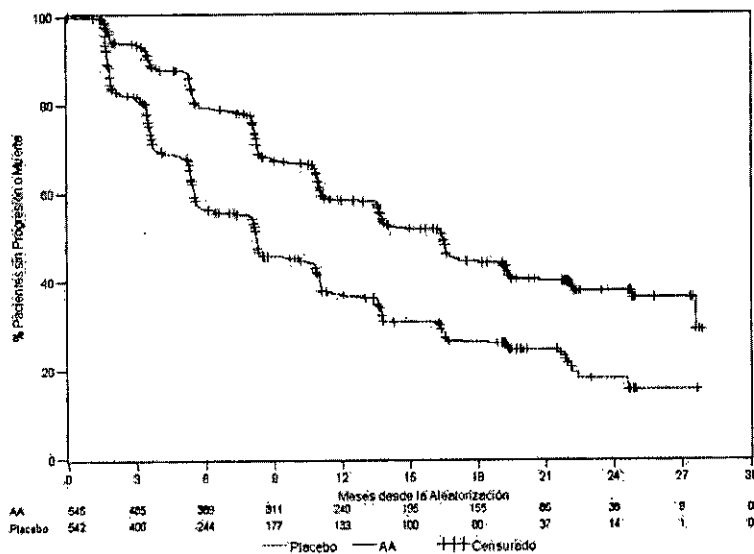
Tabla 2: Supervivencia libre de progresión radiológica de pacientes tratados con Abiraterona o placebo en combinación con Prednisona o Prednisolona más análogos de la LHRH u orquiectomía previa (En el segundo análisis intermedio de la SG-revisión del investigador)

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



ABIRATERONA TUTEUR
 ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
 Comprimidos

Se llevó a cabo el análisis planeado de la supervivencia global tras observarse 333 muertes. Se procedió a la apertura del estudio debido a la magnitud del beneficio clínico observado. El 27% (147 de 546) de los pacientes tratados con Abiraterona habían fallecido, en comparación con el 34% (186 de 542) de los tratados con placebo. La supervivencia global fue más prolongada con Abiraterona que con el placebo, con una reducción del 25% en el riesgo de muerte (HR=0,752; IC del 95%: 0,606; 0,934). El valor p fue de 0,0097 y no cumplió el valor preespecificado para la significación estadística.

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.

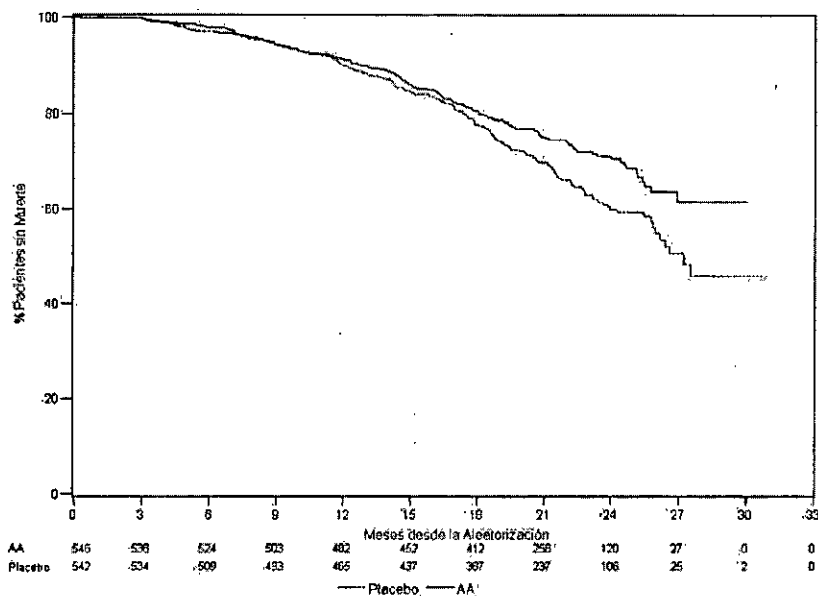
	Abiraterona (N= 546)	Placebo (N= 542)
Supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr)		
Muerte (%)	147 (27%)	186 (34%)
Mediana de la supervivencia(meses) (IC del 95%)	No alcanzada (NE; NE)	27,2 (25,95; NE)
Valor p*	0,0097	
Hazard ratio** (IC de 95%)	0,752 (0,606; 0,934)	

