

## Industria Argentina

## ENORDEN ABIRATERONA acetato 250 mg Comprimidos - Administración vía oral VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

### FORMULA

Cada comprimido contiene: Abiraterona acetato 250 mg. Excipientes: lactosa monohidrato 200 mg; croscarmelosa sódica 45 mg; povidona 37 mg; lauril sulfato de sodio 30 mg; estearato de magnesio 10 mg; dióxido de silicio coloidal 8 mg; celulosa microcristalina c.s.p. 750 mg.

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

### INDICACIONES

Abiraterona acetato en combinación con prednisona está indicada para:

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

### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES Mecanismo de acción

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

El carcinoma de próstata sensible a los andrógenos responde al tratamiento que reduce los niveles de andrógenos. Los tratamientos de privación de andrógenos, como el tratamiento con análogos de la LHRH o la orquiectomía, disminuyen la producción de andrógenos en los testículos, pero no afectan a la producción de andrógenos en las glándulas suprarrenales o en el tumor. El tratamiento con abiraterona reduce la testosterona sérica hasta niveles indetectables (utilizando análisis comerciales) cuando se administra conjuntamente con análogos de la LHRH (u orquiectomía).

**Efectos farmacodinámicos**

Abiraterona reduce la concentración sérica de testosterona y otros andrógenos hasta niveles inferiores a los logrados con solo análogos de la LHRH o con orquiectomía. Esto es consecuencia de la inhibición selectiva de la enzima CYP17 necesaria para la biosíntesis de andrógenos. El antígeno prostático específico (PSA) actúa como un biomarcador en pacientes con cáncer de próstata. En un estudio clínico fase III publicado, con pacientes en los que había fracasado la quimioterapia previa con taxanos, el 38% de los pacientes tratados con abiraterona, frente al 10% de los que recibieron placebo, registraron una reducción de al menos el 50% respecto a los valores basales del PSA.

**Eficacia clínica y seguridad**

La eficacia quedó demostrada en tres ensayos clínicos publicados, fase III multicéntricos, aleatorizados y controlados con placebo (estudios 3011, 302 y 301), realizados en pacientes con CPHSm y CPRCm. En el estudio 3011 se incluyeron pacientes que habían sido diagnosticados recientemente (en los 3 meses anteriores a la aleatorización) de CPHSm y tenían factores pronósticos de alto riesgo. El pronóstico de alto riesgo se definió como la presencia de a lo menos 2 de los siguientes 3 factores de riesgo: 1) Puntuación de Gleason ≥8; 2) presencia de 3 o más lesiones en gammagrafía ósea; 3) presencia de metástasis visceral (excepto enfermedad de ganglios linfáticos) medible. En el grupo activo, abiraterona se administró en una dosis de 1.000 mg al día en combinación con una dosis baja de prednisona de 5 mg una vez al día además de TDA (agonista de LHRH u orquiectomía), que era el estándar de tratamiento. Los pacientes del grupo control recibieron TDA y placebos de abiraterona y de prednisona. El estudio 302 incluyó a pacientes que no habían recibido docetaxel, mientras que el estudio 301 incluyó pacientes que habían recibido previamente docetaxel. Los pacientes estaban recibiendo un análogo de la LHRH o se habían sometido previamente a una orquiectomía. En el grupo de tratamiento activo se administró abirateronaa dosis de 1.000 mg al día en combinación con prednisona o prednisolona a dosis bajas, 5 mg dos veces al día. Los pacientes del grupo control recibieron placebo y prednisona o prednisolona en dosis bajas, 5 mg dos veces al día. Los cambios en la concentración sérica de PSA de forma independiente, no siempre predicen un beneficio clínico. Por lo tanto, en todos los estudios se recomendó que los pacientes siguieran tomando los tratamientos en estudio hasta que se cumplieron los criterios de suspensión que se especifican más adelante para cada estudio.

En todos los ensayos, el uso de espirolonactona no estaba permitido ya que espirolonactona se une al receptor androgénico y puede elevar los niveles de PSA. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática preexistente leve. Se debe evaluar con precaución su uso en pacientes con insuficiencia hepática moderada en los cuales el beneficio debe superar claramente el posible riesgo (ver secciones Posología y Advertencias y precauciones especiales de empleo). Abiraterona acetato no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones Posología, Contraindicaciones y Advertencias y precauciones especiales de empleo). En los pacientes que desarrollan hepatotoxicidad durante el tratamiento, es posible que haya que interrumpir el mismo y ajustar la dosis (ver secciones Posología y Advertencias y precauciones especiales de empleo).

