


GBT Grupo Biotoscana		LKM		Producto: Zyvalix (Abiraterona Acetato 250 mg) - Uruguay Comprimidos	P01
Material: Prospecto	Código de Material: 120708-00	Soporte: Según Especificación	Colores: Negro	 Cotas (no imprimir filete)	
Medida: 210 x 297 mm	Código Visual: 4N - 36N - 56N	Gramaje: Según Especificación			

Proceso#	Fecha - Sector	Modificaciones Realizadas
P00	02-12-2022 / RA	Cambio a GBT
P01	02-01-2023 / RA	Agregado de códigos
P02		
P03		
P04		
P05		
P06		
P07		
P08		
P09		
P10		

210 mm



LKM

Zyvalix® Abiraterona acetato 250 mg

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene:

Abiraterona Acetato 250 mg.

Excipientes en c.s.: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina PH 101, Celulosa microcristalina PH 102, Croscarmelosa sódica, Povidona (K30), Lauril Sulfato de Sodio, Estearato de magnesio, Dióxido de Silicio coloidal.

ACCION TERAPÉUTICA

Tratamiento endocrino, antagonistas de hormonas y agentes relacionados.

Código ATC: L02BX03.

INDICACIONES Y USO

Zyvalix está indicado con prednisona o prednisolona para:

- El tratamiento en hombres adultos del cáncer de próstata hormonosensible metastásico de nuevo diagnóstico de alto riesgo (CPH5m) en combinación con tratamiento de privación 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 privación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aun clínicamente indicada
- El tratamiento del CPRCm en hombres adultos cuya enfermedad ha progresado durante o tras un régimen de quimioterapia basado en docetaxel

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción:

El acetato de Abiraterona se convierte *in vivo* a Abiraterona, un inhibidor de la biosíntesis de los andrógenos. En concreto, 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 cataliza la conversión de pregnenolona y progesterona a los precursores de la testosterona, DHEA 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.

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 agonistas 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 agonistas de la LHRH (u orquiectomía).

Efectos farmacodinámicos

Abiraterona reduce la concentración sérica de testosterona y otros andrógenos hasta niveles inferiores a los logrados con sólo agonistas 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.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Tras la administración de acetato de Abiraterona, se ha estudiado la farmacocinética de Abiraterona y del acetato de Abiraterona en sujetos sanos, pacientes con cáncer de próstata avanzado metastásico y sujetos sin cáncer con insuficiencia hepática o renal. El acetato de Abiraterona se convierte rápidamente *in vivo* a Abiraterona, un inhibidor de la biosíntesis de andrógenos.

Absorción

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

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

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas de ¹⁴C-Abiraterona en el plasma humano es del 99,8 %. El volumen aparente de distribución es de aproximadamente 5,630 l, lo que indica que la Abiraterona se distribuye ampliamente a los tejidos periféricos.

Biotransformación

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

Eliminación

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

Pacientes con insuficiencia hepática

La farmacocinética del acetato de Abiraterona se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática preexistente leve o moderada (Clases A y B de Child-Pugh, respectivamente) y en sujetos 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.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática preexistente leve. Se debe evaluar con precaución el uso de acetato de Abiraterona en pacientes con insuficiencia hepática moderada en los cuales el beneficio debe superar claramente el posible riesgo. Acetato de Abiraterona no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave.

En los pacientes que desarrollan hepatotoxicidad durante el tratamiento, es posible que haya que interrumpir el mismo y ajustar la dosis.

Pacientes con insuficiencia renal

Se comparó la farmacocinética del acetato de Abiraterona en pacientes con enfermedad renal crónica terminal en tratamiento estable con hemodiálisis con sujetos control pareados que tenían una función renal normal. La exposición sistémica a 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. 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

No se han realizado estudios de toxicidad para el desarrollo o la reproducción con acetato de Abiraterona; sin embargo, en todos los estudios de toxicidad publicados realizados en animales, las concentraciones circulantes de testosterona disminuyeron significativamente. 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 mamarías. Todos los cambios fueron completa 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. Abiraterona está contraindicado en el embarazo

Prospecto

VÍA ORAL

Comprimidos

Venta bajo receta profesional

Industria Argentina

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Posología

La dosis recomendada de Zyvalix es de 1.000 mg (cuatro comprimidos de 250 mg) en una sola dosis diaria que no se debe tomar con alimentos. La toma de los comprimidos con alimentos aumenta la exposición sistémica a Abiraterona.