NE=No Estimado

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



AA= Abiraterona



ABIRATERONA TUTEUR
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
Comprimidos

Además de las mejoras observadas en supervivencia global 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 11,2 meses en los pacientes tratados con Abiraterona y de 5,6 meses en los tratados con placebo (HR= 0,488, IC del 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 del Cáncer de Próstata no se alcanzó en los pacientes tratados con Abiraterona y fue de 23,7 meses en los que recibieron placebo (HR= 0,686; IC del 95%: [0,566; 0,833], $p = 0,0001$).

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



ABIRATERONA TUTEUR
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
Comprimidos

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) conjuntamente con progresión radiológica y progresión sintomática o clínica según definición del protocolo. En este ensayo se excluyó a los pacientes que ya habían recibido tratamiento previo con Ketoconazol para el Cáncer de Próstata. La variable principal de eficacia fue la supervivencia global.

La mediana de edad de los pacientes seleccionados fue de 69 años (intervalo de 39-95). El número de pacientes tratados con Abiraterona por distribución de raza fue 737 caucásicos (93,2%), 28 de raza 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 de 797) de los pacientes tratados con Abiraterona, en comparación con el 55% (219 de 398) de los pacientes tratados con placebo, habían fallecido. En los pacientes tratados con Abiraterona se observó una mejora estadísticamente significativa 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 del 95%)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
Valor p ^a	<0,0001	
Hazard ratio (IC del 95%) ^b	0,646 (0,543; 0,768)	
Análisis Actualizado de la supervivencia		
Muerte (%)	501 (63%)	274 (69%)
Mediana de la supervivencia (meses) (IC del 95%)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
Hazard ratio (IC del 95%) ^b	0,740 (0,638; 0,859)	

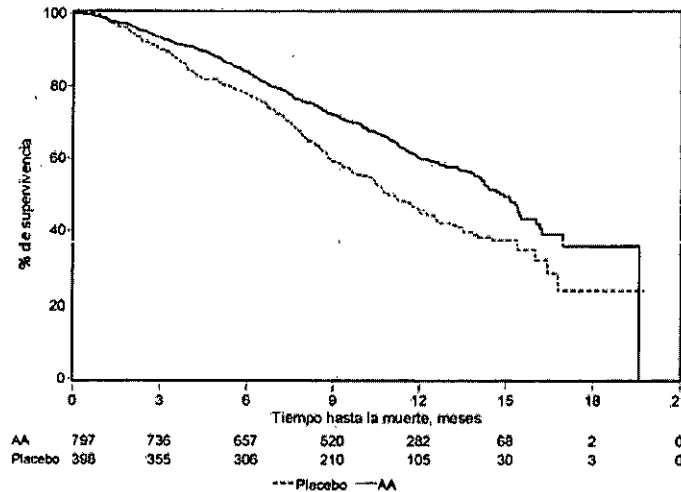
^aEl valor-p se deriva de una prueba de rangos logarítmicos estratificada según el índice del estado funcional ECOG (0-1 vs2), la valoración del dolor (ausente vs presente), el número de esquemas previos de quimioterapia (1 vs 2) y el tipo de progresión de la enfermedad (PSA solo vs radiológica).

^b El hazard ratio se deriva de un modelo proporcional estratificado de riesgos. Hazard ratio <1 favorece a Abiraterona.

ABIRATERONA TUTEUR
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
Comprimidos

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



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%

Variable	Subgrupo	Mediana (meses)		HR	IC del 95 %	N
		AA	Placebo			
Todos los sujetos	TODOS	14,8	10,9	0,66	(0,56; 0,79)	1195
ECOG basal	0-1	15,3	11,7	0,64	(0,53; 0,78)	1068
	2	7,3	7	0,81	(0,53; 1,24)	127
BPI basal	<4	16,2	13	0,64	(0,50; 0,82)	659
	≥4	12,6	8,9	0,68	(0,53; 0,85)	536
Nº de esquemas previos de quimioterapia	1	15,4	11,5	0,63	(0,51; 0,78)	833
	2	14	10,3	0,74	(0,55; 0,99)	362
Tipo de progresión	PSA solo	NE	12,3	0,59	(0,42; 0,82)	363
	Radiológica	14,2	10,4	0,69	(0,56; 0,84)	832
Enfermedad visceral en el momento de la inclusión	SÍ	12,6	8,4	0,70	(0,52; 0,94)	353
	NO	15,4	11,2	0,62	(0,50; 0,76)	842

