

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TESTREX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg**

**MEDICAMENTO PELIGROSO
PRECAUCIÓN EN LA MANIPULACIÓN, ADMINISTRACIÓN Y
ELIMINACIÓN**

1. COMPOSICIÓN

TESTREX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Abiraterona Acetato 500 mg

Excipientes (c.s.): Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina silicificada, Lauril sulfato de sodio, Croscarmelosa sódica, Povidona, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, Dióxido de titanio, Macrogol, Talco, Óxido de hierro rojo, Óxido de hierro negro.

2. INDICACIONES y USO

TESTREX está indicado con prednisona o prednisolona para:

- el tratamiento en hombres adultos del cáncer de próstata hormonosensible metastásico de nuevo diagnóstico de alto riesgo (CPHSm) en combinación con tratamiento de deprivación de andrógenos (TDA)
- el tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRCm) en hombres adultos que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de deprivación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aún clínicamente indicada
- el tratamiento del CPRCm en hombres adultos cuya enfermedad ha progresado durante o tras un régimen de quimioterapia basado en docetaxel.

3. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Este medicamento debe ser prescrito por un profesional sanitario adecuado.

3.1. Dosis recomendada para CPHSm

La dosis recomendada es de 1000 mg (dos comprimidos de 500 mg) en una sola dosis diaria que no se debe tomar con alimentos, con 5 mg de prednisona o prednisolona al día.

3.2. Dosis recomendada para CPRCm

La dosis recomendada es de 1000 mg (dos comprimidos de 500 mg) en una sola dosis diaria que no se debe tomar con alimentos, con 10 mg de prednisona o prednisolona al día.

3.3. Instrucciones importantes de administración

Los pacientes que reciben comprimidos de abiraterona acetato también deben recibir simultáneamente un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) o deben haberse sometido a una orquiectomía bilateral.

Los comprimidos de abiraterona acetato deben tomarse en una dosis única una vez al día con el estómago vacío. No ingerir alimentos 2 horas antes y 1 hora después de tomar los comprimidos de abiraterona acetato. Los comprimidos deben tragarse enteros con agua. No triturar ni masticar los comprimidos.

3.4. Pautas de modificación de dosis en caso de insuficiencia hepática y hepatotoxicidad

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática moderada de base (Child-Pugh Clase B), reduzca la dosis recomendada de comprimidos de abiraterona acetato a 250 mg una vez al día. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, controle la ALT, la AST y la bilirrubina antes del inicio del tratamiento, cada semana durante el primer mes, cada dos semanas durante los dos meses siguientes de tratamiento y, a partir de entonces, una vez al mes. Si se producen elevaciones de la ALT y/o la AST superiores a 5 veces el límite superior de lo normal (LSN) o de la bilirrubina total superiores a 3 veces el LSN en pacientes con insuficiencia hepática moderada de base, suspenda los comprimidos de acetato de abiraterona y no vuelva a tratar a los pacientes con comprimidos de abiraterona acetato [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.6) y Farmacología clínica (11.3)*].

No use comprimidos de abiraterona acetato en pacientes con insuficiencia hepática grave basal (Child-Pugh clase C).

Hepatotoxicidad

En el caso de pacientes que desarrollen hepatotoxicidad durante el tratamiento con comprimidos de abiraterona acetato (ALT y/o AST mayor de 5 veces LSN o bilirrubina total mayor de 3 veces LSN), se debe interrumpir el tratamiento con comprimidos de acetato de abiraterona [ver Advertencias y precauciones (5.3)]. El tratamiento se puede reiniciar con una dosis reducida de 750 mg una vez al día después de que las pruebas de función hepática vuelvan a los valores iniciales del paciente o a valores de AST y ALT menores o iguales a 2,5 x LSN y bilirrubina total menor o igual a 1,5 x LSN. En el caso de pacientes que reanuden el tratamiento, se deben controlar las transaminasas séricas y la bilirrubina al menos cada dos semanas durante tres meses y, a partir de entonces, una vez al mes.

Si la hepatotoxicidad reaparece con la dosis de 750 mg una vez al día, se puede reiniciar el tratamiento con una dosis reducida de 500 mg una vez al día después de que las pruebas de función hepática regresen a los valores iniciales del paciente o a AST y ALT menores o iguales a 2,5 veces LSN y bilirrubina total menor o igual a 1,5 veces LSN.

Si la hepatotoxicidad reaparece con la dosis reducida de 500 mg una vez al día, suspenda el tratamiento con comprimidos de acetato de abiraterona. Suspenda permanentemente el tratamiento con comprimidos de acetato de abiraterona en pacientes que presenten una elevación concurrente de ALT superior a 3 x LSN y de bilirrubina total superior a 2 x LSN en ausencia de obstrucción biliar u otras causas responsables de la elevación concurrente [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*].

3.5. Pautas de modificación de dosis para inductores potentes del CYP3A4

Evite la administración concomitante de inductores potentes del CYP3A4 (p. ej., fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital) durante el tratamiento con comprimidos de abiraterona acetato. Si se debe administrar concomitantemente un inductor potente del CYP3A4, aumente la frecuencia de dosificación de los comprimidos de abiraterona acetato a dos veces al día únicamente durante el período de administración concomitante (p. ej., de 1000 mg una vez al día a 1000 mg dos veces al día). Reduzca la dosis a la dosis y frecuencia anteriores si se interrumpe la administración concomitante del inductor potente del CYP3A4 [*consulte Interacciones farmacológicas (7.1) y Farmacología clínica (11.3)*].

4. CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la composición
- Mujeres embarazadas o que puedan estarlo
- Insuficiencia hepática grave [Clase C de Child-Pugh]
- Abiraterona con prednisona o prednisolona está contraindicado en combinación con Ra-223

5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1. Hipopotasemia, retención de líquidos y reacciones adversas cardiovasculares debidas al exceso de mineralocorticoides

Abiraterona acetato puede causar hipertensión, hipocalcemia y retención de líquidos como consecuencia del aumento de los niveles de mineralocorticoides resultante de la inhibición del CYP17 [*ver Farmacología clínica (11.1)*]. Vigile a los pacientes al menos una vez al mes para detectar hipertensión, hipocalcemia y retención de líquidos. Controle la hipertensión y corrija la hipocalcemia antes y durante el tratamiento con abiraterona acetato.

En los datos combinados de 4 ensayos controlados con placebo que utilizaron 5 mg de prednisona dos veces al día en combinación con 1000 mg de abiraterona acetato al día, se detectaron hipocalcemias de grado 3 a 4 en el 4 % de los pacientes del grupo de abiraterona acetato y en el 2 % de los pacientes del grupo de placebo. Se observó hipertensión de grado 3 a 4 en el 2 % de los pacientes de cada grupo y retención de líquidos de grado 3 a 4 en el 1 % de los pacientes de cada grupo.

En LATITUDE (un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo), en el que se utilizaron 5 mg diarios de prednisona en combinación con 1000 mg diarios de abiraterona acetato, se detectaron hipocalcemias de grado 3 a 4 en el 10 % de los pacientes del grupo de abiraterona acetato y en el 1 % de los pacientes del grupo de placebo; se observó hipertensión de grado 3 a 4 en el 20 % de los pacientes del grupo de abiraterona acetato y en el 10 % de los pacientes del grupo de placebo. Se produjo retención de líquidos de grado 3 a 4 en el 1 % de los pacientes de cada grupo [*consulte Reacciones adversas (6)*].

Se debe vigilar de cerca a los pacientes cuyas afecciones médicas subyacentes puedan verse comprometidas por aumentos de la presión arterial, hipocalcemia o retención de líquidos, como aquellos con insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio reciente, enfermedad cardiovascular o arritmia ventricular. En la experiencia posterior a la

comercialización, se ha observado prolongación del intervalo QT y Torsades de Pointes en pacientes que desarrollan hipocalcemia mientras toman abiraterona acetato.

No se ha establecido la seguridad del abiraterona acetato en pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo <50% o insuficiencia cardíaca de clase III o IV de la New York Heart Association (NYHA) (en COU-AA-301) o insuficiencia cardíaca de clase II a IV de la NYHA (en COU-AA-302 y LATITUDE) porque estos pacientes fueron excluidos de estos ensayos clínicos aleatorizados [ver Estudios clínicos (13)].

5.2. Insuficiencia adrenocortical

En los datos combinados de los 5 estudios clínicos aleatorizados y controlados con placebo, se observó insuficiencia suprarrenal en el 0,3% de los 2230 pacientes que tomaban abiraterona acetato y en el 0,1% de los 1763 pacientes que tomaban placebo. Se notificó insuficiencia adrenocortical en pacientes que recibieron abiraterona acetato en combinación con prednisona, tras la interrupción de los esteroides diarios y/o con infección o estrés concurrentes.

Se debe controlar a los pacientes para detectar síntomas y signos de insuficiencia adrenocortical, en particular si se les retira la prednisona, se les reduce la dosis de prednisona o experimentan un estrés inusual. Los síntomas y signos de insuficiencia adrenocortical pueden estar enmascarados por las reacciones adversas asociadas con el exceso de mineralocorticoides observadas en pacientes tratados con abiraterona acetato. Si está clínicamente indicado, se deben realizar las pruebas adecuadas para confirmar el diagnóstico de insuficiencia adrenocortical. Puede estar indicado aumentar la dosis de corticosteroides antes, durante y después de situaciones estresantes [ver Advertencias y precauciones (5.1)].

5.3. Hepatotoxicidad

En la experiencia posterior a la comercialización, se han producido casos de toxicidad hepática grave asociada a abiraterona acetato, incluida hepatitis fulminante, insuficiencia hepática aguda y muertes [ver Reacciones adversas (6.2)].

En los datos combinados de 5 ensayos clínicos aleatorizados, se informaron aumentos de ALT o AST de grado 3 a 4 (al menos 5 veces LSN) en el 6% de 2230 pacientes que recibieron abiraterona acetato, típicamente durante los primeros 3 meses después de comenzar el tratamiento. Los pacientes cuya ALT o AST basal estaba elevada tuvieron más probabilidades de experimentar una elevación de las pruebas hepáticas que aquellos que comenzaron con valores normales. La interrupción del tratamiento debido a aumentos de ALT y AST o función hepática anormal ocurrió en el 1,1% de 2230 pacientes que tomaron abiraterona acetato. En estos ensayos clínicos, no se informaron muertes claramente relacionadas con el abiraterona acetato debido a eventos de hepatotoxicidad.