### Propiedades farmacocinéticas

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

**Absorción**

Tras la administración oral de abiraterona acetato en ayunas, se tarda aproximadamente 2 horas en alcanzar la concentración plasmática máxima de abiraterona. La administración de abiraterona acetato con alimentos, en comparación con la administración en ayunas, aumenta hasta en 10 veces (AUC) y hasta en 17 veces (C<sub>máx</sub>) la exposición sistémica media de abiraterona, dependiendo del contenido graso de la comida.

Si se considera la variación normal en el contenido y la composición de las comidas, la administración de ENORDEN con las comidas puede dar lugar a exposiciones muy variables. Por lo tanto, ENORDEN no se debe tomar con alimentos. Se debe tomar por lo menos una hora antes o al menos dos horas después de tomar cualquier alimento. Los comprimidos se deben tragar enteros con agua (ver sección Posología).

**Distribución**

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

**Biotransformación**

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

**Eliminación**

La semivida media de la abiraterona en el plasma es de aproximadamente 15 horas, según los datos obtenidos en sujetos sanos. Tras la administración oral de 1.000 mg

de acetato de <sup>14</sup>C-abiraterona, aproximadamente el 88% de la dosis radiactiva se recupera en las heces y el 5% aproximadamente en la orina. Los principales compuestos presentes en las heces son abiraterona acetato inalterado y abiraterona (aproximadamente el 55% y el 22% de la dosis administrada, respectivamente).

### Pacientes con insuficiencia hepática

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

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

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática preexistente leve. Se debe evaluar con precaución su uso en pacientes con insuficiencia hepática moderada en los cuales el beneficio debe superar claramente el posible riesgo (ver secciones Posología y Advertencias y precauciones especiales de empleo). Abiraterona acetato no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones Posología, Contraindicaciones y Advertencias y precauciones especiales de empleo). En los pacientes que desarrollan hepatotoxicidad durante el tratamiento, es posible que haya que interrumpir el mismo y ajustar la dosis (ver secciones Posología y Advertencias y precauciones especiales de empleo).

**Pacientes con insuficiencia renal**

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

### Datos preclínicos sobre seguridad

En todos los estudios de toxicidad en animales, las concentraciones de testosterona circulante se redujeron de forma significativa. Como resultado, se observó una reducción del peso de los órganos y cambios morfológicos y/o histopatológicos en los órganos reproductores, las glándulas suprarrenales, la hipófisis y las glándulas mamarias. Todos los cambios fueron total o parcialmente reversibles. Los cambios en los órganos reproductores y los órganos sensibles a los andrógenos son compatibles con la farmacología de abiraterona. Todos los cambios hormonales relacionados con el tratamiento fueron reversibles o remitieron tras un período de recuperación de 4 semanas.

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

En un estudio de toxicidad para el desarrollo en la rata, abiraterona acetato afectó al embarazo, incluyendo una disminución del peso fetal y de la supervivencia. Se observaron efectos en los genitales externos, si bien abiraterona acetato 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 carcinógeno. Abiraterona acetato no fue carcinógeno en un estudio de 6 meses en ratón transgénico (Tg.rash2). En un estudio de carcinogénesis de 24 meses en rata, abiraterona acetato 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.

Abiraterona acetato no fue carcinógeno en ratas hembras.

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

### POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Este medicamento debe ser prescrito por un profesional sanitario adecuado.

**Posología**

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

### Posología de prednisona o prednisolona

En el CPHSm, ENORDEN se utiliza con 5 mg de prednisona o prednisolona al día. En el CPRCm, ENORDEN se utiliza con 10 mg de prednisona o prednisolona al día. Se debe mantener la castración médica con un análogo de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) durante el tratamiento en los pacientes no sometidos a castración quirúrgica.

### Monitorización recomendada

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

En los pacientes con hipopotasemia preexistente o en aquellos que desarrollen hipopotasemia durante el tratamiento con ENORDEN, se debe considerar mantener el nivel de potasio del paciente ≥4,0 mM. En cuanto a los pacientes que presenten toxicidades de Grado ≥3, incluyendo hipertensión, hipopotasemia, edema y otras toxicidades no relacionadas con los mineralocorticoides, se debe suspender el tratamiento y establecer un control médico apropiado. El tratamiento con ENORDEN no se debe reanudar hasta que los síntomas de la toxicidad se hayan resuelto a Grado 1 o a la situación basal. Si se olvida una dosis diaria de ENORDEN, prednisona o prednisolona, se debe reanudar el tratamiento al día siguiente con las dosis diarias habituales.