0,5 0,75 1 1,5

← A favor de AA A favor de Placebo →

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

Además de la mejoría observada en la supervivencia global, todos los criterios de valoración secundarios del estudio favorecieron a Abiraterona y fueron estadísticamente significativos



ABIRATERONA TUTEUR
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
Comprimidos

después de realizar los ajustes necesarios para los distintos análisis tal y como se describe a continuación:

Los pacientes tratados con Abiraterona obtuvieron una tasa de respuesta del PSA total significativamente mayor (definida como una reducción $\geq 50\%$ con respecto al valor basal), en comparación con los que recibieron placebo, 38% frente al 10%, $p < 0,0001$.

La mediana del tiempo hasta la progresión del PSA fue de 10,2 meses en los pacientes tratados con Abiraterona y de 6,6 meses en los pacientes tratados con placebo (HR = 0,580; IC del 95%: [0,462; 0,728], $p < 0,0001$).

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

Dolor

La proporción de pacientes con alivio del dolor fue significativamente mayor en el grupo de Abiraterona que en el grupo de placebo (44% frente al 27 %, $p=0,0002$). La respuesta de alivio del dolor se definió como una reducción de al menos un 30% con respecto al valor basal de la puntuación BPI-SF de la intensidad del peor dolor 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 pacientes tratados con placebo al cabo de 6 meses (22% frente al 28 %), 12 meses (30% frente al 38%) y 18 meses (35% frente al 46%). La progresión del dolor se definió como un aumento con respecto al valor basal $\geq 30\%$ 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 $\geq 30\%$ 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 **FARMACODINAMIA**).



ABIRATERONA TUTEUR
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
Comprimidos

Absorción

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

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

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 Abiraterona se distribuye ampliamente a los tejidos periféricos.

Biotransformación

Tras la administración oral de acetato de ¹⁴C-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 1.000 mg de acetato de ¹⁴C-abiraterona, aproximadamente el 88% de la dosis radiactiva se recupera en las heces y el 5% aproximadamente en la orina. Los principales compuestos presentes en las heces son acetato de Abiraterona inalterado y Abiraterona (aproximadamente el 55% y el 22% de la dosis administrada, respectivamente).

Pacientes con insuficiencia hepática

La farmacocinética del acetato de Abiraterona se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática preexistente leve o moderada (Clases A y B de Child-Pugh, respectivamente) y en sujetos sanos control. La exposición sistémica a 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 Abiraterona se prolonga a aproximadamente 18 horas en pacientes con insuficiencia hepática leve y a aproximadamente 19 horas en pacientes con insuficiencia hepática moderada. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática preexistente leve. 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 FORMA DE ADMINISTRACIÓN Y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). Abiraterona no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN, CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).



ABIRATERONA TUTEUR
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
Comprimidos

En los pacientes que desarrollan hepatotoxicidad durante el tratamiento, es posible que haya que interrumpir el mismo y ajustar la dosis (ver **POSOLOGÍA Y FORMA 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 1.000 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 FORMA DE ADMINISTRACIÓN**). 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 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 y genotoxicidad. No se han realizado estudios de carcinogenicidad.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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 la información que aparece en el apartado **Forma de administración**).

La toma de los comprimidos con alimentos aumenta la exposición sistémica a Abiraterona (ver **Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción** y **FARMACOCINÉTICA**).

ABIRATERONA TUTEUR se debe tomar en combinación con Prednisona o Prednisolona a dosis bajas. La dosis recomendada de Prednisona o Prednisolona es de 10 mg al día.

Se debe 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.



ABIRATERONA TUTEUR
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
Comprimidos

Una vez al mes se debe monitorizar la tensión 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 **ADVERTENCIAS y Precauciones especiales de empleo**).