Posología de prednisona o prednisolona

La dosis recomendada es: en el CPH5m, Zyvalix se utiliza con 5 mg de prednisona o prednisolona al día y en el CPRCm, se utiliza con 10 mg de prednisona o prednisolona al día.

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

Monitorización recomendada

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

En los pacientes con hipopotasemia preexistente o en aquellos que desarrollan hipopotasemia durante el tratamiento con Zyvalix, 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 Zyvalix no se debe reanudar hasta que los síntomas de la toxicidad se hayan resuelto a Grado 1 o a la situación basal.

Si olvidase de tomar la dosis diaria de Zyvalix, prednisona o prednisolona, deberá 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. 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 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 demostrado que aumenta la exposición sistémica de Abiraterona aproximadamente cuatro veces después de una dosis única oral de 1.000 mg de Acetato de Abiraterona. No hay datos clínicos de eficacia de dosis múltiples de Acetato de Abiraterona administrados a pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh Clase B o C). No se pueden predecir ajustes de dosis. Se debe evaluar con precaución el uso de Zyvalix (Acetato de abiraterona) en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en los cuales el beneficio debe superar claramente el posible. Zyvalix no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave (Clase C de Child-Pugh).

Insuficiencia renal

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

Pacientes pediátricos

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

Forma de administración

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

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Mujeres embarazadas o que puedan estarlo.
- Insuficiencia hepática grave (Clase C de Child-Pugh).
- Abiraterona con prednisona o prednisolona está contraindicada en combinación con Ra-223

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

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

Abiraterona se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular. No se ha establecido la seguridad en pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda < 50 % o insuficiencia cardíaca de clase III o IV de la NYHA o insuficiencia cardíaca de Clase II a IV de la NYHA

Antes de iniciar el tratamiento de pacientes con riesgo significativo de insuficiencia cardíaca congestiva (p.ej., historial de insuficiencia cardíaca, hipertensión no controlada, o episodios cardíacos como cardiopatía isquémica), se recomienda la obtención de una evaluación de la función cardíaca (p.ej., electrocardiograma). Antes del tratamiento con Zyvalix, 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 Acetato de 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.

Hepatotoxicidad e insuficiencia hepática

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

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. No existen datos que respalden el uso de Acetato de Abiraterona en pacientes con hepatitis vírica activa o sintomática.

No hay datos sobre la seguridad ni eficacia clínica de dosis múltiples de Acetato de Abiraterona cuando se administra a pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Clase B o C de Child-Pugh). Se debe evaluar con precaución el uso de Zyvalix en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en los cuales el beneficio debe superar claramente el posible riesgo. Zyvalix no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave. Durante la comercialización se han notificado casos raros de insuficiencia hepática aguda y hepatitis fulminante, algunos con desenlace mortal.



297 mm





Retirada de corticosteroides y respuesta a situaciones de estrés

Se recomienda precaución y monitorizar la insuficiencia adrenocortical si los pacientes dejan de tomar prednisona. 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 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 con 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 Acetato de Abiraterona más prednisona/prednisolona en pacientes con diabetes preexistente tratados con pioglitazona o repaglinida; por lo tanto, se debe monitorizar la glucemia en pacientes diabéticos.

Uso con quimioterapia

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

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 más de 1 mmol (o 27,2 mg) de sodio por dosis de cuatro comprimidos, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Posibles riesgos

Puede aparecer anemia y disfunción sexual en hombres con cáncer de próstata metastásico, incluyendo a aquellos en tratamiento con Zylaxis.

Efectos sobre el músculo esquelético

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

Interacciones con otros medicamentos

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.

Combinación de Acetato de Abiraterona y prednisona/prednisolona con Ra-223

El tratamiento con Acetato de Abiraterona y prednisona/prednisolona en combinación con Ra-223 está contraindicado 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 bibliografía disponible.

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

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.

Embarazo

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

Lactancia

Abiraterona no está indicado en mujeres.

Fertilidad

No se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción con acetato de Abiraterona. No se dispone de datos de fertilidad.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

Zylaxis tiene nula o insignificante influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Efecto de los alimentos

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

Interacciones con otros medicamentos

Durante el tratamiento con Abiraterona se recomienda evitar los inductores potentes del CYP3A4 (p.ej., fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital, Hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]) a menos que no exista alternativa terapéutica.