**Hepatotoxicidad**

En pacientes que desarrollan hepatotoxicidad durante el tratamiento (elevación de la alanina aminotransferasa [ALT] o elevación de la aspartato aminotransferasa [AST] más de 5 veces por encima del límite superior de la normalidad [LSN]), se debe suspender el tratamiento inmediatamente (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Una vez que las pruebas de la función hepática vuelvan a los valores basales del paciente, el tratamiento podrá reanudarse con una dosis reducida de 500 mg (dos comprimidos) una vez al día. En los pacientes que reanuden el tratamiento, se debe monitorizar las transaminasas séricas como mínimo una vez cada dos semanas durante tres meses y, posteriormente, una vez al mes. Si la hepatotoxicidad reaparece con la dosis reducida de 500 mg al día, se debe interrumpir el tratamiento.

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

### Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve preexistente, Clase A de Child-Pugh. La insuficiencia hepática moderada (Clase B de Child-Pugh), ha mostrado que aumenta la exposición sistémica a abiraterona aproximadamente cuatro veces después de una dosis única oral de 1.000 mg de abiraterona acetato (ver sección Propiedades farmacocinéticas). No hay datos clínicos de seguridad ni eficacia de dosis múltiples de abiraterona acetato administrados a pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh Clase B o C). No se pueden predecir ajustes de dosis. Se debe evaluar con precaución el uso de ENORDEN en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en los cuales el beneficio debe superar claramente el posible riesgo (ver secciones Posología y Propiedades farmacocinéticas). ENORDEN no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección Contraindicaciones, Advertencias y precauciones especiales de empleo y Propiedades farmacocinéticas).

**Insuficiencia renal**

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección Propiedades farmacocinéticas). Sin embargo, no existe experiencia clínica en pacientes con cáncer de próstata e insuficiencia renal grave, por lo que se recomienda precaución en estos pacientes (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

**Población pediátrica**

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

### Modo de administración

ENORDEN se administra por vía oral.

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

### CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes detallados en la fórmula;
- mujeres embarazadas o que puedan estarlo deben evitar el contacto con el producto o bien tomar todas las precauciones de protección necesarias como es el uso de barbijo y guantes;
- insuficiencia hepática grave [Clase C de Child-Pugh (ver secciones Posología, Advertencias y precauciones especiales de empleo y Propiedades farmacocinéticas)];
- ENORDEN con prednisona o prednisolona está contraindicado en combinación con Ra-223.

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO Hipertensión, hipopotasemia, retención de líquidos e insuficiencia cardíaca por exceso de mineralocorticoides

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

La administración simultánea de un corticosteroide suprime el efecto de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), reduciendo con ello la incidencia y la gravedad de estas reacciones adversas. Este medicamento se debe administrar con precaución a pacientes con enfermedades subyacentes que puedan verse agravadas por elevaciones de la presión arterial, hipopotasemia (por 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) (estudio 301) o insuficiencia cardíaca de Clase II a IV (estudios 3011 y 302) o fracción de eyección cardíaca <50%. En los estudios 3011 y 302 se excluyó a los pacientes con fibrilación auricular u otras arritmias cardíacas con necesidad de tratamiento médico. No se ha establecido la seguridad en pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) <50% o insuficiencia cardíaca de Clase III o IV de la NYHA (en el estudio 301) o insuficiencia cardíaca de Clase II a IV de la NYHA (en los estudios 3011 y 302) (ver secciones Reacciones adversas y Mecanismo de acción).

Antes de tratar a pacientes con un riesgo significativo de insuficiencia cardíaca congestiva (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 monitorizar la presión arterial, la potasemia, la retención de líquidos (aumento de peso, edema periférico) y otros signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva cada dos semanas durante 3 meses, posteriormente una vez al mes y se deben corregir las anomalías. Se ha observado prolongación del intervalo QT en pacientes que experimentan hipopotasemia asociada al tratamiento con abiraterona. Se debe evaluar la función cardíaca como está clínicamente indicado, establecer su manejo adecuado y considerar suspender este tratamiento si hay un descenso clínicamente significativo en la función cardíaca (ver sección Posología).