Medir las transaminasas séricas (ALT y AST) y los niveles de bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con abiraterona acetato, cada dos semanas durante los primeros tres meses de tratamiento y mensualmente a partir de entonces. En pacientes con insuficiencia hepática moderada inicial que reciben una dosis reducida de abiraterona acetato de 250 mg, medir ALT, AST y bilirrubina antes del inicio del tratamiento, cada semana durante el primer mes, cada dos semanas durante los dos meses siguientes de tratamiento y mensualmente a partir de entonces. Medir rápidamente la bilirrubina total sérica, AST y ALT si se desarrollan síntomas o signos clínicos sugestivos de hepatotoxicidad. Las elevaciones de AST, ALT o bilirrubina con respecto a los valores iniciales del paciente deben motivar un

control más frecuente. Si en cualquier momento la AST o la ALT aumentan por encima de cinco veces el LSN, o la bilirrubina aumenta por encima de tres veces el LSN, interrumpir el tratamiento con abiraterona acetato y controlar de cerca la función hepática.

El nuevo tratamiento con abiraterona acetato a una dosis reducida puede realizarse solo después de que las pruebas de función hepática regresen a los valores iniciales del paciente o a AST y ALT menores o iguales a 2,5 veces LSN y bilirrubina total menor o igual a 1,5 veces LSN [ver Posología y forma de administración (3.4)].

Interrumpir permanentemente abiraterona acetato en pacientes que presenten una elevación concurrente de ALT mayor a 3 veces LSN y de bilirrubina total mayor a 2 veces LSN en ausencia de obstrucción biliar u otras causas responsables de la elevación concurrente [ver Posología y forma de administración (3.4)].

Se desconoce la seguridad del retratamiento con abiraterona acetato en pacientes que desarrollan AST o ALT mayor o igual a 20 veces LSN y/o bilirrubina mayor o igual a 10 veces LSN.

5.4. Aumento de fracturas y mortalidad en combinación con dicloruro de radio Ra 223

No se recomienda el uso de abiraterona acetato más prednisona/prednisolona en combinación con dicloruro de radio Ra 223 fuera de ensayos clínicos.

La eficacia clínica y la seguridad del inicio simultáneo de abiraterona acetato más prednisona/prednisolona y dicloruro de radio Ra 223 se evaluaron en un estudio multicéntrico aleatorizado y controlado con placebo (ensayo ERA-223) en 806 pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración asintomático o levemente sintomático con metástasis óseas. El estudio se abrió de forma temprana por recomendación de un Comité de Monitoreo de Datos Independiente.

En el análisis primario, se observaron mayores incidencias de fracturas (28,6% frente a 11,4%) y muertes (38,5% frente a 35,5%) en pacientes que recibieron abiraterona acetato más prednisona/prednisolona en combinación con dicloruro de radio Ra 223 en comparación con pacientes que recibieron placebo en combinación con abiraterona acetato más prednisona/prednisolona.

5.5. Toxicidad embriofetal

No se ha establecido la seguridad y eficacia del abiraterona acetato en mujeres. Según los estudios de reproducción en animales y el mecanismo de acción, abiraterona acetato puede causar daño fetal y pérdida del embarazo cuando se administra a una mujer embarazada. En estudios de reproducción en animales, la administración oral de abiraterona acetato a ratas embarazadas durante la organogénesis causó efectos adversos en el desarrollo con exposiciones maternas aproximadamente $\geq 0,03$ veces la exposición humana (AUC) a la dosis recomendada. Se recomienda a los hombres con parejas femeninas en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con abiraterona acetato y durante 3 semanas después de la última dosis de abiraterona acetato [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.1, 8.3)]. El abiraterona acetato no debe ser manipulado por mujeres que estén o puedan quedar embarazadas [consulte *Como suministrar/Almacenamiento y manipulación* (14)].

5.6. Hipoglicemia

Se han notificado casos de hipoglucemia grave cuando se administró abiraterona acetato a pacientes con diabetes preexistente que recibían medicamentos que contenían tiazolidinedionas (incluida la pioglitazona) o repaglinida [*consulte Interacciones farmacológicas (7.2)*]. Controle la glucemia en pacientes con diabetes durante y después de la interrupción del tratamiento con abiraterona acetato. Evalúe si es necesario ajustar la dosis del fármaco antidiabético para minimizar el riesgo de hipoglucemia.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se analizan con más detalle en otras secciones del folleto:

- Hipopotasemia, retención de líquidos y reacciones adversas cardiovasculares debido al exceso de mineralocorticoides [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].
- Insuficiencia corticosuprarrenal [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*].
- Hepatotoxicidad [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*].
- Aumento de fracturas y mortalidad en combinación con dicloruro de radio Ra 223 [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*].

6.1. Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Dos ensayos clínicos aleatorizados, controlados con placebo y multicéntricos (COU-AA-301 y COU-AA-302) reclutaron a pacientes con CPRC metastásico en los que se administró abiraterona acetato por vía oral en una dosis de 1000 mg diarios en combinación con prednisona 5 mg dos veces al día en los brazos de tratamiento activo. A los pacientes del brazo de control se les administró placebo más prednisona 5 mg dos veces al día. Un tercer ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo y multicéntrico (LATITUDE) reclutó a pacientes con CPHS metastásico de alto riesgo en los que se administró abiraterona acetato en una dosis de 1000 mg diarios en combinación con prednisona 5 mg una vez al día. Se administraron placebos a los pacientes del brazo de control. Además, se realizaron otros dos ensayos aleatorizados, controlados con placebo en pacientes con CPRC metastásico. Los datos de seguridad recopilados de 2230 pacientes en los 5 ensayos controlados aleatorizados constituyen la base de los datos presentados en las Advertencias y precauciones, Reacciones adversas de grado 1 a 4 y Anormalidades de laboratorio de grado 1 a 4. En todos los ensayos, se requirió un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) o una orquiectomía previa en ambos grupos.

En los datos agrupados, la duración media del tratamiento fue de 11 meses (0,1; 43) para los pacientes tratados con abiraterona acetato y de 7,2 meses (0,1; 43) para los pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 10 %) que se produjeron con mayor frecuencia (> 2 %) en el grupo de abiraterona acetato fueron fatiga, artralgia, hipertensión, náuseas, edema, hipocalcemia, sofocos, diarrea, vómitos, infección de las vías respiratorias superiores, tos y dolor de cabeza. Las anomalías de laboratorio más frecuentes (> 20 %) que se produjeron con mayor frecuencia (≥ 2 %) en el grupo de abiraterona acetato fueron anemia, fosfatasa alcalina elevada, hipertrigliceridemia, linfopenia, hipercolesterolemia, hiperglucemia e hipocalcemia. Se notificaron eventos adversos de grado 3 a 4 en el 53 % de los pacientes del grupo de abiraterona acetato y en el 46 % de los pacientes del grupo de placebo. Se informó de la interrupción del tratamiento

en el 14% de los pacientes del grupo de abiraterona acetato y en el 13% de los pacientes del grupo de placebo. Los eventos adversos frecuentes ($\geq 1\%$) que dieron lugar a la interrupción del tratamiento con abiraterona acetato y prednisona fueron hepatotoxicidad y trastornos cardíacos.

Se notificaron muertes asociadas con eventos adversos emergentes del tratamiento en el 7,5 % de los pacientes del grupo de abiraterona acetato y en el 6,6 % de los pacientes del grupo de placebo. De los pacientes del grupo de abiraterona acetato, la causa de muerte más común fue la progresión de la enfermedad (3,3 %). Otras causas de muerte notificadas en ≥ 5 pacientes incluyeron neumonía, paro cardiorrespiratorio, muerte (sin información adicional) y deterioro general de la salud física.

COU-AA-301: CPRC metastásico después de la quimioterapia

En el estudio COU-AA-301 se incluyeron 1195 pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico que habían recibido quimioterapia previa con docetaxel. Los pacientes no eran elegibles si los valores de AST y/o ALT eran $\geq 2,5$ veces LSN en ausencia de metástasis hepáticas. Se excluyó a los pacientes con metástasis hepáticas si los valores de AST y/o ALT eran >5 veces LSN.

La Tabla 1 muestra las reacciones adversas en el grupo de abiraterona acetato en el estudio COU-AA-301 que se produjeron con un aumento absoluto de ≥ 2 % en la frecuencia en comparación con placebo o que fueron eventos de especial interés. La duración media del tratamiento con abiraterona acetato con prednisona fue de 8 meses.

Tabla 1: Reacciones adversas debidas al acetato de abiraterona en COU-AA-301

Clasificación de órganos y sistemas Reacción adversa	Abiraterona acetato con prednisona (N=791)		Placebo con prednisona (N=394)	
	Todos los grados ¹ %	Grados 3 a 4 %	Todos los grados %	Grados 3 a 4 %
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Hinchazón/malestar en las articulaciones ²	30	4,2	23	4,1
Molestias musculares ³	26	3,0	23	2,3
Trastornos generales				
Edema ⁴	27	1,9	18	0,8
Trastornos vasculares				
Sofoco	19	0,3	17	0,3
Hipertensión	8,5	1,3	6,9	0,3
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	18	0,6	14	1,3
Dispepsia	6,1	0	3,3	0
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto urinario	12	2,1	7,1	0,5

Infección del tracto respiratorio superior	5,4	0	2,5	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	11	0	7,6	0
Trastornos renales y urinarios				
Frecuencia urinaria	7,2	0,3	5,1	0,3
Nocturia	6,2	0	4,1	0
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos				
Fracturas ⁵	5,9	1,4	2,3	0
Trastornos cardíacos				
Arritmia ⁶	7,2	1,1	4,6	1,0
Dolor o malestar en el pecho ⁷	3,8	0,5	2,8	0
Insuficiencia cardíaca ⁸	2,3	1,9	1,0	0,3
¹ Eventos adversos clasificados según CTCAE versión 3.0. ² Incluye los términos artritis, artralgia, hinchazón de las articulaciones y rigidez de las articulaciones. ³ Incluye los términos Espasmos musculares, Dolor musculoesquelético, Mialgia, Malestar musculoesquelético y Rigidez musculoesquelética. ⁴ Incluye los términos Edema, Edema periférico, Edema con fóvea y Edema generalizado. ⁵ Incluye todas las fracturas con excepción de las fracturas patológicas. ⁶ Incluye los términos Arritmia, Taquicardia, Fibrilación auricular, Taquicardia supraventricular, Taquicardia auricular, Taquicardia ventricular, Aleteo auricular, Bradicardia, Bloqueo auriculoventricular completo, Trastorno de la conducción y Bradiarritmia. ⁷ Incluye los términos angina de pecho, dolor torácico y angina inestable. El infarto de miocardio o la isquemia se produjeron con mayor frecuencia en el grupo placebo que en el grupo de abiraterona acetato (1,3 % frente a 1,1 %, respectivamente). ⁸ Incluye los términos Insuficiencia cardíaca, Insuficiencia cardíaca congestiva, Disfunción ventricular izquierda, Choque cardiogénico, Cardiomegalia, Miocardiopatía y Fracción de eyección disminuida.				

