



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-1146-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 23 de Octubre de 2018

Referencia: 1-0047-0000-005756-18-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-005756-18-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

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

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

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada BITERA / ABIRATERONA ACETATO Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO, ABIRATERONA ACETATO 250 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrante en los

documentos: IF-2018-31160496-APN-DERM#ANMAT (Rótulo estuche) – IF-2018-31160451-APN-DERM#ANMAT (Rótulo etiqueta); el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-31160531-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-31160554-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.538, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-005756-18-1

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2018.10.23 17:11:03 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica
Ministerio de Salud y Desarrollo Social

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.10.23 17:11:08 -0300'



ORIGINAL



BITERA[®]
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
Comprimidos

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE

BITERA[®]
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
Comprimidos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Envase conteniendo 120 comprimidos

COMPOSICIÓN

Cada comprimido 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.

BITERA[®] Comprimidos, debe ser almacenado a temperatura ambiente menor a 25°C.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N° 57.538

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

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

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

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS
SECRETARIO

Farm. Josefina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-31160496-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 2 de Julio de 2018

Referencia: rótulo estuche 5756-18-1 Certif 57538.

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

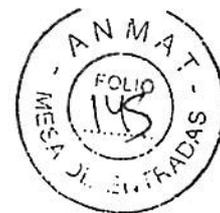
Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.07.02 07:44:50 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.07.02 07:44:50 -03'00'



ORIGINAL



BITERA[®]
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
Comprimidos

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: ETIQUETA

BITERA[®]
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
Comprimidos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina
120 comprimidos

Cada comprimido de **BITERA**[®] contiene:
Acetato de Abiraterona 250 mg. Excipientes: c.s.

Conservar a temperatura ambiente menor a 25°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

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

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

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°: 57.538

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS
APM/BERAM

Estim. Juigolina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-31160451-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 2 de Julio de 2018

Referencia: rótulo etiqueta 5756-18-1 Certif 57538

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.07.02 07:44:23 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.07.02 07:44:24 -03'00'

PROYECTO DE PROSPECTO

BITERA®
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
Comprimidos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

COMPOSICIÓN

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibición de la síntesis de andrógenos.
Clasificación ATC: L02BX03

INDICACIONES

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

- El tratamiento de pacientes con Cáncer de Próstata metastásico resistente a la castración que son asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de la terapia de 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.
- El tratamiento de pacientes con Cáncer de Próstata metastásico de alto riesgo sensible a la castración.

ACCION FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

Acetato de Abiraterona se convierte *in vivo* en Abiraterona, un inhibidor de la biosíntesis de andrógenos, que inhibe selectivamente la 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 la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) o la orquiectomía, disminuyen la producción de andrógenos en los testículos, pero no afectan la producción de andrógenos por las glándulas suprarrenales o en el tumor.

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

Efectos farmacodinámicos

Abiraterona reduce la concentración sérica de testosterona y otros andrógenos hasta niveles inferiores a los logrados con solo análogos de la LHRH o con orquiectomía. Esto es consecuencia de la inhibición selectiva de la enzima CYP17 necesaria para la biosíntesis de andrógenos. El antígeno prostático específico (PSA) actúa como un biomarcador en pacientes con Cáncer de Próstata. En un estudio clínico Fase III con

pacientes en los que había fracasado la quimioterapia previa con taxanos, el 38% de los 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 tres ensayos clínicos Fase III multicéntricos, aleatorizados y controlados con placebo, realizados en pacientes con Cáncer de Próstata metastásico. Un estudio incluyó a pacientes que no habían recibido Docetaxel; mientras que 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.

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

Estudio clínico en pacientes que no habían recibido quimioterapia

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

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

La mediana de la edad de los pacientes incluidos era de 71 años en el grupo tratado con Abiraterona más Prednisona o Prednisolona y de 70 años en el grupo tratado con placebo más Prednisona o Prednisolona. El número de pacientes tratados con Abiraterona por grupo racial era de 520 de raza caucásica (95,4%), 15 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 31% 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 objetivos primarios de eficacia fueron la supervivencia global (SG) o la supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr). Además de los objetivos primarios, también se determinó el beneficio en base al tiempo hasta el uso de opiáceos para el dolor oncológico, el tiempo hasta el comienzo de quimioterapia citotóxica, el tiempo hasta el deterioro de la puntuación funcional ECOG en ≥ 1 y el tiempo hasta la progresión del PSA basado en los criterios del Prostate Cancer Working Group-2 (PCWG2). Los tratamientos en estudio se suspendieron cuando se produjo progresión clínica inequívoca, o también se podían suspender a criterio del investigador en el momento de progresión radiológica confirmada.