En los pacientes con hipopotasemia preexistente o en aquellos que desarrollan hipopotasemia durante el tratamiento con **ABIRATERONA TUTEUR**, se debe considerar mantener el nivel de potasio del paciente $\geq 4,0$ mM.

En cuanto a los pacientes que presenten toxicidades de Grado ≥ 3 , incluyendo hipertensión, hipopotasemia, edema y otras toxicidades no relacionadas con los mineralocorticoides, se debe suspender el tratamiento y establecer un control médico apropiado. El tratamiento con **ABIRATERONA TUTEUR** no se debe reanudar hasta que los síntomas de la toxicidad se hayan resuelto a Grado 1 ó a la situación basal.

Si se olvida una dosis diaria de **ABIRATERONA TUTEUR**, 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 alaninaaminotransferasa [ALT] o elevación de la aspartatoaminotransferasa [AST] más de 5 veces por encima del límite superior de la normalidad [LSN]), se debe suspender el tratamiento inmediatamente (ver **ADVERTENCIAS y Precauciones especiales de empleo**). Una vez que las pruebas de la función hepática vuelvan a los valores basales del paciente, el tratamiento podrá reanudarse con una dosis reducida de 500 mg (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) en cualquier momento durante el tratamiento, se debe suspender el mismo y no se debe reanudar en estos pacientes.

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 1.000 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 **ABIRATERONA TUTEUR** en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en los cuales el beneficio debe superar claramente el posible riesgo (ver **FARMACOCINÉTICA**). **ABIRATERONA TUTEUR** no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver **CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS y Precauciones de empleo 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



ABIRATERONA TUTEUR
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
Comprimidos

grave, por lo que se recomienda precaución en estos pacientes (ver **ADVERTENCIAS y Precauciones de empleo**).

Población pediátrica

No existe una indicación específica para este medicamento en la población pediátrica, puesto que el Cáncer de Próstata no está presente en niños ni adolescentes. No ha sido establecida la eficacia y seguridad de Abiraterona en la población pediátrica

Forma de administración

ABIRATERONA TUTEUR se debe tomar por lo menos dos horas después de las comidas y no ingerir ningún alimento hasta por lo menos una hora después. Los comprimidos se deben tragar enteros con agua.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Mujeres embarazadas o que puedan estarlo (ver **Fertilidad, embarazo y lactancia**).
- Insuficiencia hepática grave, Clase C de Child-Pugh (ver **POSOLOGÍA y FORMA DE ADMINISTRACIÓN, ADVERTENCIAS y Precauciones Especiales y FARMACOCINÉTICA**).

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 **FARMACODINAMIA**). 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 (p. ej., pacientes tratados con glucósidos cardíacos) o retención de líquidos (p. ej., pacientes con insuficiencia cardíaca), angina de pecho grave o inestable, infarto de miocardio reciente o arritmia ventricular y pacientes con insuficiencia renal grave.

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 trombóticos arteriales en los últimos 6 meses, angina grave o inestable, insuficiencia cardíaca de Clase III o IV de la New York Heart Association (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) o fracción de eyección cardíaca < 50%. En el estudio clínico con pacientes que no habían recibido quimioterapia se excluyó a los 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



ABIRATERONA TUTEUR
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
Comprimidos

la NYHA (en el estudio con pacientes que no había recibido quimioterapia) (ver **REACCIONES ADVERSAS** y **FARMACODINAMIA**).

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 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 FORMA DE ADMINISTRACIÓN**).

Hepatotoxicidad e Insuficiencia hepática

En ensayos 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 veces por encima del límite superior de la normalidad, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento y monitorizar muy estrechamente la función hepática. Una vez que las pruebas de la función hepática vuelvan al valor basal del paciente, se podrá reanudar el tratamiento a dosis reducidas (ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**).

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 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 FORMA DE ADMINISTRACIÓN** y **FARMACOCINÉTICA**). Abiraterona no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**, **CONTRAINDICACIONES** y **FARMACOCINÉTICA**).

Retirada de corticosteroides y respuesta a situaciones de estrés

Se recomienda precaución y monitorizar la insuficiencia adrenocortical si los pacientes dejan de tomar Prednisona o Prednisolona. Si se mantiene el tratamiento con Abiraterona después de retirar los corticosteroides, se debe controlar en los pacientes la aparición de síntomas por exceso de mineralocorticoides (ver más arriba).



