FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Abiraterona Qilu 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 500 mg de acetato de abiraterona equivalente a 446 mg de abiraterona

Excipiente(s) con efecto conocido
Cada comprimido contiene 253,20 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).
Comprimidos ovalados de color morado claro (20,1 mm de longitud x 10,1 mm de ancho), grabados con "125" en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Abiraterona Qilu 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) (ver sección 5.1)
- 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 (ver sección 5.1)
- el tratamiento del CPRCm en hombres adultos cuya enfermedad ha progresado durante o tras un régimen de quimioterapia basado en docetaxel.

4.2. Posología y forma de administración

Este medicamento debe ser prescrito por un profesional sanitario adecuado.

Posología
La dosis recomendada es de 1.000 mg (dos comprimidos de 500 mg) en una sola dosis diaria que no se debe tomar con alimentos (ver «Forma de administración» más adelante). La toma de los comprimidos con alimentos aumenta la exposición sistémica a abiraterona (ver secciones 4.5 y 5.2).

Posología de prednisona o prednisolona

En el CPHSm, abiraterona se utiliza con 5 mg de prednisona o prednisolona al día.
En el CPRCm, abiraterona 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. 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 cardiaca congestiva cada 2 semanas durante los primeros tres meses de tratamiento y posteriormente una vez al mes (ver sección 4.4).

En los pacientes con hipopotasemia preexistente o en aquellos que desarrollan hipopotasemia durante el tratamiento con abiraterona, 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 abiraterona 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 abiraterona, 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 4.4). 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 (un comprimido) 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 mostrado que aumenta la exposición sistémica a abiraterona aproximadamente cuatro veces después de una dosis única oral de 1.000 mg de acetato de abiraterona (ver sección 5.2). No hay datos clínicos de seguridad ni eficacia de dosis múltiples de acetato de abiraterona administrados a pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh Clase B o C). No se pueden predecir ajustes de dosis. Se debe evaluar con precaución el uso de abiraterona en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en los cuales el beneficio debe superar claramente el posible riesgo (ver secciones 4.2 y 5.2). Abiraterona no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3, 4.4 y 5.2).

Insuficiencia renal
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2). 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 4.4).

Población pediátrica
El uso de abiraterona en la población pediátrica no es relevante.

Forma de administración
Abiraterona Qilu se administra por vía oral.
Los comprimidos se deben tomar como una dosis única una vez al día con el estómago vacío.
Abiraterona Qilu se debe tomar al menos dos horas después de comer y no se deben ingerir alimentos al menos una hora después de tomar Abiraterona Qilu. Los comprimidos de Abiraterona Qilu se deben tragar enteros con agua.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Mujeres embarazadas o que puedan estarlo (ver sección 4.6).
- Insuficiencia hepática grave [Clase C de Child-Pugh (ver secciones 4.2, 4.4 y 5.2)].
- Abiraterona con prednisona o prednisolona está contraindicado en combinación con Ra- 223.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipertensión, hipopotasemia, retención de líquidos e insuficiencia cardíaca por exceso de mineralocorticoides
Abiraterona puede causar hipertensión, hipopotasemia y retención de líquidos (ver sección 4.8) como consecuencia del aumento de las concentraciones de mineralocorticoides resultantes de la inhibición del CYP17 (ver sección 5.1). 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 (p. ej., pacientes tratados con glucósidos cardiacos) o retención de líquidos (p. ej., pacientes con insuficiencia cardíaca, angina de pecho grave o inestable, infarto de miocardio reciente o arritmia ventricular y pacientes con insuficiencia renal grave).

Abiraterona se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular. Los ensayos Fase III realizados con acetato de abiraterona excluyeron a pacientes con hipertensión no controlada, cardiopatía clínicamente significativa evidenciada por infarto de miocardio, o episodios trombóticos arteriales en los últimos 6 meses, angina grave o inestable, insuficiencia cardiaca de Clase III o IV de la New York Heart Association (NYHA) (estudio 301) o insuficiencia cardiaca de Clase II a IV (estudios 3011 y 302) o fracción de eyección cardiaca < 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 cardiaca de Clase II a IV de la NYHA (en los estudios 3011 y 302) (ver secciones 4.8 y 5.1).

Antes de tratar a pacientes con un riesgo significativo de insuficiencia cardíaca congestiva (p.ej., historial de insuficiencia cardiaca, hipertensión no controlada, o episodios cardiacos tales como cardiopatía isquémica), se debe considerar la obtención de una evaluación de la función cardiaca (p.ej., electrocardiograma). Antes del tratamiento con abiraterona, se debe tratar la insuficiencia cardiaca y optimizar la función cardiaca. 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 cardiaca 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 cardiaca como está clínicamente indicado, establecer su manejo adecuado y considerar suspender este tratamiento si hay un descenso clínicamente significativo en la función cardiaca (ver sección 4.2).

Hepatotoxicidad e insuficiencia hepática
En ensayos clínicos controlados se observaron importantes elevaciones de las enzimas hepáticas que obligaron a suspender el tratamiento o a modificar la dosis (ver sección 4.8). 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 la AST aumentan más de 5 veces por encima del 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 4.2).

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.