La 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 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)
--	----------------------	------------------

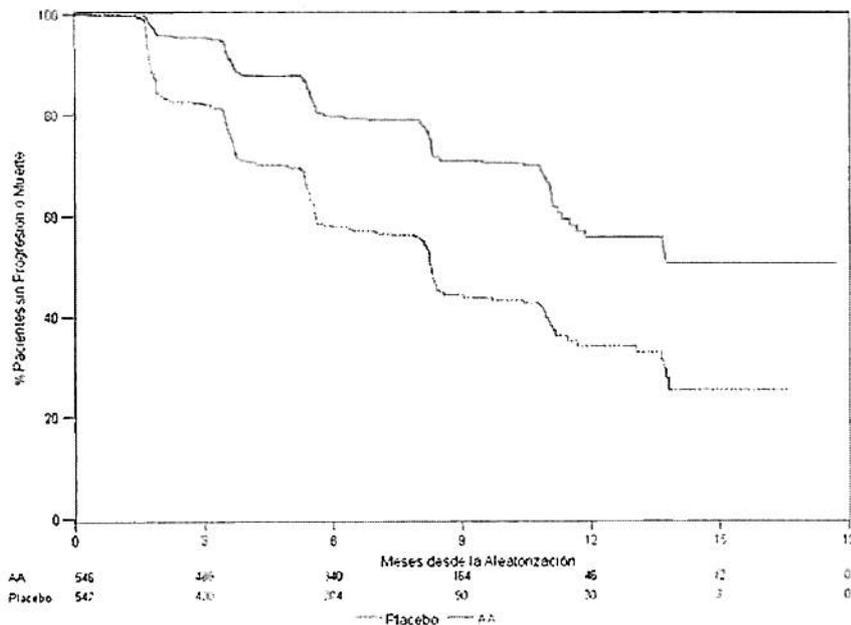
Supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr)		
Progresión o muerte	150 (28%)	251 (46%)
Mediana de SLPr en meses (IC 95%)	No alcanzada (11,66; NE)	8,3 (8,12- 8,54)
Valor p*	<0,0001	
Hazard ratio** (IC 95%)	0,425 (0,347- 0,522)	

NE = No Estimado

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

** Un hazard ratio <1 favorece a Abiraterona

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



AA = Abiraterona

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

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

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

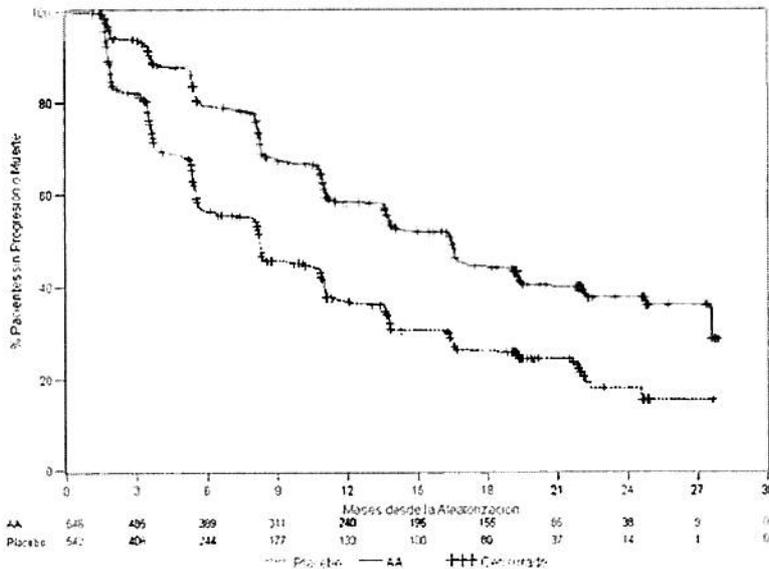
ALBERTO P. BARROS
 APODERADO

Farm. ~~Joanna~~ Ferrini
 Co-Directora Técnica
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

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

* El valor p se deriva de una prueba de rangos logarítmicos estratificada de acuerdo a la puntuación ECOG basal (0 o 1)
 ** Un hazard ratio < 1 favorece a Abiraterona

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



AA= Abiraterona

Se llevó a cabo el análisis planeado de la SG 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 SG fue más prolongada con Abiraterona que con el placebo, con una reducción del 25% en el riesgo de muerte (HR=0,752; IC 95%: 0,606- 0,934). El valor p fue de 0,0097 y no cumplió el valor preespecificado para la significación estadística. Después de este AI se continuó realizando seguimiento de la supervivencia.

Se llevó a cabo el análisis final planificado de la SG tras observarse 741 muertes (mediana de seguimiento de 49 meses). El 65% (354 de 546) de los pacientes tratados con Acetato de Abiraterona, en comparación con el 71% (387 de 542) de los pacientes tratados con placebo, habían fallecido. Se demostró un beneficio estadísticamente significativo en la SG a favor del grupo tratado con Acetato de Abiraterona con una reducción del riesgo de muerte del 19.4% (HR=0.806; IC 95%: 0,697- 0,931, p=0,0033) y una mejora en la mediana de la SG de 4,4 meses (Acetato de Abiraterona 34,7 meses, placebo 30,3 meses). Esta mejora se demostró a pesar de que el 44% de los pacientes en el grupo placebo recibieron Acetato de Abiraterona como terapia posterior.

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)
--	----------------------	------------------