**Hepatotoxicidad e insuficiencia hepática**

En los ensayos clínicos publicados, se observaron importantes elevaciones de las enzimas hepáticas que obligaron a suspender el tratamiento o a modificar la dosis (ver sección Reacciones adversas). Se deben medir las concentraciones de transaminasas séricas antes de iniciar el tratamiento, cada dos semanas durante los tres primeros meses de tratamiento y posteriormente una vez al mes. Si aparecen síntomas o signos clínicos indicativos de hepatotoxicidad, se debe medir inmediatamente las transaminasas séricas. Si en cualquier momento la ALT o la AST aumentan más de 5 veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN), se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento y monitorizar muy estrechamente la función hepática. Una vez que las pruebas de la función hepática vuelvan al valor basal del paciente, se podrá reanudar el tratamiento a dosis reducidas(ver sección Posología).

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

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

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

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

**Retirada de corticosteroideos y respuesta a situaciones de estrés**

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

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

**Densidad ósea**

En los hombres con cáncer de próstata metastásico avanzado la densidad ósea puede estar reducida. El uso de abiraterona en combinación con un glucocorticoide puede

aumentar este efecto.

**Uso previo de ketoconazol**

En pacientes previamente tratados con ketoconazol para cáncer de próstata se pueden esperar menores tasas de respuesta.

**Hiperglucemia**

El uso de glucocorticoides puede aumentar la hiperglucemia, por lo que se debe medir con frecuencia la glucemia en pacientes diabéticos.

**Hipoglucemia**

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

**Uso con quimioterapia**

No se han establecido la seguridad ni la eficacia del uso concomitante de abiraterona con quimioterapia citotóxica (ver sección Efectos farmacodinámicos).

**Intolerancia a los excipientes**

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

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

**Posibles riesgos**

En hombres con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración pueden aparecer anemia y disfunción sexual, incluyendo a aquellos en tratamiento con abiraterona.

**Efectos sobre el músculo-esquelético**

Se han notificado casos de miopatía y rabdomiólisis en pacientes tratados con abiraterona. La mayoría de los casos se desarrollaron en los primeros 6 meses de tratamiento y se recuperaron tras la retirada del tratamiento con abiraterona. Se recomienda precaución en los pacientes tratados simultáneamente con medicamentos asociados con casos de miopatía/rabdomiólisis. Debido al riesgo de disminución de la exposición a abiraterona, durante el tratamiento se deben evitar los inductores potentes del CYP3A4 a menos que no exista alternativa terapéutica (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

**Combinación de abiraterona y prednisona/prednisolona con Ra-223**

El tratamiento con abiraterona y prednisona/prednisolona en combinación con Ra-223 está contraindicado (ver sección Contraindicaciones) debido a un aumento del riesgo de fracturas y una tendencia a una mayor mortalidad entre los pacientes con cáncer de próstata asintomáticos o levemente sintomáticos tal y como se observó en ensayos clínicos.

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

**INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**

**Efecto de los alimentos sobre abiraterona acetato**

La administración con alimentos aumenta significativamente la absorción de abiraterona acetato. No se ha establecido la eficacia y la seguridad cuando se administra con alimentos, por lo tanto, este medicamento no se debe tomar con alimentos (ver secciones Posología y Propiedades farmacocinéticas).

**Intracciones con otros medicamentos**

**Posibilidad de que otros medicamentos afecten a la exposición de abiraterona**
En un estudio clínico de interacción farmacocinética en sujetos sanos pretratados con rifampicina, un inductor potente del CYP3A4, 600 mg una vez al día durante 6 días seguido de una única dosis de abiraterona acetato de 1.000 mg, el AUC=

plasmática media de abiraterona se redujo un 55%. Se recomienda evitar los inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital, Hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]) durante el tratamiento a menos que no exista alternativa terapéutica.

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

**Posibilidad de que afecte a la exposición de otros medicamentos**

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

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

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

En un estudio de interacción CYP2C8 fármaco-fármaco en sujetos sanos, el AUC de pioglitazona aumentó un 46% y los AUCs de M-III y M-IV, los metabolitos activos de pioglitazona, disminuyeron un 10% cada uno cuando pioglitazona se administró conjuntamente a una dosis única de 1.000 mg de acetato de abiraterona. Se debe monitorizar a los pacientes, para detectar signos de toxicidad relacionados con un sustrato del CYP2C8 con un índice terapéutico estrecho, cuando se utilicen concomitantemente. Ejemplos de medicamentos metabolizados por el CYP2C8 incluyen pioglitazona y repaglinida (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

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

**Uso con medicamentos que prolongan el intervalo QT**

Debido a que el tratamiento de privación de andrógenos puede prolongar el intervalo QT, se recomienda precaución cuando se administre ENORDEN con medicamentos que prolongan el intervalo QT o medicamentos capaces de inducir torsades de pointes tales como antiarrítmicos de clase IA (p.ej. quinidina, disopirami-do) o de clase III (p.ej. amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxa-cino, anti psicóticos, etc.