En la Tabla 2 se muestran las anomalías de laboratorio de interés del COU-AA-301.

Tabla 2: Anormalidades de laboratorio de interés en COU-AA-301

Anormalidad de laboratorio	Abiraterona acetato con prednisona (N=791)		Placebo con prednisona (N=394)	
	Todos los grados %	Grados 3 a 4 %	Todos los grados %	Grados 3 a 4 %
Hipertrigliceridemia	63	0,4	53	0
AST alta	31	2,1	2,1	1,5
Hipocalemia	28	5,3	20	1,0
Hipofosfatemia	24	7,2	16	5,8
ALT alta	11	1,4	10	0,8

Bilirrubina total alta	6,6	0,1	4,6	0
------------------------	-----	-----	-----	---

COU-AA-302: CPRC metastásico antes de la quimioterapia

En el estudio COU-AA-302 se incluyeron 1088 pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico que no habían recibido quimioterapia citotóxica previa. Los pacientes no eran elegibles si tenían valores de AST y/o ALT $\geq 2,5$ veces LSN y se excluía a los pacientes que tenían metástasis hepáticas.

La Tabla 3 muestra las reacciones adversas en el grupo de abiraterona acetato en el estudio COU-AA-302 que se produjeron en $\geq 5\%$ de los pacientes con un aumento absoluto de $\geq 2\%$ en la frecuencia en comparación con placebo. La duración media del tratamiento con abiraterona acetato con prednisona fue de 13,8 meses.

Tabla 3: Reacciones adversas en $\geq 5\%$ de los pacientes del grupo de abiraterona acetato en el estudio COU-AA-302

Clasificación de órganos y sistemas Reacción adversa	Abiraterona acetato con prednisona (N=542)		Placebo con prednisona (N=540)	
	Todos los grados ¹ %	Grados 3 a 4 %	Todos los grados %	Grados 3 a 4 %
Trastornos generales				
Fatiga	39	2,2	34	1,7
Edema ²	25	0,4	21	1,1
Pirexia	8,7	0,6	5,9	0,2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Hinchazón/malestar en las articulaciones ³	30	2,0	25	2,0
Dolor en la ingle	6,6	0,4	4,1	0,7
Trastornos gastrointestinales				
Constipación	23	0,4	19	0,6
Diarrea	22	0,9	18	0,9
Dispepsia	11	0,0	5,0	0,2
Trastornos vasculares				
Sofoco	22	0,2	18	0,0
Hipertensión	22	3,9	13	3,0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	17	0,0	14	0,2
Disnea	12	2,4	9,6	0,9
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	14	0,2	11	0,0
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos				
Contusión	13	0,0	9,1	0,0
Caídas	5,9	0,0	3,3	0,0
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto respiratorio superior	13	0,0	8,0	0,0

Nasofaringitis	11	0,0	8,1	0,0
Trastornos renales y urinarios				
Hematuria	10	1,3	5,6	0,6
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Rash	8,1	0,0	3,7	0,0
¹ Eventos adversos clasificados según CTCAE versión 3.0. ² Incluye los términos Edema, Edema periférico, Edema con fovea y Edema generalizado. ³ Incluye los términos artritis, artralgia, hinchazón de las articulaciones y rigidez de las articulaciones				

La Tabla 4 muestra las anomalías de laboratorio que ocurrieron en más del 15% de los pacientes y con mayor frecuencia (>5%) en el grupo de abiraterona acetato en comparación con placebo en COU-AA-302.

Tabla 4: Anormalidades de laboratorio en >15 % de los pacientes en el grupo de abiraterona acetato del estudio COU-AA-302

Anormalidad de laboratorio	Abiraterona acetato con prednisona (N=542)		Placebo con prednisona (N=540)	
	Grados 1 a 4 %	Grados 3 a 4 %	Grados 1 a 4 %	Grados 3 a 4 %
Hematología				
Linfopenia	38	8,7	32	7,4
Química				
Hiperglicemia ¹	57	6,5	51	5,2
AST alta	42	6,1	29	0,7
ALT alta	37	3,1	29	1,1
Hipernatremia	33	0,4	25	0,2
Hipocalcemia	17	2,8	10	1,7
¹ Basado en extracciones de sangre sin ayuno				

LATITUDE: Pacientes con CPHS metastásico de alto riesgo

En el estudio LATITUDE se incluyeron 1199 pacientes con CPHS metastásico de alto riesgo de diagnóstico reciente que no habían recibido quimioterapia citotóxica previa. Los pacientes no eran elegibles si tenían valores de AST y/o ALT $\geq 2,5$ veces LSN o si tenían metástasis hepáticas. Todos los pacientes recibieron análogos de GnRH o se habían sometido a una orquiectomía bilateral previa durante el ensayo. La duración media del tratamiento con comprimidos de abiraterona acetato y prednisona fue de 24 meses.

La Tabla 5 muestra las reacciones adversas en el grupo de comprimidos de abiraterona acetato que ocurrieron en ≥ 5 % de los pacientes con un aumento absoluto de ≥ 2 % en la frecuencia en comparación con los del grupo de placebo.

Tabla 5: Reacciones adversas en ≥ 5 % de los pacientes del grupo de abiraterona de acetato en LATITUDE¹

	Abiraterona acetato con prednisona	Placebo con prednisona (N=602)
--	------------------------------------	--------------------------------

Clasificación de órganos y sistemas Reacción adversa	(N=597)			
	Todos los grados ² %	Grados 3 a 4 %	Todos los grados %	Grados 3 a 4 %
Trastornos vasculares				
Hipertensión	37	20	13	10
Sofoco	15	0,0	13	0,2
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Hipocalcemia	20	1	3,7	1,3
Investigaciones				
Alanina aminotransferasa aumentada ³	16	5,5	13	1,3
Aspartato aminotransferasa aumentada 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 del sistema nervioso				
Dolor de cabeza	6,5	0,0	3,2	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	6,5	0,0	3,2	0
¹ Todos los pacientes estaban recibiendo un agonista de GnRH o se habían sometido a una orquiectomía. ² Eventos adversos clasificados según CTCAE versión 4.0 ³ Reportado como un evento o reacción adversa ⁴ Incluye tos, tos productiva y síndrome de tos de las vías respiratorias superiores.				

La Tabla 6 muestra las anomalías de laboratorio que ocurrieron en >15% de los pacientes, y con mayor frecuencia (>5%) en el grupo de abiraterona acetato en comparación con placebo.

Anormalidad de laboratorio	Abiraterona acetato con prednisona (N=542)		Placebo con prednisona (N=540)	
	Grados 1 a 4 %	Grados 3 a 4 %	Grados 1 a 4 %	Grados 3 a 4 %
Hematología				
Linfopenia	20	4,1	14	1,8
Química				
Hipocalcemia	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

Reacciones adversas cardiovasculares

En los datos combinados de 5 estudios clínicos aleatorizados y controlados con placebo, la insuficiencia cardíaca se produjo con mayor frecuencia en los pacientes del grupo de abiraterona acetato en comparación con los pacientes del grupo de placebo (2,6 % frente a 0,9 %). La insuficiencia cardíaca de grado 3 a 4 se produjo en el 1,3 % de los pacientes que tomaban abiraterona acetato y provocó 5 interrupciones del tratamiento y 4 muertes. La insuficiencia cardíaca de grado 3 a 4 se produjo en el 0,2 % de los pacientes que tomaban placebo.

No hubo interrupciones del tratamiento y hubo dos muertes debido a insuficiencia cardíaca en el grupo placebo.

En los mismos datos combinados, la mayoría de las arritmias fueron de grado 1 o 2. Hubo una muerte asociada con arritmia y tres pacientes con muerte súbita en los brazos de abiraterona acetato y cinco muertes en los brazos de placebo. Hubo 7 (0,3%) muertes debido a paro cardiorrespiratorio en los brazos de abiraterona acetato y 2 (0,1%) muertes en los brazos de placebo. La isquemia miocárdica o el infarto de miocardio llevaron a la muerte en 3 pacientes en los brazos de placebo y 3 muertes en los brazos de abiraterona acetato.

6.2. Experiencia postcomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas adicionales durante el uso posterior a la aprobación del abiraterona acetato con prednisona. Debido a que estas reacciones se notifican voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: neumonitis no infecciosa.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: miopatía, incluida rabdomiólisis.

Trastornos hepatobiliares: hepatitis fulminante, incluida insuficiencia hepática aguda y muerte.

Trastornos cardíacos: prolongación del intervalo QT y torsades de pointes (observadas en pacientes que desarrollaron hipocalcemia o tenían afecciones cardiovasculares subyacentes).

Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad: reacciones anafilácticas (reacciones alérgicas graves que incluyen, entre otras, dificultad para tragar o respirar, hinchazón de la cara, los labios, la lengua o la garganta o sarpullido con picazón (urticaria)).

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema de Vigilancia Integrada (SVI) del Instituto de Salud Pública de Chile: <https://svi.ispch.gob.cl/>

7. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1. Medicamentos que inhiben o inducen las enzimas CYP3A4

Según datos in vitro, abiraterona acetato es un sustrato del CYP3A4.

En un ensayo específico sobre interacciones farmacológicas, la administración concomitante de rifampicina, un potente inductor del CYP3A4, redujo la exposición a la abiraterona en un 55 %. Evite la administración concomitante de inductores potentes del CYP3A4 durante el tratamiento con abiraterona acetato. Si se debe administrar concomitantemente un inductor potente del CYP3A4, aumente la frecuencia de dosificación del abiraterona acetato [*consulte Posología y administración (3.5) y Farmacología clínica (11.3)*].

En un ensayo específico sobre interacciones farmacológicas, la administración concomitante de ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A4, no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de la abiraterona [*consulte Farmacología clínica (11.3)*].

7.2. Efectos de abiraterona sobre enzimas metabolizadoras de fármacos

Abiraterona acetato es un inhibidor de las enzimas hepáticas metabolizadoras de fármacos CYP2D6 y CYP2C8. En un ensayo de interacción fármaco-fármaco de CYP2D6, la C_{máx} y el AUC del dextrometorfano (sustrato de CYP2D6) aumentaron 2,8 y 2,9 veces, respectivamente, cuando se administró dextrometorfano con abiraterona acetato 1000 mg diarios y prednisona 5 mg dos veces al día. Evite la administración conjunta de abiraterona acetato con sustratos de CYP2D6 con un índice terapéutico estrecho (p. ej., tioridazina). Si no se pueden utilizar tratamientos alternativos, se debe considerar una reducción de la dosis del fármaco sustrato del CYP2D6 concomitante [*ver Farmacología clínica (11.3)*].