BITERA®
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
Comprimidos

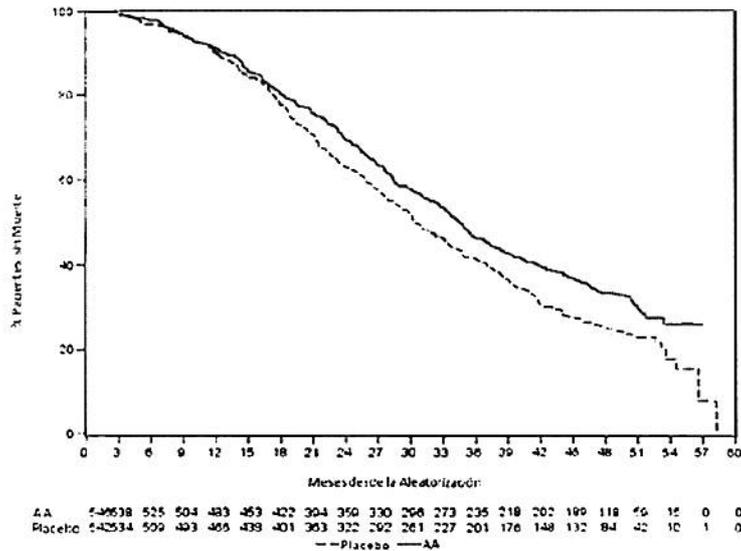
Análisis intermedio de la supervivencia		
Muerte (%)	147 (27%)	186 (34%)
Mediana de la supervivencia (meses)	No alcanzada	27,2
(IC 95%)	(NE; NE)	(25,95; NE)
Valor p*	0,0097	
Hazard ratio** (IC 95%)	0,752 (0,606- 0,934)	
Análisis final de la supervivencia		
Muerte (%)	354 (65%)	387 (71%)
Mediana de la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

NE=No Estimado

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

** Un hazard ratio < 1 favorece a Abiraterona

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



AA= Abiraterona

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

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

Tiempo hasta el uso de opiáceos para el dolor oncológico: La mediana del tiempo hasta el uso de opiáceos para el dolor asociado al Cáncer de Próstata en el momento del análisis final fue de 33,4 meses en los

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

Farm. **Jorgelina Ferrini**
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

pacientes tratados con Acetato de Abiraterona y fue de 23,4 meses en los que recibieron placebo (HR=0,721; IC 95%: 0,614- 0,846, p<0,0001).

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

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

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

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

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

Tiempo hasta el empeoramiento de la escala FACT-P (Puntuación Total): El tratamiento con Abiraterona disminuyó el riesgo de empeoramiento de la FACT-P (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.

Estudio clínico en pacientes que habían recibido quimioterapia previa

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

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		

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

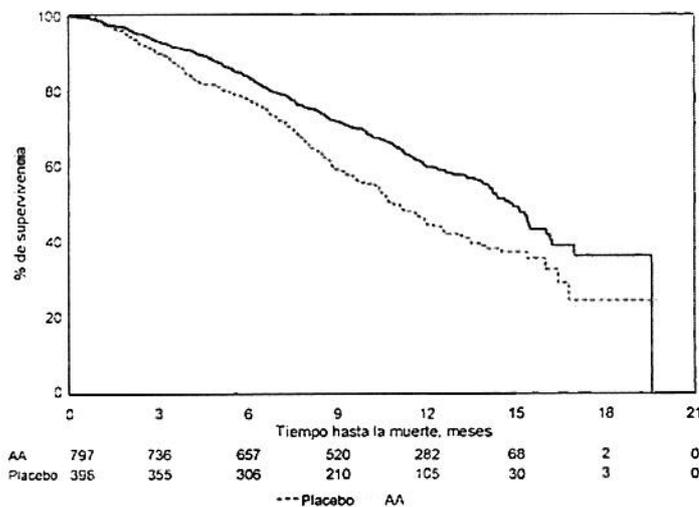
Muerte (%)	333 (42%)	219 (55%)
Mediana de la supervivencia (meses) (IC 95%)	14,8 (14,1- 15,4)	10,9 (10,2- 12,0)
Valor p ^a	<0,0001	
Hazard ratio (IC 95%) ^b	0,646 (0,543- 0,768)	
Análisis Actualizado de la supervivencia		
Muerte (%)	501 (63%)	274 (69%)
Mediana de la supervivencia (meses) (IC 95%)	15,8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

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

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

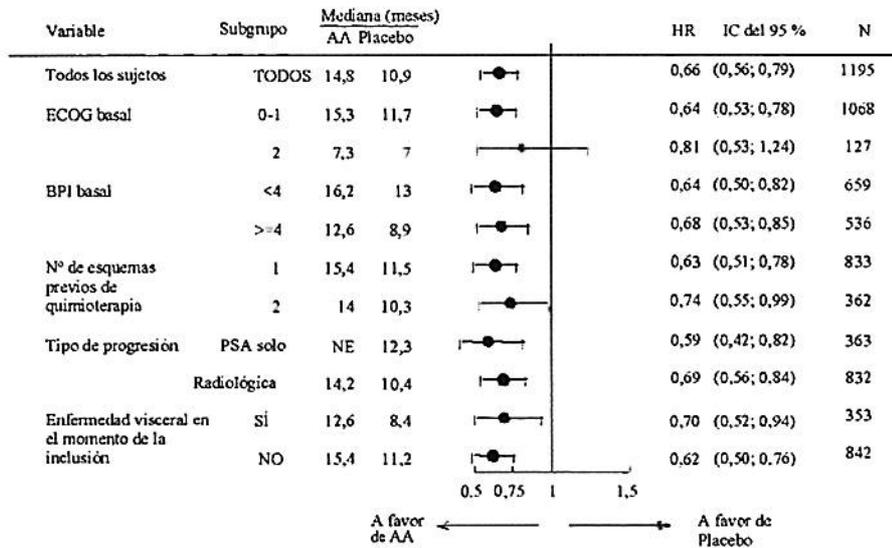
En todos los puntos temporales evaluados después de los primeros meses de tratamiento, una mayor proporción de los pacientes tratados con Abiraterona seguían vivos, en comparación con los pacientes que recibieron placebo (ver *Figura 4*).