ABIRATERONA TUTEUR
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
Comprimidos

En pacientes tratados con Prednisona o Prednisolona que se vean sometidos a más estrés de lo habitual, puede estar indicado un aumento de la dosis de corticosteroides antes, durante y después de la situación estresante.

Densidad ósea

En los hombres con Cáncer de Próstata metastásico avanzado (Cáncer de Próstata resistente a castración) la densidad ósea puede estar reducida. El uso de Abiraterona en combinación con un glucocorticoide puede aumentar este efecto.

Uso previo 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.

Uso con quimioterapia

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

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

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

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**).

En un estudio realizado para evaluar los efectos del acetato de Abiraterona (administrado conjuntamente con Prednisona) en una sola dosis de Dextrometorfano, un sustrato del CYP2D6, la



ABIRATERONA TUTEUR
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
Comprimidos

exposición sistémica (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 Abiraterona conjuntamente con medicamentos activados o metabolizados por el CYP2D6, en especial medicamentos con un índice terapéutico estrecho. Se debe considerar la reducción de la dosis de medicamentos con un índice terapéutico estrecho que sean metabolizados por el CYP2D6. Algunos ejemplos de medicamentos metabolizados por el CYP2D6 son Metoprolol, Propranolol, Desipramina, Venlafaxina, Haloperidol, Risperidona, Propafenona, Flecainida, Codeína, Oxidodona y Tramadol (estos tres últimos medicamentos requieren el CYP2D6 para formar sus metabolitos analgésicos activos).

Según los datos obtenidos *in vitro*, Abiraterona es un inhibidor de la enzima metabolizadora hepática CYP2C8. Entre los ejemplos de medicamentos metabolizados por el CYP2C8 se incluyen Paclitaxel y Replaglinida. No hay datos clínicos sobre el uso de Abiraterona con fármacos que son sustratos del CYP2C8.

Según los datos obtenidos *in vitro*, Abiraterona es un sustrato del CYP3A4. Los efectos de inhibidores potentes del CYP3A4 (p.ej., Ketoconazol, Itraconazol, Claritromicina, Atazanavir, Nefazodona, Saquinavir, Telitromicina, Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir, Voriconazol) o inductores potentes del CYP3A4 (p.ej., Fenitoína, Carbamazepina, Rifampicina, Rifabutina, Rifapentina, Fenobarbital) en la farmacocinética de Abiraterona no se han evaluado *in vivo*. Se recomienda evitar o usar con precaución inhibidores e inductores potentes del CYP3A4 durante el tratamiento.

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 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 **Datos preclínicos sobre seguridad**).

Embarazo

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

Abiraterona no está indicado en mujeres.

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas



ABIRATERONA TUTEUR
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
Comprimidos

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes observadas son edema periférico, hipopotasemia, hipertensión e infección urinaria.

Otras reacciones adversas importantes incluyen, trastornos cardíacos, hepatotoxicidad y fracturas. Abiraterona puede causar hipertensión, hipopotasemia y retención de líquidos como consecuencia farmacodinámica de su mecanismo de acción. En los ensayos clínicos, 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 21% frente al 11%; hipertensión 16% frente al 11% y retención de líquidos (edema periférico) 26% frente al 20%, respectivamente. En los pacientes tratados con Abiraterona, se observó hipopotasemia Grado 3 y 4 de CTCAE (versión 3.0) e hipertensión arterial Grado 3 y 4 de CTCAE (versión 3.0) en el 4% y el 2% 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 **ADVERTENCIAS y Precauciones especiales de empleo**).

Resumen tabulado de reacciones adversas

En los estudios de pacientes con Cáncer de Próstata avanzado metastásico que estaban tomando un análogo de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), o que se habían sometido a una orquiectomía, se administró Abiraterona a una dosis de 1.000 mg diarios en combinación con Prednisona o Prednisolona a dosis bajas (10 mg al día).