En un estudio de interacción farmacológica entre fármacos del CYP2C8 en sujetos sanos, el AUC de pioglitazona (sustrato del CYP2C8) aumentó un 46 % cuando se administró pioglitazona junto con una dosis única de 1000 mg de abiraterona acetato. Por lo tanto, se debe controlar de cerca a los pacientes para detectar signos de toxicidad relacionados con un sustrato del CYP2C8 con un índice terapéutico estrecho si se usa concomitantemente con abiraterona acetato [*consulte Farmacología clínica (11.3) y Advertencias y precauciones (5.6)*].

8. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1. Embarazo

Resumen de riesgos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de abiraterona acetato de mujeres. Según los hallazgos de estudios en animales y el mecanismo de acción, abiraterona acetato puede causar daño fetal y posible pérdida del embarazo. No existen datos en humanos sobre el uso de abiraterona acetato en mujeres embarazadas. En estudios de reproducción en animales, la administración oral de abiraterona acetato a ratas preñadas durante la organogénesis causó efectos adversos en el desarrollo con exposiciones maternas de aproximadamente $\geq 0,03$ veces la exposición humana (AUC) a la dosis recomendada (*ver Datos*).

Datos

Datos de animales

En un estudio de toxicidad del desarrollo embriofetal en ratas, abiraterona acetato causó toxicidad del desarrollo cuando se administró en dosis orales de 10, 30 o 100 mg/kg/día durante todo el período de organogénesis (días de gestación 6 a 17). Los hallazgos incluyeron letalidad embriofetal (aumento de la pérdida y reabsorciones posteriores a la implantación y disminución del número de fetos vivos), retraso del desarrollo fetal (efectos esqueléticos) y efectos urogenitales (dilatación ureteral bilateral) en dosis ≥ 10 mg/kg/día, disminución de la distancia anogenital fetal en ≥ 30 mg/kg/día y disminución del peso corporal fetal en 100 mg/kg/día. Las dosis ≥ 10 mg/kg/día causaron toxicidad materna. Las dosis probadas en ratas dieron como resultado exposiciones sistémicas (AUC) aproximadamente 0,03, 0,1 y 0,3 veces, respectivamente, el AUC en pacientes.

8.2. Lactancia

Resumen de riesgos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de abiraterona acetato en mujeres. No se dispone de información sobre la presencia de abiraterona en la leche materna, ni sobre los efectos en el lactante o en la producción de leche.

8.3. Mujeres y hombres con potencial reproductivo

Anticoncepción

Hombres

Con base en los hallazgos de los estudios de reproducción en animales y su mecanismo de acción, se recomienda a los hombres con parejas femeninas con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante 3 semanas después de la dosis final de abiraterona acetato [ver *Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Infertilidad

Según estudios realizados en animales, abiraterona acetato puede perjudicar la función reproductiva y la fertilidad en hombres con potencial reproductivo [ver *Toxicología no clínica (12.1)*].

8.4. Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia abiraterona acetato en pacientes pediátricos.

8.5. Uso geriátrico

Del total de pacientes que recibieron abiraterona acetato en ensayos clínicos aleatorizados, el 70% de los pacientes tenían 65 años o más y el 27% tenían 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia entre estos pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes. Otra experiencia clínica publicada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunos individuos de edad avanzada.

8.6. Pacientes con insuficiencia hepática

Se examinó la farmacocinética de abiraterona en sujetos con insuficiencia hepática basal leve (N = 8) o moderada (N = 8) (Child-Pugh Clase A y B, respectivamente) y en 8 sujetos de control sanos con función hepática normal. La exposición sistémica (AUC) de

abiraterona después de una dosis oral única de 1000 mg de abiraterona acetato aumentó aproximadamente 1,1 y 3,6 veces en sujetos con insuficiencia hepática basal leve y moderada, respectivamente, en comparación con sujetos con función hepática normal.

En otro ensayo, se examinó la farmacocinética de abiraterona en sujetos con insuficiencia hepática basal grave (N=8) (Child-Pugh Clase C) y en 8 sujetos de control sanos con función hepática normal. La exposición sistémica (AUC) de abiraterona aumentó aproximadamente 7 veces y la fracción de fármaco libre aumentó 2 veces en sujetos con insuficiencia hepática basal grave en comparación con sujetos con función hepática normal.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve de base. En pacientes con insuficiencia hepática moderada de base (Child-Pugh Clase B), reduzca la dosis recomendada de abiraterona acetato a 250 mg una vez al día. No use acetato de abiraterona en pacientes con insuficiencia hepática grave de base (Child-Pugh Clase C). Si se producen elevaciones de ALT o AST >5 veces LSN o de bilirrubina total >3 veces LSN en pacientes con insuficiencia hepática moderada de base, suspenda el tratamiento con abiraterona acetato [*consulte Posología y administración (3.4) y Farmacología clínica (11.3)*].

En el caso de pacientes que desarrollen hepatotoxicidad durante el tratamiento, puede ser necesario interrumpir el tratamiento y ajustar la dosis [*ver Posología y administración (3.4), Advertencias y precauciones (5.3) y Farmacología clínica (11.3)*].

8.7. Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal [*ver Farmacología clínica (11.3)*].

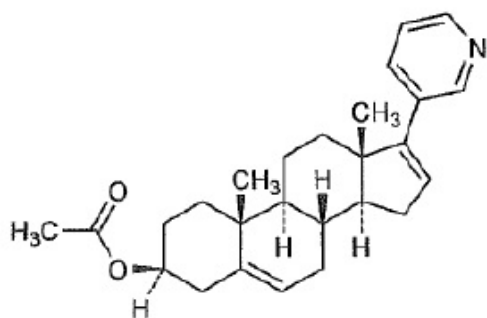
9. SOBREDOSIS

La experiencia en humanos con sobredosis de abiraterona acetato es limitada.

No existe un antídoto específico. En caso de sobredosis, suspenda abiraterona acetato, adopte medidas generales de apoyo, incluido el control de arritmias e insuficiencia cardíaca, y evalúe la función hepática.

10. DESCRIPCIÓN

El principio activo de los comprimidos de Testrex, es el acetiléster de abiraterona. La abiraterona es un inhibidor de la CYP17 (17 α -hidroxilasa/C17,20-liasa). Cada comprimido de Testrex, contiene 500 mg de abiraterona acetato. Abiraterona acetato, se designa químicamente como (3 β)-acetoxi-17-(3-piridinil)androsta-5,16-dieno y su estructura es:



Abiraterona acetato es un polvo cristalino, no higroscópico, de color blanco a blanquecino. Su fórmula molecular es $C_{26}H_{33}NO_2$ y tiene un peso molecular de 391,55 g/mol. Abiraterona acetato es un compuesto lipofílico con un coeficiente de partición octanol-agua de 5,12 (Log P) y es prácticamente insoluble en agua. El pKa del nitrógeno aromático es 5,19.

11. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

11.1. Mecanismo de acción

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

La CYP17 cataliza dos reacciones secuenciales: 1) la conversión de pregnenolona y progesterona en sus derivados 17 α -hidroxi por la actividad de la 17 α -hidroxilasa y 2) la formación posterior de deshidroepiandrosterona (DHEA) y androstenediona, respectivamente, por la actividad de la C17, 20 liasa. La DHEA y la androstenediona son andrógenos y precursores de la testosterona. La inhibición de la CYP17 por la abiraterona también puede provocar un aumento de la producción de mineralocorticoides por parte de las glándulas suprarrenales [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

El carcinoma prostático sensible a los andrógenos responde al tratamiento que disminuye los niveles de andrógenos. Las terapias de privación de andrógenos, como el tratamiento con agonistas de GnRH o la orquiectomía, disminuyen la producción de andrógenos en los testículos, pero no afectan la producción de andrógenos en las glándulas suprarrenales o en el tumor.

Abiraterona acetato redujo la testosterona sérica y otros andrógenos en pacientes del ensayo clínico controlado con placebo. No es necesario monitorizar el efecto abiraterona acetato sobre los niveles séricos de testosterona.

Pueden observarse cambios en los niveles séricos de antígeno prostático específico (PSA), pero no se ha demostrado que se correlacionen con un beneficio clínico en pacientes individuales.

11.2. Farmacodinamia

Electrofisiología cardíaca

En un ensayo multicéntrico, abierto y de un solo brazo, 33 pacientes con CPRC metastásico recibieron abiraterona acetato por vía oral en una dosis de 1000 mg una vez al día al menos 1 hora antes o 2 horas después de una comida en combinación con prednisona 5 mg por vía oral dos veces al día. Las evaluaciones hasta el día 2 del ciclo 2 no mostraron grandes cambios en el intervalo QTc (es decir, >20 ms) desde el inicio. Sin embargo, no se pueden excluir pequeños aumentos en el intervalo QTc (es decir, <10 ms) debido a abiraterona acetato debido a las limitaciones del diseño del estudio.

11.3. Farmacocinética

Bioequivalencia: Este producto farmacéutico ha demostrado equivalencia terapéutica.

Tras la administración de abiraterona acetato, se ha estudiado la farmacocinética de la abiraterona en sujetos sanos y en pacientes con CPRC metastásico. *In vivo*, abiraterona acetato se convierte en abiraterona. En estudios clínicos, las concentraciones plasmáticas de abiraterona acetato estuvieron por debajo de los niveles detectables (<0,2 ng/mL) en >99% de las muestras analizadas.

Absorción

Tras la administración oral de abiraterona acetato a pacientes con CPRC metastásico, el tiempo medio para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas de abiraterona es de 2 horas. La acumulación de abiraterona se observa en estado estacionario, con una exposición dos veces mayor (AUC en estado estacionario) en comparación con una dosis única de 1000 mg de abiraterona acetato.

En pacientes con CPRC metastásico, a dosis de 1000 mg diarios, los valores en estado estacionario (media $\pm$ DE) de $C_{m\acute{a}x}$ fueron 226 ± 178 ng/ml y los del AUC fueron 993 ± 639 ng.h/ml. No se observó ninguna desviación importante de la proporcionalidad de la dosis en el rango de dosis de 250 mg a 1000 mg. Sin embargo, la exposición no aumentó significativamente cuando la dosis se duplicó de 1000 a 2000 mg (8 % de aumento en el AUC medio).

Efecto de los alimentos

La exposición sistémica a la abiraterona aumenta cuando el comprimido de abiraterona acetato se administra con alimentos. En sujetos sanos, la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de abiraterona fueron aproximadamente 7 y 5 veces mayores, respectivamente, cuando se administró una dosis única de abiraterona acetato con una comida baja en grasas (7 % de grasas, 300 calorías) y aproximadamente 17 y 10 veces mayores, respectivamente, cuando se administró una dosis única de abiraterona acetato con una comida rica en grasas (57 % de grasas, 825 calorías) en comparación con el ayuno nocturno. El AUC de abiraterona fue aproximadamente 7 o 1,6 veces mayor, respectivamente, cuando se administró una dosis única de abiraterona acetato 2 horas después o 1 hora antes de una comida medianamente rica en grasas (25 % de grasas, 491 calorías) en comparación con el ayuno nocturno.