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 SG, todos los criterios de valoración secundarios del estudio favorecieron a Abiraterona y fueron estadísticamente significativos después de realizar los ajustes necesarios para los distintos análisis tal y como se describe a continuación:

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

La mediana del tiempo hasta la progresión del PSA fue de 10,2 meses en los pacientes tratados con Abiraterona y de 6,6 meses en los pacientes tratados con placebo (HR = 0,580; IC 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 95%: 0,585- 0,776, $p < 0,0001$).

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

En este estudio, 1199 pacientes con Cáncer de Próstata metastásico de alto riesgo sensible a la castración fueron aleatorizados 1:1 para recibir Abiraterona por vía oral a una dosis de 1.000 mg una vez al día con 5 mg de prednisona una vez al día (N=597) o placebos por vía oral una vez al día (N=602). La enfermedad de alto riesgo fue definida con la presencia de al menos dos de los siguientes tres factores de riesgo al inicio: una puntuación total de Gleason ≥ 8 , presencia de ≥ 3 lesiones en gammagrafía ósea, y evidencia de metástasis visceral medible. Los pacientes con disfunción cardíaca, adrenal o hepática significativa fueron excluidos. Los pacientes continuaron el tratamiento hasta progresión de la enfermedad clínica o radiográfica, toxicidad inaceptable, retiro del estudio o muerte. La progresión clínica fue definida como la necesidad de quimioterapia citotóxica, radioterapia o intervención quirúrgica para el cáncer, dolor que requiere opiáceos crónicos o disminución del estado de funcionamiento del ECOG ≥ 3 .

La demografía de los pacientes se equilibró entre los grupos de tratamiento. La edad promedio fue 67 años. La distribución racial de los pacientes tratados con Abiraterona fue 69% caucásica, 2,5% raza negra, 21% asiática y 8,1% otra. El estado funcional del ECOG fue 0 para 55%, 1 para 42% y 2 para 3,5% de los pacientes. La evaluación basal del dolor fue de 0-1 (asintomática) en 50% de los pacientes, 2-3 (levemente

asintomática) en 23% de los pacientes, y ≥ 4 en 28% de los pacientes según BPI-SF (peor dolor en las últimas 24 horas).

El resultado principal de eficacia fue la SG (SG). El análisis intermedio preespecificado se realizó después de 406 muertes y mostró una mejoría estadísticamente significativa en la SG en pacientes tratados con Abiraterona y prednisona en comparación con pacientes tratados con placebo (ver **Tabla 5** y **Figura 6**). El 21% de los pacientes del grupo de Abiraterona y 41% de los pacientes del grupo de placebo recibieron tratamientos posteriores que pueden haber prolongado la SG en pacientes con Cáncer de Próstata metastásico resistente a la castración, incluyendo quimioterapia citotóxica, acetato de abiraterona, enzalutamida y radioterapia sistémica.

Tabla 5: Sobrevida Global de pacientes tratados con Abiraterona en combinación con prednisona o placebo (Población por intención de tratar)

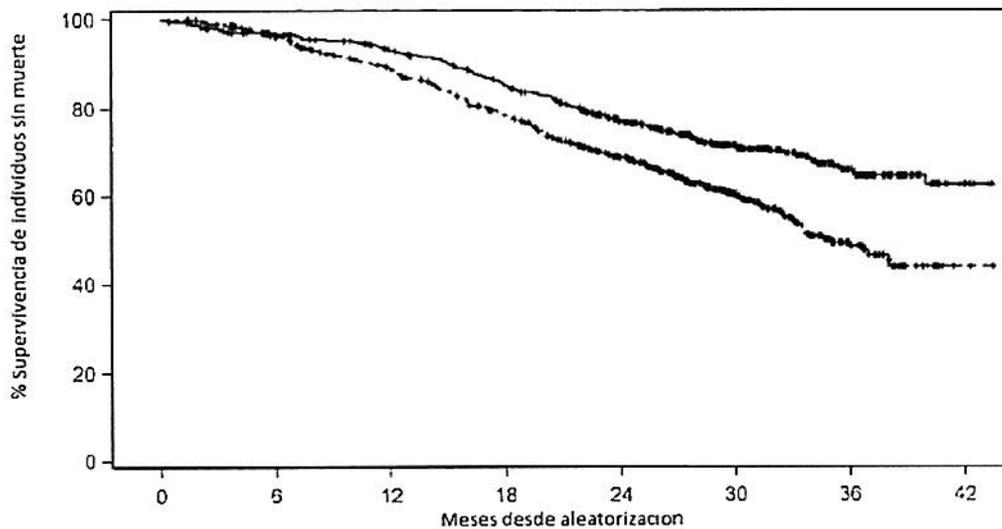
Sobrevida Global	Abiraterona con prednisona (N=597)	Placebo (N=602)
Muertes	169 (28%)	237 (39%)
Sobrevida Media (meses) (IC 95%)	NE	34,7 (33,1, NE)
Valor-p ¹	<0,0001	
Hazard ratio (IC 95%) ²	0,621 (0,509- 0,756)	

NE= No estimado

¹ El valor-p se obtiene de una prueba de rangos logarítmicos estratificada según la puntuación del estado funcional ECOG (0/1 o 2) y de la afectación visceral (ausente o presente)

² El hazard ratio se obtiene de un modelo proporcional estratificado de riesgos. Hazard ratio <1 favorece a Abiraterona con prednisona.