**Uso con espironolactona**

Espironolactona se une al receptor androgénico y puede elevar los niveles del antígeno prostático específico (PSA). No está recomendado el uso con ENORDEN (ver sección Propiedades farmacodinámicas).

**Fertilidad, embarazo y lactancia**

**Mujeres en edad fértil**

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

**Anticoncepción en hombres y mujeres**

Se desconoce si la abiraterona o sus metabolitos están presentes en el semen. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, debe utilizar un preservativo. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer en edad fértil, debe utilizar preservativo conjuntamente con otro método anticonceptivo eficaz. Los

estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad).

**Embarazo**

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

**Lactancia**

No está indicado en mujeres.

**Fertilidad**

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

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

**REACCIONES ADVERSAS**

**Resumen del perfil de seguridad**

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

Otras reacciones adversas importantes incluyen, trastornos cardíacos, hepatotoxici-dad, fracturas y alveolitis alérgica.

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

**Tabla de reacciones adversas**

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

Las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos y durante la experiencia postcomercialización se enumeran a continuación en orden de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000) y no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos y postcomercialización		
Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infección urinaria
	Frecuentes	Sepsis
Trastornos del sistema inmunológico	Desconocida	Reacciones anafilácticas
Trastornos endocrinos	Poco frecuentes	Insuficiencia adrenal

Reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos y postcomercialización		
Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Hipopotasemia
	Frecuentes	Hipertrigliceridemia
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Insuficiencia cardíaca*, angina de pecho, fibrilación auricular, taquicardia
	Poco frecuentes	Otras arritmias
	Desconocida	Infarto de miocardio, prolongación del intervalo QT (ver secciones Advertencias y precauciones y Contraindicaciones)
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raras	Alveolitis alérgica <sup>a</sup>
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea
	Frecuentes	Dispepsia
Trastornos hepatoiliares	Muy frecuentes	Elevación de la alanina aminotransfe-rasa y/o elevación de la aspartato aminotransferasa <sup>b</sup>
	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**

<sup>a</sup> La insuficiencia cardíaca incluye insuficiencia cardíaca congestiva, disfunción ventricular izquierda y disminución de la fracción de eyección.

<sup>\*\*</sup> Fracturas incluyen osteoporosis y todas las fracturas excepto las fracturas patológicas.

<sup>a</sup> Notificaciones espontáneas procedentes de la experiencia poscomercialización.

<sup>b</sup> Elevación de la alanina aminotransferasa y/o elevación de la aspartato aminotransferasa incluye elevación de la ALT, elevación de la AST y disfunción hepática.

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

Se observó una mayor incidencia de hipertensión e hipopotasemia en la población hormonosensible (estudio 3011). Se notificó hipertensión en 36,7% de los pacientes en la población hormonosensible (estudio 3011) en comparación con 11,8% y 20,2% en los estudios 301 y 302, respectivamente. Se observó hipopotasemia en 20,4% de los pacientes en la población hormonosensible (estudio 3011) en comparación con 19,2% y 14,9% en el 301 y 302, respectivamente.