Las exposiciones sistémicas de abiraterona en pacientes con CPRC metastásico, después de dosis repetidas de abiraterona acetato, fueron similares cuando abiraterona acetato se tomó con comidas bajas en grasas durante 7 días y aumentaron aproximadamente el doble cuando se tomó con comidas altas en grasas durante 7 días en comparación con cuando se tomó al menos 2 horas después de una comida y al menos 1 hora antes de una comida durante 7 días.

Dada la variación normal en el contenido y la composición de las comidas, tomar abiraterona acetato con comidas tiene el potencial de resultar en exposiciones aumentadas y altamente variables.

Distribución

La abiraterona se une en gran medida (>99 %) a las proteínas plasmáticas humanas, la albúmina y la glucoproteína ácida alfa-1. El volumen de distribución aparente en estado estacionario (media $\pm$ DE) es de 19.669 ± 13.358 L.

Eliminación

En pacientes con CPRC metastásico, la vida media terminal media de abiraterona en plasma (media $\pm$ DE) es de 12 ± 5 horas.

Metabolismo

Tras la administración oral de ^{14}C -abiraterona acetato en cápsulas, abiraterona acetato se hidroliza a abiraterona (metabolito activo). Es probable que la conversión se produzca a través de la actividad de las esterasas (no se han identificado las esterasas) y no esté mediada por el CYP. Los dos principales metabolitos circulantes de la abiraterona en el plasma humano son el sulfato de abiraterona (inactivo) y el N-óxido sulfato de abiraterona (inactivo), que representan aproximadamente el 43 % de la exposición cada uno. CYP3A4 y SULT2A1 son las enzimas implicadas en la formación del N-óxido sulfato de abiraterona y SULT2A1 está implicada en la formación del sulfato de abiraterona.

Excreción

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

Poblaciones específicas

Pacientes con insuficiencia hepática

Se examinó la farmacocinética de abiraterona en sujetos con insuficiencia hepática basal leve (N=8) o moderada (N=8) (Child-Pugh Clase A y B, respectivamente) y en 8 sujetos de control sanos con función hepática normal. La exposición sistémica a abiraterona después de una dosis oral única de 1000 mg administrada en ayunas aumentó aproximadamente 1,1 y 3,6 veces en sujetos con insuficiencia hepática basal leve y moderada, respectivamente. El tiempo de vida medios de abiraterona se prolonga a aproximadamente 18 horas en sujetos con insuficiencia hepática leve y a aproximadamente 19 horas en sujetos con insuficiencia hepática moderada.

En otro ensayo, se examinó la farmacocinética de abiraterona en sujetos con insuficiencia hepática grave inicial (N = 8) (Child-Pugh Clase C) y en 8 sujetos de control sanos con función hepática normal. La exposición sistémica (AUC) de abiraterona aumentó aproximadamente 7 veces en sujetos con insuficiencia hepática grave inicial en comparación con sujetos con función hepática normal. Además, se encontró que la unión a proteínas media era menor en el grupo con insuficiencia hepática grave en comparación con el grupo con función hepática normal, lo que resultó en un aumento de dos veces en la fracción de fármaco libre en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes con insuficiencia renal

Se examinó la farmacocinética de abiraterona en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) en un programa de hemodiálisis estable (N = 8) y en sujetos de control emparejados con función renal normal (N = 8). En la cohorte ESRD del ensayo, se administró una dosis única de 1000 mg de abiraterona acetato en ayunas 1 hora después de la diálisis, y se recogieron muestras para análisis farmacocinético hasta 96 horas después de la dosis. La exposición sistémica a abiraterona después de una dosis oral única de 1000 mg no aumentó en sujetos con enfermedad renal en etapa terminal en diálisis, en comparación con sujetos con función renal normal.

Estudios de interacción de fármacos

Estudios clínicos

Efecto de otros fármacos sobre abiraterona acetato

Inductores potentes del CYP3A4: en un estudio de interacción farmacocinética clínica de sujetos sanos pretratados con un inductor potente del CYP3A4 (rifampicina, 600 mg diarios durante 6 días) seguido de una dosis única de abiraterona acetato de 1000 mg, el AUC plasmático medio de abiraterona disminuyó en un 55%.

Efecto del acetato de abiraterona sobre otros fármacos

Sustratos del CYP2D6: La $C_{\text{máx}}$ y el AUC del dextrometorfano (sustrato del CYP2D6) aumentaron 2,8 y 2,9 veces, respectivamente, cuando se administró dextrometorfano 30 mg con abiraterona acetato 1000 mg por día (más prednisona 5 mg dos veces por día). El AUC del dextrometorfano, el metabolito activo del dextrometorfano, aumentó aproximadamente 1,3 veces.

Sustratos del CYP1A2: Cuando se administró 1000 mg diarios de abiraterona acetato (más prednisona 5 mg dos veces al día) con una dosis única de 100 mg de teofilina (sustrato del CYP1A2), no se observó ningún aumento en la exposición sistémica a la teofilina.

Sustratos del CYP2C8: El AUC de pioglitazona (sustrato del CYP2C8) aumentó en un 46% cuando se administró pioglitazona a sujetos sanos con una dosis única de 1000 mg de abiraterona acetato.

Estudios in vitro

Enzimas del citocromo P450 (CYP): La abiraterona es un sustrato del CYP3A4 y tiene el potencial de inhibir el CYP1A2, el CYP2D6, el CYP2C8 y, en menor medida, el CYP2C9, el CYP2C19 y el CYP3A4/5.

Sistemas transportadores: Los estudios in vitro muestran que, en concentraciones clínicamente relevantes, el abiraterona acetato y la abiraterona no son sustratos de la glicoproteína P (P-gp) y que abiraterona acetato es un inhibidor de la P-gp.

In vitro, se ha demostrado que la abiraterona y sus principales metabolitos inhiben el transportador de captación hepática OATP1B1. No hay datos clínicos disponibles que confirmen la interacción basada en el transportador.

12. TOXICOLOGIA NO CLINICA

12.1. Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

Se realizó un estudio de carcinogenicidad de dos años en ratas con dosis orales de abiraterona acetato de 5, 15 y 50 mg/kg/día para los machos y de 15, 50 y 150 mg/kg/día para las hembras. Abiraterona acetato aumentó la incidencia combinada de adenomas y carcinomas de células intersticiales en los testículos en todos los niveles de dosis evaluados. Se considera que este hallazgo está relacionado con la actividad farmacológica de la abiraterona. Se considera que las ratas son más sensibles que los humanos al desarrollo de tumores de células intersticiales en los testículos. Abiraterona acetato no fue carcinógeno en ratas hembra a niveles de exposición de hasta 0,8 veces la exposición clínica humana basada en el AUC. Abiraterona acetato no fue carcinógeno en un estudio de 6 meses en el ratón transgénico (Tg.rasH2).

El acetato de abiraterona y la abiraterona no fueron mutagénicos en un ensayo de mutagénesis microbiana in vitro (Ames) ni clastogénicos en un ensayo citogenético in vitro utilizando linfocitos humanos primarios o en un ensayo de micronúcleos de rata in vivo.

En estudios de toxicidad de dosis repetidas en ratas macho (13 y 26 semanas) y monos (39 semanas), se observó atrofia, aspermia/hipospermia e hiperplasia en el sistema reproductivo con ≥ 50 mg/kg/día en ratas y ≥ 250 mg/kg/día en monos y fueron consistentes con la actividad farmacológica antiandrogénica de la abiraterona. Estos efectos se observaron en ratas con exposiciones sistémicas similares a las de los seres humanos y en monos con exposiciones aproximadamente 0,6 veces el AUC en seres humanos.

En un estudio de fertilidad en ratas macho, se observó una reducción del peso de los órganos del sistema reproductivo, del recuento de espermatozoides, de la motilidad de los espermatozoides, una alteración de la morfología de los espermatozoides y una disminución de la fertilidad en animales que recibieron una dosis oral de ≥ 30 mg/kg/día durante 4 semanas. El apareamiento de hembras no tratadas con machos que recibieron 30 mg/kg/día de abiraterona acetato por vía oral dio lugar a una reducción del número de cuerpos lúteos, implantaciones y embriones vivos y a una mayor incidencia de pérdida preimplantacional. Los efectos en ratas macho fueron reversibles después de 16 semanas desde la última administración de abiraterona acetato.

En un estudio de fertilidad en ratas hembra, los animales que recibieron dosis por vía oral durante 2 semanas hasta el día 7 de gestación de ≥ 30 mg/kg/día tuvieron una mayor incidencia de ciclos estrales irregulares o prolongados y pérdida preimplantación (300 mg/kg/día). No hubo diferencias en los parámetros de apareamiento, fertilidad y camada en ratas hembra que recibieron abiraterona acetato. Los efectos en ratas hembra fueron reversibles después de 4 semanas desde la última administración de abiraterona acetato.

La dosis de 30 mg/kg/día en ratas es aproximadamente 0,3 veces la dosis recomendada de 1.000 mg/día en función de la superficie corporal.

En estudios de 13 y 26 semanas en ratas y de 13 y 39 semanas en monos, se produjo una reducción en los niveles de testosterona circulante con abiraterona acetato a aproximadamente la mitad de la exposición clínica humana basada en el AUC. Como resultado, se observaron disminuciones en el peso de los órganos y toxicidades en el sistema reproductor masculino y femenino, las glándulas suprarrenales, el hígado, la hipófisis (solo en ratas) y las glándulas mamarias masculinas. Los cambios en los órganos reproductores son consistentes con la actividad farmacológica antiandrogénica de abiraterona acetato.

12.2. Toxicología y/o farmacología animal

Se observó un aumento dependiente de la dosis en las cataratas en ratas después de la administración oral diaria de abiraterona acetato durante 26 semanas comenzando con ≥ 50 mg/kg/día (similar a la exposición clínica humana basada en el AUC). En un estudio de 39 semanas en monos con administración oral diaria de abiraterona acetato, no se observaron cataratas con dosis más altas (2 veces mayores que la exposición clínica basada en el AUC).

13. ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia y seguridad de abiraterona acetato con prednisona se estableció en tres estudios clínicos internacionales aleatorizados y controlados con placebo. Todos los pacientes de estos estudios recibieron un análogo de GnRH o se habían sometido a una orquiectomía bilateral previa. Se excluyó de estos ensayos a los pacientes con tratamiento previo con ketoconazol para el cáncer de próstata y antecedentes de trastornos de la glándula suprarrenal o de la hipófisis. No se permitió el uso concomitante de espironolactona durante el período del estudio.