Figura 6: Curva de Kaplan-Meier de la Sobrevida Global (Población por intención de tratar)



Sujetos en riesgo

	0	6	12	18	24	30	36	42
Abiraterone Acetate	597	565	529	479	388	233	93	9
Placebo	602	564	504	432	332	172	57	2

El resultado principal de la eficacia fue respaldado por un retraso estadísticamente significativo en el tiempo hasta el inicio de la quimioterapia para los pacientes en el grupo de Abiraterona en comparación con aquellos en el grupo de placebo. La mediana del tiempo hasta el inicio de la quimioterapia no se

alcanzó en los pacientes tratados con Abiraterona en combinación con prednisona y fue de 38,9 meses en los pacientes que recibieron placebos (HR= 0,44; IC 95%: 0,35-0,56, 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 **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**).

Absorción

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

La administración de acetato de Abiraterona con alimentos, en comparación con la administración en ayunas, aumenta hasta en 10 veces (AUC) y hasta en 17 veces (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 ^{14}C -abiraterona en el plasma humano es del 99,8%. El volumen aparente de distribución es de aproximadamente 5630 l, lo que indica que Abiraterona se distribuye ampliamente a los tejidos periféricos.

Biotransformación

Tras la administración oral de acetato de ^{14}C -abiraterona, el acetato de Abiraterona se hidroliza a Abiraterona, que experimenta un metabolismo que incluye sulfatación, hidroxilación y oxidación principalmente en el hígado. La mayor parte de la radiactividad circulante (aproximadamente el 92%) se

encuentra en forma de metabolitos de Abiraterona. De los 15 metabolitos detectables, los dos metabolitos principales son el sulfato de Abiraterona y el N-óxido de sulfato de Abiraterona que representan cada uno de ellos aproximadamente el 43% de la radiactividad total.

Eliminación

La semivida media de Abiraterona en el plasma es de aproximadamente 15 horas, según los datos obtenidos en sujetos sanos. Tras la administración oral de 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).

Farmacocinética poblacional

Pacientes con insuficiencia hepática

La farmacocinética del acetato de Abiraterona se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática preexistente leve o moderada (Clases A y B de Child-Pugh, respectivamente) y en sujetos sanos control. La exposición sistémica a Abiraterona después de una dosis oral única de 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.

En otro ensayo, se evaluó la farmacocinética de Abiraterona en pacientes (n=8) con insuficiencia hepática preexistente grave (Clase C de Child-Pugh) y en 8 sujetos control sanos con función hepática normal. El AUC a la Abiraterona aumentó en aproximadamente un 600% y la fracción libre del medicamento aumentó en un 80% en los pacientes con insuficiencia hepática grave en comparación con los sujetos con función hepática normal.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática preexistente leve. Se debe evaluar con precaución 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**).

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 1000 mg no aumentó en sujetos con enfermedad renal crónica en diálisis. La administración en pacientes con insuficiencia renal, incluso grave, no necesita una reducción de la dosis (ver **POSOLOGÍA Y 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 periodo 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.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS
 APROBADO

Farm. Jorgelina Ferrini
 Co-Directora Técnica
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

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

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

Además de los cambios en los órganos reproductores observados en todos los estudios toxicológicos realizados en animales, los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. Acetato de Abiraterona no fue carcinógeno en un estudio de 6 meses en ratón transgénico (Tg.rash2). En un estudio de carcinogénesis de 24 meses en rata, Acetato de Abiraterona aumentó la incidencia de neoplasias de célula intersticial de testículos. Este hallazgo se considera relacionado con la acción farmacológica de Abiraterona y específico de rata. Acetato de Abiraterona no fue carcinogénico en ratas hembras.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Cáncer de Próstata metastásico resistente a la castración

La dosis recomendada de **BITERA®** es 1000 mg (cuatro comprimidos de 250 mg) en una sola dosis diaria que no se debe tomar con alimentos (ver la información que aparece en el apartado **Forma de administración**).

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

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

Cáncer de Próstata metastásico de alto riesgo sensible a la castración

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

Instrucciones importantes de administración

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

Se deben medir las concentraciones séricas de transaminasas antes de iniciar el tratamiento, cada dos semanas durante los tres primeros meses de tratamiento y posteriormente una vez al mes. Una vez al mes se debe monitorear la tensión arterial, el potasio sérico y la retención de líquidos. Sin embargo, se debe monitorear a los pacientes con un riesgo significativo de insuficiencia cardíaca congestiva cada 2 semanas durante los primeros tres meses de tratamiento y posteriormente una vez al mes (ver **ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**).

En los pacientes con hipopotasemia preexistente o en aquellos que desarrollan hipopotasemia durante el tratamiento con **BITERA®**, se debe considerar mantener el nivel de potasio 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 **BITERA®** no se debe reanudar hasta que los síntomas de la toxicidad se hayan resuelto a grado 1 o a la situación basal.

Si se olvida una dosis diaria de **BITERA®**, Prednisona o Prednisolona, se debe reanudar el tratamiento al día siguiente con las dosis diarias habituales.