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

**Descripción de algunas reacciones adversas**

**Reacciones cardiovasculares**

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

**Hepatotoxicidad**

Se ha notificado hepatotoxicidad con elevación de ALT, AST y bilirrubina total en pacientes tratados con abiraterona acetato. En los ensayos clínicos Fase III se notificó hepatotoxicidad de Grados 3 y 4 (por ejemplo, un incremento de ALT o AST >5 x LSN o incremento de bilirrubina >1,5 x LSN) en aproximadamente el 6% de los pacientes que recibieron abiraterona acetato, generalmente en los meses siguientes al inicio del tratamiento. En el ensayo 3011, se observó hepatotoxicidad de Grado 3 ó 4 en el 8,4% de los pacientes tratados con abiraterona. Diez pacientes tratados con abiraterona suspendieron el tratamiento por hepatotoxicidad; dos presentaron hepatotoxicidad de Grado 2, seis tuvieron hepatotoxicidad de Grado 3 y dos hepatotoxicidades de Grado 4. Ningún paciente falleció por hepatotoxicidad en el estudio 3011. En los ensayos clínicos Fase III, los pacientes con valores basales ya elevados de ALT o AST tuvieron más probabilidades de presentar elevaciones en las pruebas de función hepática que los que empezaron el estudio con valores normales. Cuando los valores de ALT o AST se elevaron >5 x LSN, o la bilirrubina se elevó >3 x LSN, se interrumpió o se suspendió el tratamiento con abiraterona acetato. En dos casos se produjeron importantes incrementos en las pruebas de función hepática (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Estos dos pacientes con función hepática basal normal presentaron elevaciones de la ALT o la AST de 15 a 40 x LSN y elevaciones de la bilirrubina de 2 a 6 x LSN. Tras la retirada del tratamiento, se normalizaron los resultados de las pruebas de la función hepática de ambos pacientes y en un paciente se pudo reanudar el tratamiento sin que reaparecieran las elevaciones. En el estudio 302, se observaron elevaciones de la ALT o la AST de Grado 3 ó 4 en 35 (6,5%) pacientes tratados con abiraterona acetato. Las elevaciones de las aminotransferasas se resolvieron en todos los pacientes excepto en 3 casos (2 pacientes con nuevas metástasis hepáticas múltiples y 1 paciente con elevación de la AST alrededor de 3 semanas después de la última dosis de abiraterona acetato). En los ensayos clínicos Fase III se notificaron suspensiones del tratamiento debido a aumentos de la ALT y la AST o función hepática anormal en el 1,1% de los pacientes tratados con abiraterona acetato y en el 0,6% de los tratados con placebo; no se notificaron muertes por episodios de hepatotoxicidad.

En los ensayos clínicos, el riesgo de hepatotoxicidad disminuyó al excluir a los pacientes con hepatitis basal o anomalías significativas basales de las pruebas de función hepática. En el ensayo 3011, se excluyeron los pacientes con valores basales de ALT y AST >2,5 x LSN, bilirrubina >1,5 x LSN o aquellos con hepatitis vírica activa o sintomática o enfermedad hepática crónica; ascitis o trastornos hemorrágicos secundarios a disfunción hepática. En el ensayo 301, se excluyó a los pacientes con valores basales de ALT y AST ≥2,5 x LSN en ausencia de metástasis hepáticas y >5 x LSN en presencia de metástasis hepáticas. En el ensayo 302, no pudieron participar los pacientes con metástasis hepáticas y se excluyó a los que tenían valores basales de ALT y AST ≥2,5 x LSN. Los resultados anormales en las pruebas de función hepática obtenidos en pacientes que participaron en ensayos clínicos recibieron una respuesta contundente, consistente en la interrupción del tratamiento y su reanudación únicamente cuando las pruebas de la función hepática se normalizaban y

retornaban a los valores basales del paciente (ver sección Posología/dosificación). El tratamiento no se reanudó en pacientes con elevaciones de la ALT o la AST >20 x LSN. No se ha establecido la seguridad de la reanudación del tratamiento en dichos pacientes. Se desconoce el mecanismo de hepatotoxicidad.

**Notificación de sospechas de reacciones adversas**

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

**https://primaryreporting.who-umc.org/AR**
**o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234**

**Plan de gestión de riesgos (PGR)**

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

**SOBREDOSIFICACIÓN**

La experiencia de sobredosis con abiraterona en humanos es limitada. No existe ningún antídoto específico. En caso de sobredosis, se debe interrumpir la administración y adoptar medidas de apoyo general, incluyendo la monitorización de arritmias, hipopotasemia y signos y síntomas debidos a la retención de líquidos. Se debe evaluar también la función hepática.

**Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con un centro de toxicología, en especial:**

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez, tel. (011) 4962-6666/2247.

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

Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), tel.: (011) 4300-2115.

Hospital de Pediatría Sor Maria Ludovica, La Plata, tel.: (0221) 451-5555.

**Optativamente a otros centros de intoxicaciones.**

**PRESENTACIÓN**

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

**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN**

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

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

No utilizar si el envase está dañado.

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

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº 58.268
Dirección Técnica: Diego F. Saubermann. Farmacéutico.

Fecha última revisión: v03/mar22, autorizado por Disposición ANMAT DI-2022-4717-APN-ANMAT#MS (09jun22).

**FINADIET S.A.C.I.F.I.**  
**Hipólito Yrigoyen 3.769/71 (C1208ABE)**  
**Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina**  
**TE (54-11) 4981-5444/5544/5644**  
**www.finadiet.com.ar**