COU-AA-301: Pacientes con CPRC metastásico que habían recibido quimioterapia previa con docetaxel

En el estudio COU-AA-301 (NCT00638690), se asignó aleatoriamente a un total de 1195 pacientes en una proporción de 2:1 para recibir abiraterona acetato por vía oral en una dosis de 1000 mg una vez al día en combinación con prednisona 5 mg por vía oral dos veces al día (N=797) o placebo una vez al día más prednisona 5 mg por vía oral dos veces al día (N=398). Los pacientes asignados aleatoriamente a uno u otro grupo debían continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad (definida como un aumento del 25 % del PSA sobre el valor basal/nadir del paciente junto con la progresión radiográfica definida por el protocolo y la progresión sintomática o clínica), el inicio de un nuevo tratamiento, la aparición de toxicidad inaceptable o la retirada del tratamiento.

Los siguientes datos demográficos de los pacientes y las características iniciales de la enfermedad estaban equilibrados entre los grupos de tratamiento. La mediana de edad fue de 69 años (rango de 39 a 95) y la distribución racial fue de 93 % caucásicos, 3,6 % negros, 1,7 % asiáticos y 1,6 % otros. El ochenta y nueve por ciento de los pacientes inscritos tenía una puntuación de estado funcional ECOG de 0 a 1 y el 45 % tenía una puntuación de Inventario breve del dolor de ≥ 4 (el peor dolor informado por el paciente durante las 24 horas anteriores). El noventa por ciento de los pacientes tenía metástasis en los huesos y el 30% presentó afectación visceral. El 70% de los pacientes presentó evidencia radiográfica de progresión de la enfermedad y el 30% presentó progresión solo por PSA. El 70% de los pacientes había recibido previamente un régimen de quimioterapia citotóxica y el 30% recibió dos regímenes.

El análisis provisional preespecificado por el protocolo se realizó después de 552 muertes y mostró una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia global (SG) en los pacientes tratados con abiraterona acetato con prednisona en comparación con los pacientes del grupo placebo con prednisona (Tabla 9 y Figura 1). Se realizó un análisis de supervivencia actualizado cuando se observaron 775 muertes (el 97 % del número de muertes planificadas para el análisis final). Los resultados de este análisis fueron consistentes con los del análisis provisional (Tabla 7).

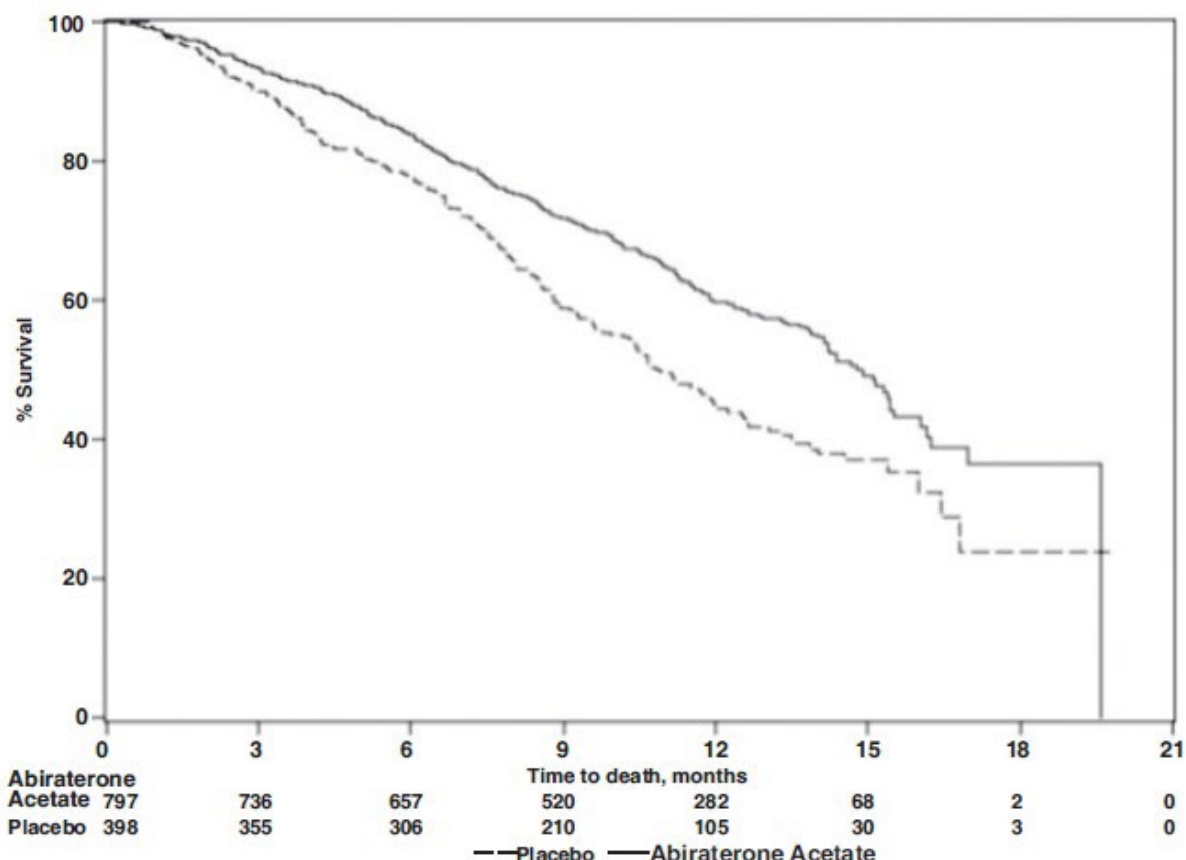
Tabla 7: Supervivencia global de los pacientes tratados con abiraterona acetato o placebo en combinación con prednisona en el estudio COU-AA-301 (análisis por intención de tratar)

	Abiraterona acetato con prednisona (N=797)	Placebo con prednisona (N=398)
Análisis de supervivencia primaria		
Muerte (%)	333 (42%)	219 (55%)
Mediana supervivencia (meses)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
(95% CI)		
valor-p ¹	<0.0001	
Hazard ratio (95% CI) ²	0,646 (0,543; 0,768)	
Análisis de supervivencia actualizado		
Muerte (%)	501 (63%)	274 (69%)
Supervivencia media (meses)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
(95% CI)		
Hazard ratio (95% CI) ²	0.740 (0.638; 0.859)	

¹ El valor p se deriva de una prueba de rango logarítmico estratificada por puntuación del estado funcional ECOG (0 a 1 vs. 2), puntuación del dolor (ausente frente a presente), número de regímenes de quimioterapia previos (1 vs. 2) y tipo de progresión de la enfermedad (sólo PSA vs. radiográfica).

² El Hazard Ratio se deriva de un modelo de riesgos proporcionales estratificado. El Hazard Ratio <1 favorece el abiraterona acetato con prednisona.

Figura 1: Curvas de supervivencia global de Kaplan-Meier en COU-AA-301 (análisis por intención de tratar)



COU-AA-302: Pacientes con CPRC metastásico que no habían recibido quimioterapia citotóxica previa

En el estudio COU-AA-302 (NCT00887198), 1088 pacientes fueron asignados aleatoriamente 1:1 para recibir abiraterona acetato por vía oral en una dosis de 1000 mg una vez al día (N = 546) o placebo por vía oral una vez al día (N = 542). A ambos grupos se les administró prednisona concomitante 5 mg dos veces al día. Los pacientes continuaron el tratamiento hasta la progresión radiográfica o clínica de la enfermedad (quimioterapia citotóxica, radioterapia o tratamiento quirúrgico para el cáncer, dolor que requiere opiáceos crónicos o disminución del estado funcional ECOG a 3 o más), toxicidad inaceptable o abstinencia. Se excluyeron los pacientes con dolor moderado o severo, uso de opiáceos para el dolor por cáncer o metástasis en órganos viscerales.

Los datos demográficos de los pacientes estaban equilibrados entre los grupos de tratamiento. La edad media era de 70 años. La distribución racial de los pacientes tratados

con abiraterona acetato era de 95% caucásicos, 2,8% negros, 0,7% asiáticos y 1,1% otros. El estado funcional ECOG era 0 para el 76% de los pacientes y 1 para el 24% de los pacientes. Los criterios de valoración de eficacia coprimarios eran la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión radiográfica (rPFS). La evaluación del dolor inicial era de 0 a 1 (asintomático) en el 66% de los pacientes y de 2 a 3 (levemente sintomático) en el 26% de los pacientes, según lo definido por el Brief Pain Inventory-Short Form (peor dolor en las últimas 24 horas).

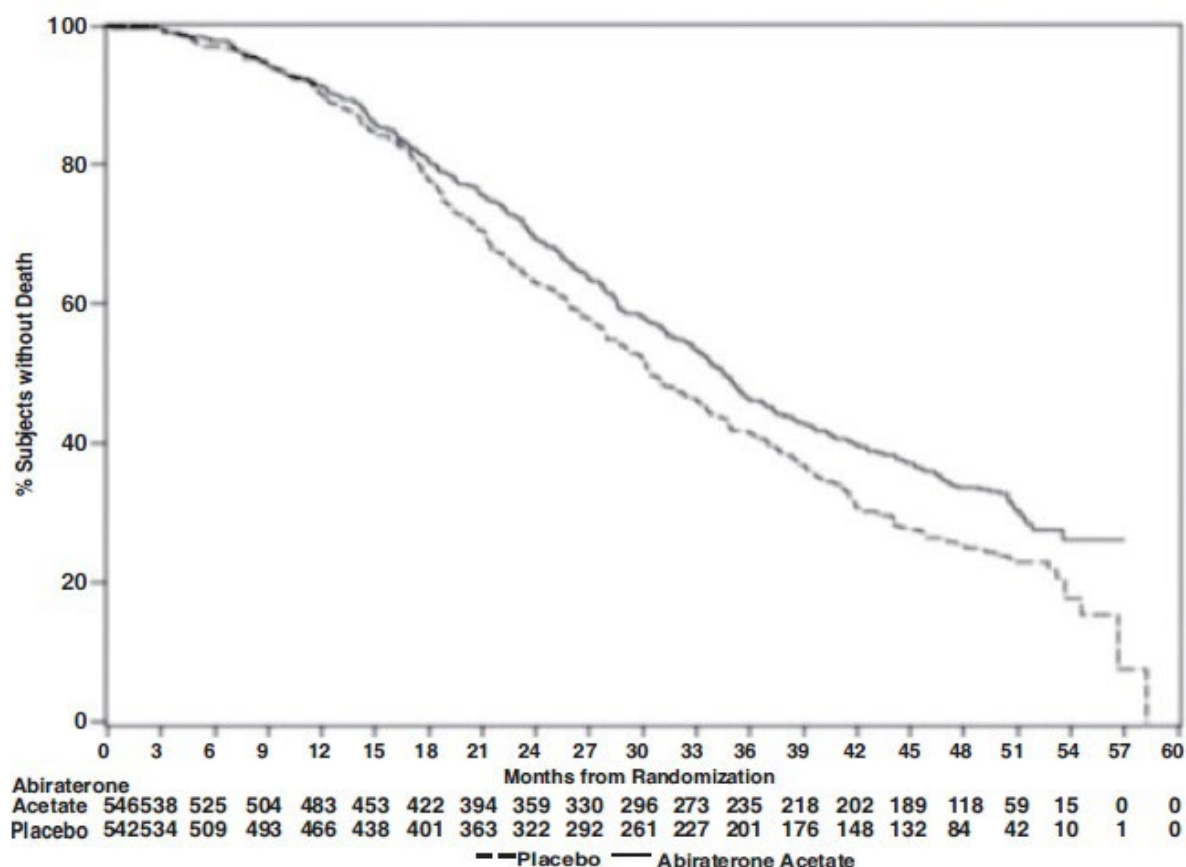
La supervivencia libre de progresión radiográfica se evaluó mediante estudios de imágenes secuenciales y se definió mediante la identificación mediante gammagrafía ósea de 2 o más lesiones óseas nuevas con confirmación (criterios del Grupo de Trabajo sobre Cáncer de Próstata 2) y/o criterios modificados de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) para la progresión de lesiones de tejidos blandos. El análisis de la supervivencia libre de progresión radiográfica utilizó una evaluación de progresión radiográfica revisada de forma centralizada.