Hepatotoxicidad

En pacientes que desarrollan hepatotoxicidad durante el tratamiento con **BITERA®** (elevación de la alanina aminotransferasa [ALT] o elevación de la aspartato aminotransferasa [AST] más de 5 veces por encima del límite superior de la normalidad [x LSN]), se debe suspender el tratamiento inmediatamente (ver

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

Farm. *Jorgelina Ferrini*
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ADVERTENCIAS). 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 x LSN) 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 1000 mg de acetato de Abiraterona (ver **FARMACOCINÉTICA**). No hay datos clínicos de seguridad ni eficacia de dosis múltiples de acetato de Abiraterona administrados a pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh Clase B o C). No se pueden predecir ajustes de dosis. Se debe evaluar con precaución el uso de **BITERA®** en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en los cuales el beneficio debe superar claramente el posible riesgo (ver **FARMACOCINÉTICA**). **BITERA®** no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver **CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS y FARMACOCINÉTICA**).

Insuficiencia renal

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

Población pediátrica

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

Forma de administración

BITERA® 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 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 **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**). La administración simultánea de un corticosteroide suprime el efecto de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), reduciendo con ello la incidencia y la gravedad de estas reacciones adversas. Este medicamento se debe administrar con precaución a pacientes con enfermedades subyacentes que puedan verse agravadas por elevaciones de la tensión arterial, hipopotasemia (por ejemplo, pacientes tratados con glucósidos cardíacos) o retención de líquidos (por ejemplo, pacientes con insuficiencia cardíaca), angina de pecho grave o inestable, infarto de miocardio reciente o arritmia ventricular 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) (ver **REACCIONES ADVERSAS** y **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**).

Antes de tratar a pacientes con un riesgo significativo de insuficiencia cardíaca congestiva (por ejemplo, historial de insuficiencia cardíaca, hipertensión no controlada, o episodios cardíacos tales como cardiopatía isquémica), se debe considerar la obtención de una evaluación de la función cardíaca (por ejemplo, electrocardiograma). Antes del tratamiento con Abiraterona, se debe tratar la insuficiencia cardíaca y optimizar la función cardíaca. Se debe corregir y controlar la hipertensión, la hipopotasemia y la retención de líquidos. Durante el tratamiento, se debe monitorear la presión arterial, la potasemia, la retención de líquidos (aumento de peso, edema periférico) y otros signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva cada dos semanas durante 3 meses, posteriormente una vez al mes y se deben corregir las anomalías. Se ha observado prolongación del intervalo QT en pacientes que experimentan hipopotasemia asociada al tratamiento con Abiraterona. Se debe evaluar la función cardíaca como está clínicamente indicado, establecer su manejo adecuado y considerar suspender el tratamiento con Abiraterona si hay un descenso clínicamente significativo en la función cardíaca (ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**).

En el estudio clínico aleatorizado controlado con placebo y multicéntrico realizado en pacientes con Cáncer de Próstata metastásico de alto riesgo sensible a la castración, donde se administraron prednisona 5 mg al día en combinación con 1000 mg de acetato de abiraterona al día, se detectó hipopotasemia grados 3-4 en 10% de los pacientes del grupo de Abiraterona y en 1% de los pacientes en el grupo de placebo, se observó hipertensión grados 3-4 en el 20% de los pacientes en el grupo de Abiraterona y en el 10% de los pacientes en el grupo de placebo. La retención de líquidos grados 3-4 ocurrió en 1% de los pacientes en cada grupo (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

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 x LSN, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento y monitorear muy estrechamente la función hepática. Una vez que las pruebas de la función hepática vuelvan al valor basal del paciente, se podrá reanudar el tratamiento a dosis reducidas (ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**).

Si los pacientes desarrollan hepatotoxicidad grave (ALT o AST 20 x LSN) en cualquier momento durante el tratamiento, se debe suspender el mismo y no se debe reanudar en estos pacientes.

Los pacientes con hepatitis vírica activa o sintomática fueron excluidos de los 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**).

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

Retiro de corticosteroides y respuesta a situaciones de estrés

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

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

Densidad ósea

En los hombres con Cáncer de Próstata metastásico avanzado (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 **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**).

Intolerancia a los excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento también contiene más de 1 mmol (o 27,2 mg) de sodio por dosis de cuatro comprimidos, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Posibles riesgos

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Debido al riesgo de disminución de la exposición a Abiraterona, durante el tratamiento se deben evitar los inductores potentes del CYP3A4 a menos que no exista alternativa terapéutica (ver **INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**).

Efecto de los alimentos sobre Acetato de Abiraterona

La administración con alimentos aumenta significativamente la absorción del acetato de Abiraterona. No se ha establecido la eficacia y la seguridad de Abiraterona cuando se administra con alimentos.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Abiraterona no se debe tomar con alimentos (ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN Y FARMACOCINÉTICA**).

Interacción con otros medicamentos

Posibilidad de que otros medicamentos afecten a la exposición de Abiraterona

En un estudio clínico de interacción farmacocinética en sujetos sanos pretratados con rifampicina, un inductor potente del CYP3A4, 600 mg una vez al día durante 6 días seguido de una única dosis de acetato de Abiraterona de 1000 mg, el AUC₀₋₂₄ plasmática media de Abiraterona se redujo un 55%.

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

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

Posibilidad de que afecte a la exposición de otros medicamentos

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

En un estudio realizado para evaluar los efectos del Acetato de Abiraterona (administrado juntamente con prednisona) en una sola dosis de dextrometorfano, un sustrato del CYP2D6, la AUC de dextrometorfano aumentó en aproximadamente 2,9 veces. El AUC₂₄ del dextrorfano, el metabolito activo de dextrometorfano, aumentó aproximadamente un 33 %.