Las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos 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 ($< 1/10.000$).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos	
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes: Infección urinaria Frecuente: Sepsis
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, arritmia, fibrilación auricular, taquicardia. No conocida: Infarto de miocardio
Trastornos vasculares	Muy frecuentes: Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raras: Alveolitis alérgica ^a



ABIRATERONA TUTEUR

ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg

Comprimidos

Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente: Diarrea Frecuentes: Dispepsia
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes: Elevación de la alaninaaminotransferasa, elevación de la aspartato aminotransferasa
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 todas las fracturas excepto la fractura patológica.

^a Notificaciones espontáneas procedentes de la experiencia postcomercialización.

En pacientes tratados con Abiraterona se observaron las siguientes reacciones adversas Grado 3 de CTCAE (versión 3.0): 3% hipopotasemia; 2% de infecciones urinarias, elevación de la alaninaaminotransferasa, hipertensión, elevación de la aspartatoaminotransferasa, y 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 3.0) y angina de pecho. En < 1% de los pacientes se observó edema periférico Grado 4 de CTCAE (versión 3.0), hipopotasemia, infección urinaria, insuficiencia cardíaca y fracturas.

Descripción de algunas reacciones adversas

Reacciones cardiovasculares

En ambos 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 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) 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 deprivación de andrógenos, predominantemente con el uso de análogos de la LHRH, que se ha asociado a diabetes, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte cardíaca súbita. La incidencia de reacciones adversas cardiovasculares en los estudios de fase III de los pacientes tratados con Abiraterona frente a los tratados con placebo fue: hipertensión 14,5% frente al 10,5%, fibrilación auricular 3,4% frente al 3,4%, taquicardia 2,8% frente al 1,7%, angina de pecho 1,9% frente al 0,9%, insuficiencia cardíaca 1,9% frente al 0,6% y arritmia 1,1% frente al 0,4%.

Hepatotoxicidad

Se ha notificado hepatotoxicidad con elevación de ALT, aspartato transaminasa (AST) y bilirrubina total en pacientes tratados con Abiraterona. En todos los ensayos clínicos se notificaron elevaciones en las pruebas de función hepática (un incremento de ALT o AST > 5 x LSN o



ABIRATERONA TUTEUR
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
Comprimidos

incremento de bilirrubina $> 1,5 \times \text{LSN}$) en aproximadamente el 4% de los pacientes que recibieron Abiraterona, generalmente en los 3 meses siguientes al inicio del tratamiento. En el ensayo clínico de pacientes que habían recibido quimioterapia previa, los 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 $> 5 \times \text{LSN}$, o la bilirrubina se elevó $> 3 \times \text{LSN}$, se interrumpió o se suspendió el tratamiento con Abiraterona. En dos casos se produjeron importantes incrementos en las pruebas de función hepática (ver **ADVERTENCIAS y Precauciones especiales de empleo**). Estos dos pacientes con función hepática basal normal presentaron elevación de la ALT o la AST de 15 a 40 $\times \text{LSN}$ y de la bilirrubina de 2 a 6 $\times \text{LSN}$. Tras la suspensión de Abiraterona, 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 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 de Grado 3 ó 4 en 35 pacientes (6,5%) tratados con 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 Abiraterona). Se notificaron suspensiones del tratamiento debido a aumento de la ALT y la AST en el 1,7% y el 1,3% de los pacientes tratados con Abiraterona y en el 0,2% y el 0% de los tratados con placebo, respectivamente. 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 con pacientes que había recibido quimioterapia previa, se excluyó a los pacientes con valores basales de ALT y AST $\geq 2,5 \times \text{LSN}$ en ausencia de metástasis hepáticas y $> 5 \times \text{LSN}$ en presencia de metástasis hepáticas. En el ensayo 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 $\geq 2,5 \times \text{LSN}$. 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 **POSOLOGÍA y Forma de administración**). El tratamiento no se reanudó en pacientes con elevación de la ALT o la AST $> 20 \times \text{LSN}$. No se ha establecido la seguridad de la reanudación del tratamiento en dichos pacientes. Se desconoce el mecanismo de hepatotoxicidad.

SOBREDOSIS

No se ha notificado ningún caso de sobredosis en los ensayos clínicos.

No existe ningún antídoto específico. En caso de sobredosis, se debe interrumpir la administración y adoptar medidas de apoyo general, incluyendo la monitorización de 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



ABIRATERONA TUTEUR
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
Comprimidos

PRESENTACION

ABIRATERONA TUTEUR/ Abiraterona 250 mg, comprimidos:
Envases conteniendo 120 comprimidos.