El análisis final planificado para la SG, realizado después de 741 muertes (seguimiento medio de 49 meses) demostró una mejora estadísticamente significativa de la SG en los pacientes tratados con abiraterona acetato con prednisona en comparación con los tratados con placebo con prednisona (Tabla 8 y Figura 2). El sesenta y cinco por ciento de los pacientes en el grupo de abiraterona acetato y el 78% de los pacientes en el grupo de placebo utilizaron terapias posteriores que pueden prolongar la SG en el CPRC metastásico. El abiraterona acetato se utilizó como terapia posterior en el 13% de los pacientes en el grupo de abiraterona acetato y el 44% de los pacientes en el grupo de placebo.

Tabla 8: Supervivencia global de los pacientes tratados con acetato de abiraterona o placebo en combinación con prednisona en el estudio COU-AA-302 (análisis por intención de tratar)

Supervivencia global	Abiraterona acetato con prednisona (N=564)	Placebo con prednisona (N=542)
Muerte (%)	354 (65%)	387 (71%)
Mediana supervivencia (meses) (95% CI)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
valor-p ¹	0,0033	
Hazard ratio (95% CI) ²	0,81 (0,70; 0,93)	
¹ El valor p se deriva de una prueba de rango logarítmico estratificada según la puntuación del estado funcional ECOG (0 vs. 1).		
² El Hazard Ratio se deriva de un modelo de riesgos proporcionales estratificado. El Hazard Ratio <1 favorece el abiraterona acetato con prednisona.		

Figura 2: Curvas de supervivencia global de Kaplan Meier en COU-AA-302

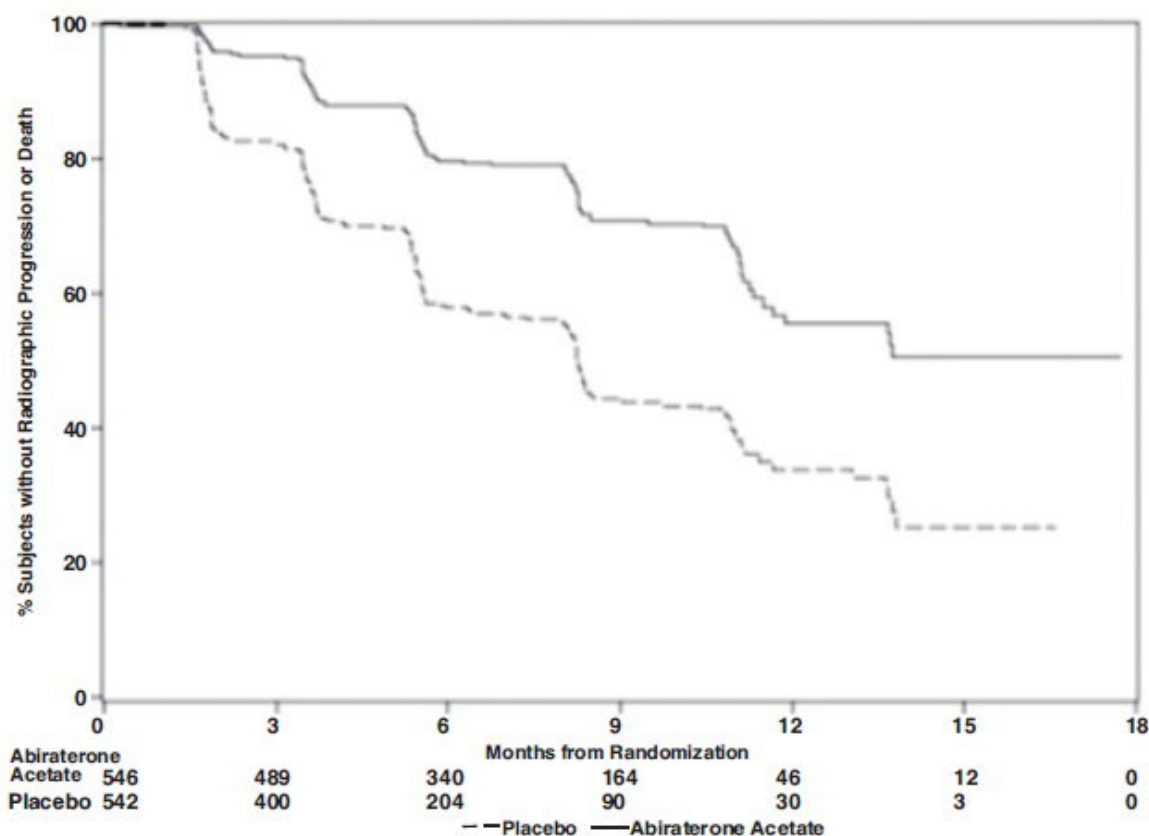


En el análisis de la supervivencia libre de progresión radiográfica (rPFS) especificado previamente, 150 (28%) pacientes tratados con abiraterona acetato con prednisona y 251 (46%) pacientes tratados con placebo con prednisona presentaron progresión radiográfica. Se observó una diferencia significativa en la rPFS entre los grupos de tratamiento (Tabla 9 y Figura 3).

Tabla 9: Supervivencia sin progresión radiográfica de pacientes tratados con abiraterona acetato o placebo en combinación con prednisona en COU-AA-302 (análisis por intención de tratar)

Supervivencia libre de progresión radiográfica	Abiraterona acetato de con prednisona (N=546)	Placebo con prednisona (N=542)
Progresión o muerte	150 (28%)	251 (46%)
Mediana rPFS (meses) (95% CI)	NR (11,66; NR)	8.28 (8,12; 8,54)
valor-p ¹	<0,0001	
Hazard ratio ² (95% CI)	0,425 (0,347; 0,522)	
NR=No alcanzado.		
¹ El valor-p se deriva de una prueba de rango logarítmico estratificada por el puntaje de estado funcional ECOG (0 vs. 1).		
² El Hazard Ratio instantáneos se deriva de un modelo de riesgos proporcionales estratificado. El Hazard Ratio <1 favorece el abiraterona acetato con prednisona.		

Figura 3: Curvas de Kaplan Meier de supervivencia libre de progresión radiográfica en COU-AA-302 (análisis por intención de tratar)



Los análisis de eficacia primaria están respaldados por los siguientes criterios de valoración definidos prospectivamente. La mediana del tiempo hasta el inicio de la quimioterapia citotóxica fue de 25,2 meses para los pacientes del grupo de abiraterona acetato y de 16,8 meses para los pacientes del grupo de placebo (HR=0,580; IC del 95 %: [0,487, 0,691], $p < 0,0001$).

La mediana del tiempo hasta el uso de opiáceos para el dolor del cáncer de próstata no se alcanzó en los pacientes que recibieron abiraterona acetato y fue de 23,7 meses en los pacientes que recibieron placebo (HR=0,686; IC del 95 %: [0,566, 0,833], $p=0,0001$). El resultado del tiempo hasta el uso de opiáceos estuvo respaldado por un retraso en la progresión del dolor informado por el paciente que favoreció al grupo de abiraterona acetato.

LATITUDE: Pacientes con CPHS metastásico de alto riesgo

En el estudio LATITUDE (NCT01715285), 1199 pacientes con CPHS metastásico de alto riesgo fueron asignados aleatoriamente 1:1 para recibir abiraterona acetato por vía oral en una dosis de 1000 mg una vez al día con prednisona 5 mg una vez al día (N = 597) o placebos por vía oral una vez al día (N = 602). La enfermedad de alto riesgo se definió como tener al menos dos de los tres factores de riesgo al inicio: una puntuación total de Gleason de ≥ 8 , presencia de ≥ 3 lesiones en la gammagrafía ósea y evidencia de metástasis viscerales mensurables. Se excluyó a los pacientes con disfunción cardíaca, suprarrenal o hepática significativa. Los pacientes continuaron el tratamiento hasta la progresión

radiográfica o clínica de la enfermedad, toxicidad inaceptable, abstinencia o muerte. La progresión clínica se definió como la necesidad de quimioterapia citotóxica, radioterapia o tratamiento quirúrgico para el cáncer, dolor que requiere opioides crónicos o disminución del estado funcional ECOG a ≥ 3 .