Posibilidad de que afecte a la exposición de otros medicamentos:

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

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 Abiraterona con medicamentos que prolongan el intervalo QT o medicamentos capaces de inducir "torsades de pointes" tales como antiarrítmicos de clase IA (p.ej. quinidina, disopiramida) o de clase III (p.ej. amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacino, antipsicóticos, etc.

Uso con Espironolactona:

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad:

En un análisis de las reacciones adversas en el conjunto de estudios Publicados de Fase III, las reacciones adversas que se observaron en $\geq 10\%$ de los pacientes fueron edema periférico, hipopotasemia, hipertensión, infección urinaria, y elevación de la alanina aminotransferasa y/o elevación de la aspartato aminotransferasa. Otras reacciones adversas importantes incluyen, trastornos cardíacos, hepatotoxicidad, fracturas y alveolitis alérgica. Acetato de Abiraterona puede causar hipertensión, hipopotasemia y retención de líquidos como consecuencia farmacodinámica de su mecanismo de acción. En ensayos clínicos publicados de fase III, las reacciones adversas esperadas a los mineralocorticoides se observaron con más frecuencia en los pacientes tratados con Acetato de Abiraterona 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 Acetato de Abiraterona frente a los pacientes tratados con placebo, se observaron hipopotasemia Grado 3 y 4 de CTCAE en el 6% frente al 1%, hipertensión arterial Grado 3 y 4 de CTCAE 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.

Resumen tabulado de reacciones adversas

En los estudios de pacientes cáncer de próstata avanzado metastásico que estaban tomando un agonista de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), o que se habían sometido a una orquiectomía, se administró Abiraterona a una dosis de 1.000 mg diarios en combinación con prednisona a dosis bajas (5 o 10 mg al día).

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

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

Tabla 1: Reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos

Infecciones e infestaciones	muy frecuentes: infección urinaria frecuentes: sepsis
Trastornos endocrinos	poco frecuentes: insuficiencia adrenal
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 no conocida: infarto de miocardio, prolongación del intervalo QT
Trastornos vasculares	muy frecuentes: hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	raras: alveolitis alérgica ^a
Trastornos gastrointestinales	muy frecuentes: diarrea frecuentes: dispepsia
Trastornos hepato biliares	frecuentes: elevación de la alanina aminotransferasa y/o elevación de la aspartato aminotransferasa ^b raras: hepatitis fulminante, insuficiencia hepática aguda
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	frecuentes: exantema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	poco frecuentes: miopatía, rabdomiólisis
Trastornos renales y urinarios	frecuentes: hematuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	muy frecuentes: edema periférico
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	frecuentes: fracturas**

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

** Fracturas incluyen osteoporosis y todas las fracturas excepto las fracturas patológicas.

a. Notificaciones espontáneas procedentes de la experiencia postcomercialización.

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

En pacientes tratados con Abiraterona se observaron las siguientes reacciones adversas Grado 3 de CTCAE: 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 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.

Se observó una mayor incidencia de hipertensión e hipopotasemia en la población hormonosensible.

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

La incidencia de reacciones adversas cardiovasculares según los estudios de fase III reportados, en los pacientes tratados con Acetato de Abiraterona frente a los tratados con placebo fue: fibrilación auricular 2,6% frente al 2,0%, taquicardia 1,9% frente al 1,0%, angina de pecho 1,7 % frente al 0,8 %, insuficiencia cardíaca 0,7% frente al 0,2% y arritmia 0,7% frente al 0,5%.

Hepatotoxicidad

Se ha notificado hepatotoxicidad con elevación de ALT, AST y bilirrubina total en pacientes tratados con acetato de Abiraterona. En los ensayos clínicos, el riesgo de hepatotoxicidad disminuyó al excluir a los pacientes con hepatitis basal o anomalías significativas basales de las pruebas de función hepática.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. Este medicamento puede presentar un peligro para el medioambiente acuático.

SOBREDOSIFICACIÓN:

La experiencia de sobredosis con Acetato de 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.

En **Uruguay:** En caso de intoxicación comunicarse con el C.I.A.T. Tel.1722.

CONSERVACIÓN

Debe mantenerse a temperatura ambiente entre 15 y 30°C, en ausencia de luz, en su estuche original.

PRESENTACIÓN

En envases conteniendo 120 comprimidos.

FECHA EMA: 07-2020

FECHA TEXTO INTERNO: 12-2022

LKM

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N° 57148

Elaborado por: LABORATORIO LKM S.A.
Lynch 3461/63, C.A.B.A., Argentina
Director Técnico: Juan M. Fernandez, Farmacéutico.

120708-00