Se recomienda precaución cuando se administre juntamente con medicamentos activados o metabolizados por el CYP2D6, en especial medicamentos con un índice terapéutico estrecho. Se debe considerar la reducción de la dosis de medicamentos con un índice terapéutico estrecho que sean metabolizados por el CYP2D6. Algunos ejemplos de medicamentos metabolizados por el CYP2D6 son metoprolol, propranolol, desipramina, venlafaxina, haloperidol, risperidona, propafenona, flecainida, codeína, oxicodona y tramadol (estos tres últimos medicamentos requieren el CYP2D6 para formar sus metabolitos analgésicos activos).

En un estudio de interacción CYP2C8 fármaco-fármaco en sujetos sanos, el AUC de pioglitazona aumentó un 46% y los AUCs de M-III y M-IV, los metabolitos activos de pioglitazona, disminuyeron un 10% cada uno cuando pioglitazona se administró juntamente con una dosis única de 1000 mg de Acetato de Abiraterona. Aunque estos resultados indican que no se espera un aumento clínicamente significativo en la exposición cuando se combina Abiraterona con medicamentos que se eliminan principalmente por el CYP2C8, cuando se utilicen concomitantemente, se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos de toxicidad relacionados con un sustrato del CYP2C8 con un índice terapéutico estrecho.

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

Uso con medicamentos que prolongan el intervalo QT

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

Uso con Espironolactona

Espironolactona se une al receptor androgénico y puede elevar los niveles del PSA. No está recomendado el uso con Acetato de Abiraterona (ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**).

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Mujeres en edad fértil

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

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

Farm. Jorgelina Parrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Anticoncepción en hombres y mujeres

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

Embarazo

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

Lactancia

Acetato de Abiraterona no está indicado en mujeres.

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

REACCIONES ADVERSAS

Cáncer de Próstata metastásico resistente a la castración

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

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

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

Resumen tabulado de reacciones adversas

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

Las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos y durante la experiencia poscomercialización se enumeran a continuación en orden de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); 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

ALBERTO P. BARRÓS
 APODERADO

Farm. ~~Jorgelina Ferrini~~
 Co-Directora Técnica
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

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, prolongación del intervalo QT
Trastornos vasculares	Muy frecuentes: Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raras: Alveolitis alérgica ^ª
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente: Diarrea Frecuentes: Dispepsia
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes: Elevación de alanina aminotransferasa, elevación de aspartato aminotransferasa Raras: Hepatitis fulminante, Insuficiencia hepática aguda
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: Exantema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes: Miopatía, rabdomiólisis
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes: Hematuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes: Edema periférico
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos.	Frecuentes: Fracturas**

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

** Fracturas incluyen 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 ALT, hipertensión, elevación de AST, 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.

Cáncer de Próstata metastásico de alto riesgo sensible a la castración

El estudio inscribió a 1199 pacientes con Cáncer de Próstata metastásico de alto riesgo sensible a la castración, con metástasis recientemente diagnosticada, que no habían recibido quimioterapia citotóxica previa. Se excluyeron los pacientes con AST y/o ALT $\geq 2,5 \times$ LSN o si tenían metástasis hepáticas. Todos los pacientes recibieron análogos de LHRH o tuvieron una orquiectomía bilateral previa durante el estudio. La duración promedio del tratamiento con Abiraterona y prednisona fue 24 meses.

La **Tabla 6** muestra las reacciones adversas en el grupo de Abiraterona que ocurrieron en ≥ 5 % de los pacientes con un incremento absoluto ≥ 2 % en la frecuencia en comparación con aquellos en el grupo de placebo.

Tabla 6: Reacciones adversas en ≥ 5 % de los pacientes en el grupo de Abiraterona

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

Farm. ~~Argentina~~ Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Sistema/Clase de órgano Reacción adversa	Abiraterona con prednisona (N=597)		Placebo (N=602)	
	Todos los grados ² %	Grado 3-4 %	Todos los grados %	Grado 3-4 %
Trastornos vasculares				
Hipertensión	37	20	13	10
Sofocos	15	0,0	13	0,2
Trastornos de metabolismo y nutrición				
Hipopotasemia	20	10	3,7	1,3
Investigaciones				
Incremento de alanina aminotransferasa ³	16	5,5	13	1,3
Incremento de aspartato aminotrasferasa ³	15	4,4	11	1,5
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto urinario	7,0	1,0	3,7	0,8
Infección del tracto respiratorio superior	6,7	0,2	4,7	0,2
Trastornos en el sistema nervioso				
Dolores de cabeza	7,5	0,3	5,0	0,2
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos ⁴	6,5	0,0	3,0	0

¹ Todos los pacientes estaban recibiendo un agonista de GnRH o habían sido sometidos a una orquiectomía

² Reacciones adversas clasificadas según CTCAE versión 4.0

³ Reportado como una reacción adversa

⁴ Incluyendo tos, tos productiva, síndrome de tos de las vías aéreas superiores

La **Tabla 7** muestra las anomalías de laboratorio que ocurrieron en > 15% de los pacientes, y con mayor frecuencia (> 5%) en el grupo de Abiraterona en comparación con los placebos.