CONSERVACION

Conservar a temperatura menor a 25°C.

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°:

LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842/848, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Elaborado en: Ernesto de las Carreras 2469/71, Béccar, Provincia de Buenos Aires, Argentina.



CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT



FERRINI Jorgelina María De Los Angeles
Co Directora Técnica
Tuteur S.A.C.I.F.I.A.
30589864642



CASAGNA Edgardo Dario
Apoderado y Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
30-58986464-2



ABIRATERONA TUTEUR
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
Comprimidos

PROYECTO DE RÓTULO: ETIQUETA

ABIRATERONA TUTEUR
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
Comprimidos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina
120 comprimidos

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

Conservar a temperaturas menores a 25°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

ELABORADO EN: Ernesto de las Carreras 2469/71, Béccar, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°:

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:



CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT



FERRINI Jorgelina María De Los Angeles
Co Directora Técnica
Tuteur S.A.C.I.F.I.A.
30589864642



CASTAGNA Edgardo Dario
Apoderado y Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
30-58986464-2



ABIRATERONA TUTEUR
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
Comprimidos

PROYECTO DE RÓTULO: ETIQUETA

ABIRATERONA TUTEUR
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
Comprimidos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina
120 comprimidos

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

Conservar a temperaturas menores a 25°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

ELABORADO EN: Ernesto de las Carreras 2469/71, Béccar, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°:

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:



CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT



FERRINI Jorgelina María De Los Angeles
Co Directora Técnica
Tuteur S.A.C.I.F.I.A.
30589864642



CASTAGNA Edgardo Dario
Apoderado y Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
30-58986464-2



ABIRATERONA TUTEUR
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
Comprimidos

PROYECTO DE RÓTULO: ETIQUETA

ABIRATERONA TUTEUR
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
Comprimidos

Industria Argentina

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

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Certificado N°:

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:



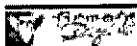
CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT



FERRINI Jorgelina María De Los Angeles
Co Directora Técnica
Tuteur S.A.C.I.F.I.A.
30589864642



CASTAGNA Edgardo Dario
CO Director Técnico y Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
30-58986464-2





Buenos Aires, 26 DE SEPTIEMBRE DE 2014.-

DISPOSICIÓN N° 6924

ANEXO

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 57538

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

N° de Legajo de la empresa: 9949

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: ABIRATERONA TUTEUR

Nombre Genérico (IFA/s): ABIRATERONA ACETATO

Concentración: 250 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

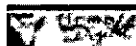
Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Página 1 de 4



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.508, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-



Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

ABIRATERONA ACETATO 250 mg

Excipiente (s)

LACTOSA MONOHIDRATO 198,65 mg NÚCLEO
CELULOSA (MICROCRISTALINA) 141,22 mg NÚCLEO
CROSCARMELOSA SODICA 42,9 mg NÚCLEO
POVIDONA (PVP K-30) 35,75 mg NÚCLEO
LAURIL SULFATO DE SODIO 28,6 mg NÚCLEO
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 7,15 mg NÚCLEO
ESTEARATO DE MAGNESIO 10,73 mg NÚCLEO

Solventes: No corresponde

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO PEAD CON TAPA

Contenido por envase primario: FRASCO CONTENIENDO 120 COMPRIMIDOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO UN FRASCO

Presentaciones: 120

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 10 °C hasta 25 °C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L02BX03

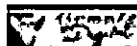
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161.
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA





Clasificación farmacológica: TERAPIA ENDÓCRINA

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: ABIRATERONA TUTEUR 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 deprivación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aún 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.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S.A.	8293/10	ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469/71 - BECCAR - PARTIDO DE SAN ISIDRO	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S.A.	8293/10	ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469/71 - BECCAR - PARTIDO DE SAN ISIDRO	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
--------------	---	------------------------	-----------	------

Tel. (+54-11) 4340-0600 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161.
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA





TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	2833/09	AV. JUAN DE GARAY 842/48	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
-----------------------	---------	-----------------------------	----------------------------------	------------------------

El presente Certificado tendrá una validez de Cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-0001-000277-13-3



CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161.
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