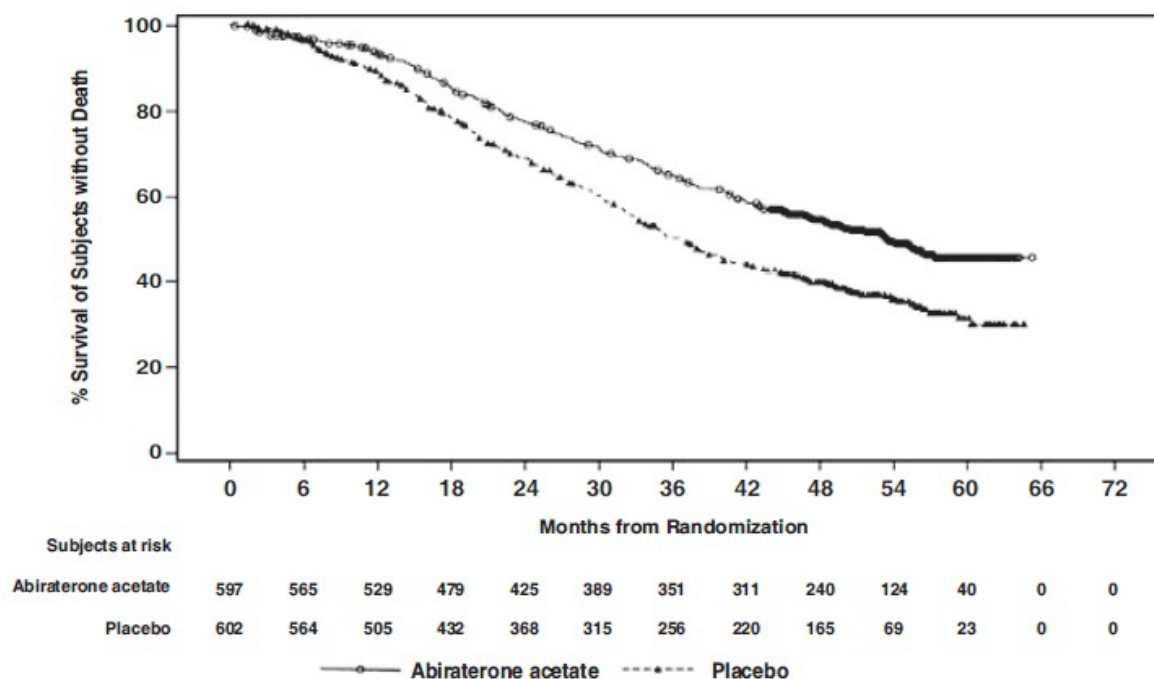
La demografía de los pacientes estuvo equilibrada entre los grupos de tratamiento. La mediana de edad fue de 67 años entre todos los sujetos aleatorizados. La distribución racial de los pacientes tratados con abiraterona acetato fue de 69% caucásicos, 2,5% negros, 21% asiáticos y 8,1% otros. El estado funcional ECOG fue de 0 para el 55%, 1 para el 42% y 2 para el 3,5% de los pacientes. La evaluación inicial del dolor fue de 0 a 1 (asintomático) en el 50% de los pacientes, de 2 a 3 (levemente sintomático) en el 23% de los pacientes y ≥ 4 en el 28% de los pacientes, según lo definido por el Brief Pain Inventory-Short Form (peor dolor en las últimas 24 horas).

Un resultado de eficacia importante fue la supervivencia global. El análisis provisional preespecificado después de 406 muertes mostró una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia global en pacientes tratados con abiraterona acetato con prednisona en comparación con los tratados con placebo. El veintiún por ciento de los pacientes del grupo de abiraterona acetato y el 41% de los pacientes del grupo de placebo recibieron terapias posteriores que pueden prolongar la supervivencia global en el CPRC metastásico. Se realizó un análisis de supervivencia actualizado cuando se observaron 618 muertes. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 52 meses. Los resultados de este análisis fueron consistentes con los del análisis provisional preespecificado (Tabla 10 y Figura 4). En el análisis actualizado, el 29% de los pacientes del grupo de abiraterona acetato y el 45% de los pacientes del grupo de placebo recibieron terapias posteriores que pueden prolongar la supervivencia global en el CRPC metastásico.

Tabla 10: Supervivencia global de los pacientes tratados con abiraterona acetato o placebos en LATITUDE (análisis por intención de tratar)

	Abiraterona acetato con prednisona (N=597)	Placebo con prednisona (N=602)
Supervivencia global¹		
Muertes (%)	169 (28%)	237 (39%)
Mediana supervivencia (meses)	NE (NE, NE)	34,7 (33,1; NE)
(95% CI)		
valor-p ²	<0.0001	
Hazard ratio (95% CI) ³	0,62 (0,51; 0,76)	
Supervivencia global actualizada		
Muerte (%)	275 (46%)	343 (57%)
Supervivencia media (meses)	53,3	36,5
(95% CI)	(48,2; NE)	(33,5; 40,0)
Hazard ratio (95% CI) ³	0,66 (0,56; 0,78)	
NE = No estimable		
¹ Esto se basa en el análisis provisional especificado previamente		
² El valor p es de la prueba de rango logarítmico estratificada por la puntuación de PS de ECOG (0/1 o 2) y visceral (ausente o presente).		
³ El Hazard Ratio se deriva de un modelo de riesgos proporcionales estratificado. El Hazard Ratio <1 favorece a abiraterona acetato con prednisona.		

Figura 4: Diagrama de Kaplan-Meier de supervivencia global; población con intención de tratar en el análisis actualizado de LATITUDE



El principal resultado de eficacia estuvo respaldado por un retraso estadísticamente significativo en el tiempo hasta el inicio de la quimioterapia para los pacientes en el grupo de abiraterona acetato en comparación con los del grupo de placebo. La mediana de tiempo hasta el inicio de la quimioterapia no se alcanzó para los pacientes con abiraterona acetato con prednisona y fue de 38,9 meses para los pacientes con placebo (HR = 0,44; IC del 95 %: [0,35; 0,56], $p < 0,0001$).

14. CÓMO SUMINISTRAR/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Almacenar a no más de 25°C.

No dejar al alcance de los niños.

Mantener en su envase original.

No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicado en el envase.

Según su mecanismo de acción, los comprimidos de abiraterona acetato pueden dañar al feto en desarrollo. Las mujeres embarazadas o que puedan estarlo no deben manipular los comprimidos si están rotos, triturados o dañados sin protección, por ejemplo, guantes [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.1)].

Recomendaciones de manejo y protección:

Medicamento o Forma farmacéutica	Presentación	Recomendaciones de preparación	Recomendaciones de administración	FDA RE; Categoría IARC	Lista NIOSH / Motivo
Abiraterona comprimido	Comprimidos Recubiertos	No precisa preparación. Si hay que fraccionar o triturar hacerlo en CSB I con doble guante, bata y mascarilla	Administrar con guante simple. Si hay que fraccionar o triturar ver Preparación.	FDA RE X	1

15. INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

Recomiende al paciente que lea el folleto de información al paciente.

Hipocalcemia, retención de líquidos y reacciones adversas cardiovasculares

- Informe a los pacientes que abiraterona acetato se asocia con hipertensión, hipocalcemia y edema periférico que puede provocar prolongación del intervalo QT y Torsades de Pointes en pacientes que desarrollen hipocalcemia mientras toman comprimidos de abiraterona acetato. Informe a los pacientes que se les controlará clínicamente la presión arterial, el potasio sérico y los signos y síntomas de retención de líquidos al menos una vez al mes. Informe a los pacientes que respeten el tratamiento con corticosteroides y que informen a su médico sobre los síntomas de hipertensión, hipocalcemia o edema [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

Insuficiencia adrenocortical

- Informe a los pacientes que abiraterona acetato con prednisona está asociado con insuficiencia suprarrenal. Recomendé a los pacientes que informen a su médico sobre los síntomas de insuficiencia suprarrenal [consulte Advertencias y precauciones (5.2)].

Hepatotoxicidad

- Informe a los pacientes que abiraterona acetato está asociado con hepatotoxicidad grave. Informe a los pacientes que se controlará su función hepática mediante análisis de sangre. Aconseje a los pacientes que informen de inmediato a su médico sobre los síntomas de hepatotoxicidad [consulte Advertencias y precauciones (5.3)].

Hipoglucemia

- Informe a los pacientes que se han notificado casos de hipoglucemia grave cuando se administró abiraterona acetato a pacientes con diabetes preexistente que estaban recibiendo medicamentos que contenían tiazolidinedionas (incluida la pioglitazona) o repaglinida, fármacos antidiabéticos. Aconseje a los pacientes con diabetes que controlen los niveles de glucosa durante y después del tratamiento con abiraterona acetato [consulte Advertencias y precauciones (5.6) e Interacciones farmacológicas (7.2)].

Uso en combinación con dicloruro de radio Ra 223

- Se debe informar a los pacientes que el dicloruro de radio Ra 223 mostró un aumento en la mortalidad y una mayor tasa de fracturas cuando se lo utilizó en combinación con abiraterona acetato más prednisona/prednisolona. Se debe informar a los pacientes que deben hablar con su médico sobre cualquier otro medicamento o tratamiento que estén tomando actualmente para el cáncer de próstata [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*].

Dosificación y administración

- Informe a los pacientes que los comprimidos de abiraterona acetato se toman una vez al día con prednisona/prednisolona (una o dos veces al día según las instrucciones de su proveedor de atención médica) y que no deben interrumpir ni suspender ninguno de estos medicamentos sin consultar a su proveedor de atención médica.
- Informar a los pacientes que reciben terapia con GnRH que necesitan mantener este tratamiento durante el curso del tratamiento con comprimidos de abiraterona acetato.
- Indique a los pacientes que tomen los comprimidos de abiraterona acetato en una sola dosis una vez al día con el estómago vacío. Indique a los pacientes que no ingieran alimentos 2 horas antes y 1 hora después de tomar los comprimidos de abiraterona acetato. Los comprimidos de abiraterona acetato tomados con alimentos aumentan la exposición y pueden provocar reacciones adversas. Indique a los pacientes que trague los comprimidos enteros con agua y que no los trituren ni los mastiquen [*consulte Posología y forma de administración (3.3)*].
- Informe a los pacientes que, si olvidan tomar una dosis de abiraterona acetato o prednisona/prednisolona, deben tomar su dosis normal al día siguiente. Si se saltea más de una dosis diaria, informe a los pacientes que se pongan en contacto con su proveedor de atención médica [*consulte Posología y administración (3.3)*].

Toxicidad embriofetal

- Informe a los pacientes que abiraterona acetato puede dañar al feto en desarrollo y puede causar la pérdida del embarazo.
- Recomiende a los hombres con parejas femeninas con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante las 3 semanas posteriores a la dosis final de abiraterona acetato [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)*].
- Recomiende a las mujeres embarazadas o que puedan estar embarazadas que no manipulen los comprimidos de abiraterona acetato si están rotos, triturados o dañados sin protección, por ejemplo, guantes [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.1) y Como Suministrar/Almacenamiento y manipulación (14)*].

Infertilidad

- Se debe informar a los pacientes varones que abiraterona acetato puede perjudicar la fertilidad [*ver Uso en poblaciones específicas (8.3)*].

16. INFORMACIÓN ADICIONAL

Fabricado por: Amneal Pharmaceuticals Private Limited, Survey No. 634, 637 To 641, Near Hotel Kankavati, Sarkhej-Bavla Highway, Village Rajoda, Tal Bavla, Ahmedabad, Gujarat 382220, India

Importado y distribuido por: Laboratorios Saval S.A., Av. Pdte Eduardo Frei Montalva 4600, Santiago, Chile.

En uso de licencia de: Amneal Healthcare Pvt. Ltd