Tabla 7: Anormalidades de laboratorio en >15% de los pacientes en el grupo de Abiraterona

Anormalidad de laboratorios	Abiraterona con prednisona (N=597)		Placebo (N=602)	
	Grado 1-4 %	Grado 3-4 %	Grado 1-4 %	Grado 3-4 %
Hematología				
Linfopenia	20	4,1	14	1,8
Química				
Hipopotasemia	30	9,6	6,7	1,3
ALT elevada	46	6,4	45	1,3
Bilirrubina total elevada	16	0,2	6,2	0,2

Descripción de algunas reacciones adversas

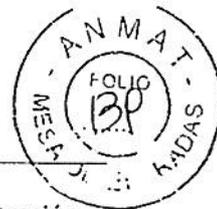
Reacciones cardiovasculares

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 privación de andrógenos, predominantemente con el uso



ORIGINAL

BITERA®
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
Comprimidos



No existe ningún antídoto específico. En caso de sobredosis, se debe interrumpir la administración y adoptar medidas de apoyo general, incluyendo el monitoreo de arritmias, hipopotasemia y signos y síntomas debidos a la retención de líquidos. Se debe evaluar también la función hepática.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Hospital Fernández: (011) 4808-2600/2655

PRESENTACION

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

CONSERVACION

Conservar a temperatura ambiente 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°: 57.538

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

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

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

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

Farm. Susanna Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-31160531-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 2 de Julio de 2018

Referencia: prospectos 5756-18-1 Certif 57538

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.07.02 07:45:08 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.07.02 07:45:08 -03'00'



ORIGINAL



BITERA®
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
Comprimidos

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

BITERA®
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
Comprimidos

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

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

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

BITERA® contiene un medicamento llamado Acetato de Abiraterona. **BITERA®** 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 **BITERA®**?

No tome **BITERA®**:

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

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 hepáticos
- Si ha tenido la tensión arterial alta o insuficiencia cardíaca o niveles bajos de potasio en sangre (los niveles bajos de potasio en sangre pueden aumentar el riesgo de problemas del ritmo cardíaco)
- Si ha tenido otros problemas cardíacos o de los vasos sanguíneos
- Si tiene un ritmo cardíaco rápido o irregular
- Si tiene dificultad para respirar
- Si ha subido de peso rápidamente
- Si tiene hinchazón en los pies, tobillos o piernas
- Si ha tomado en el pasado un medicamento 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

TUTEUR S.A.C.F.I.A

ALBERTO P. BARROS
APR 11 2011

Farm. Juliana Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.F.I.A



ORIGINAL



BITERA®
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
Comprimidos

BITERA® 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 **BITERA®**.
- 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.

BITERA® contiene lactosa y sodio

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

3. ¿Cómo tomar **BITERA®**?

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 1000 mg (cuatro comprimidos), una vez al día.

Cómo tomar este medicamento

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

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

Si toma más **BITERA®** de la que debe.

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

Si olvidó tomar **BITERA®**

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

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS
APROBADO

Esterri Argentina Esterri
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



ORIGINAL



BITERA®
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
Comprimidos

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

Si interrumpe el tratamiento con **BITERA®**

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

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

4. Posibles efectos adversos

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

Deje de tomar **BITERA®** 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, diarrea.

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

Niveles altos de triglicéridos en sangre, elevaciones en las pruebas de la función hepática, dolor en el pecho, trastornos del ritmo cardíaco, insuficiencia cardíaca, taquicardia, infecciones graves llamadas sepsis, fracturas de hueso, indigestión, sangre en la orina, erupción cutánea.

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

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

Raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

Inflamación en el pulmón (también llamado alveolitis alérgica).

Fallo en el funcionamiento del hígado (también llamada insuficiencia hepática aguda).

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

Ataque al corazón, cambios en el electrocardiograma-ECG (prolongación QT).

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

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

5. Conservación de **BITERA®**

- Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.

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

- Conservar a temperatura ambiente menor a 25°C.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO V. BARROS
ABOGERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



ORIGINAL



BITERA®
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
Comprimidos

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de BITERA®

- El principio activo es Acetato de Abiraterona. Cada comprimido contiene 250 mg de Acetato de Abiraterona.
- Los demás componentes son Lactosa Monohidrato, Celulosa Microcristalina, Croscarmelosa Sódica, PVP K30, Lauril Sulfato Sódico, Dióxido de Silicio Coloidal y Estearato de Magnesio (ver sección 2. "BITERA® contiene lactosa y sodio").

Presentación

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

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de Laboratorio Tuteur: 011-5787-2222, interno 273, email: infofvq@tuteur.com.ar o llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

TUTEUR Puentes: Servicio de asistencia al paciente
Estamos para ayudarlo en su tratamiento

TUTEUR Puentes es un Programa de Soporte a Pacientes desarrollado para usted, que se encuentra en tratamiento con medicamentos de nuestro laboratorio. Tiene por objetivo ayudarlo a obtener un rápido acceso a la medicación prescrita y asesorarlo en el caso de inconvenientes en la autorización de las recetas con el fin de asegurar el adecuado inicio y la continuidad de su tratamiento.

Se encuentra a su disposición un equipo de profesionales capacitados para asesorarlo sobre los pasos a seguir, la documentación a presentar y los plazos que corresponden a su prestador.

Contáctese gratuitamente llamando al: 0800-333-3551

O ingresando a nuestra página web: www.tuteurpuentes.com

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

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

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

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

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

Farm. *Jorgelina Parrilli*
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-31160554-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 2 de Julio de 2018

Referencia: inf pacientes 5756-18-1 Certif 57538

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.07.02 07:45:23 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.07.02 07:45:24 -03'00'