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

No hay datos sobre la seguridad ni eficacia clínica de dosis múltiples de acetato de abiraterona cuando se administra a pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Clase B o C de Child-Pugh).
Se debe evaluar con precaución el uso de abiraterona en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en los cuales el beneficio debe superar claramente el posible riesgo (ver secciones 4.2 y 5.2). Abiraterona no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.2, 4.3 y 5.2).
Durante la comercialización se han notificado casos raros de insuficiencia hepática aguda y hepatitis fulminante, algunos con desenlace mortal (ver sección 4.8).

Retirada de corticosteroides y respuesta a situaciones de estrés
Se recomienda precaución y monitorizar la insuficiencia adrenocortical si los pacientes dejan de tomar prednisona o prednisolona. Si se mantiene el tratamiento con abiraterona después de retirar los corticosteroides, se debe controlar en los pacientes la aparición de síntomas por exceso de mineralocorticoides (ver más arriba).

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 4.5); 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 abiraterona con quimioterapia citotóxica (ver sección 5.1).

Intolerancia a los excipientes
Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hederitaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio por dosis de dos comprimidos; esto es, esencialmente «

exento de sodio ».

Posibles riesgos
En hombres con cáncer de próstata metastásico puede 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.

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 (ver sección 4.5).

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 4.3) 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 abiraterona en combinación con prednisona/prednisolona.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de los alimentos sobre abiraterona
La administración con alimentos aumenta significativamente la absorción de abiraterona. 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 4.2 y 5.2).

Interacciones con otros medicamentos
Posibilidad de que otros medicamentos afecten a la exposición de abiraterona
En un estudio clínico de interacción farmacocinética en sujetos sanos pretratados con rifampicina, un inductor potente del CYP3A4, 600 mg una vez al día durante 6 días seguido de una única dosis de acetato de abiraterona de 1.000 mg, el AUC_{∞} plasmática media de abiraterona se redujo un 55 %.

Se recomienda evitar los inductores potentes del CYP3A4 (p.ej., 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 acetato de abiraterona (administrado conjuntamente con prednisona) en una sola dosis de dextrometorfano, un sustrato del CYP2D6, la exposición sistémica (AUC) de dextrometorfano aumentó en aproximadamente 2,9 veces. El AUC_{24} del dextrorfano, el metabolito activo de dextrometorfano, aumentó aproximadamente un 33 %.

Se recomienda precaución cuando se administre 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, oxicodona y tramadol (estos tres últimos medicamentos requieren el CYP2D6 para formar sus metabolitos analgésicos activos).

En un estudio de interacción CYP2C8 fármaco-fármaco en sujetos sanos, el AUC de pioglitazona aumentó un 46 % y los AUCs de M-III y M-IV, los metabolitos activos de pioglitazona, disminuyeron un 10 % cada uno cuando pioglitazona se administró conjuntamente con 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 4.4).

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 deprivación 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 (ver sección 5.1).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

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

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 5.3).

Embarazo
Abiraterona no se debe utilizar en mujeres y está contraindicado en mujeres embarazadas o que puedan estarlo (ver sección 4.3 y 5.3).

Lactancia
Abiraterona no está indicado en mujeres.

Fertilidad
La acetato de abiraterona afectó a la fertilidad de ratas macho y hembra, pero estos efectos fueron totalmente reversibles (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad
En un análisis de las reacciones adversas en el conjunto de estudios Fase III de acetato de abiraterona, 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 cardiacos, hepatotoxicidad, fracturas y alveolitis alérgica.

Abiraterona puede causar hipertensión, hipopotasemia y retención de líquidos como consecuencia farmacodinámica de su mecanismo de acción. En los ensayos 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 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 4.4).

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 acetato de 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.

Tabla 1: Reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos y postcomercialización

Sistema de clasificación de órganos	**Reacción adversa y frecuencia**
Infecciones e infestaciones	muy frecuentes: infección urinaria frecuentes: sepsis
Trastornos del sistema inmunológico	no conocida: reacciones anafilácticas
Trastornos endocrinos	poco frecuentes: insuficiencia adrenal
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	muy frecuentes: hipopotasemia frecuentes: hipertrigliceridemia
Trastornos cardiacos	frecuentes: insuficiencia cardíaca*, angina de pecho, fibrilación auricular, taquicardia poco frecuentes: otras arritmias no conocida: infarto de miocardio, prolongación del intervalo QT (ver secciones 4.4 y 4.5)
Trastornos vasculares	muy frecuentes: hipertensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	raras: alveolitis alérgica[a]
Trastornos gastrointestinales	muy frecuentes: diarrea frecuentes: dispepsia
Trastornos hepatobiliares	muy 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 acetato de abiraterona 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 cardiaca de Clase III o IV de la NYHA (estudio 301) o insuficiencia cardiaca 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 deprivación de andrógenos, predominantemente con el uso de análogos de la LHRH, que se ha asociado a diabetes, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte cardiaca súbita. La incidencia de reacciones adversas cardiovasculares en los estudios de fase III 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 Fase III se notificó hepatotoxicidad de Grados 3 y 4 (p. ej., 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 acetato de abiraterona, generalmente en los 3 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 acetato de abiraterona. Diez pacientes tratados con acetato de abiraterona suspendieron el tratamiento por hepatotoxicidad; dos presentaron hepatotoxicidad de Grado 2, seis tuvieron hepatotoxicidad de Grado 3 y dos hepatotoxicidad 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 acetato de abiraterona. En dos casos se produjeron importantes incrementos en las pruebas de función hepática (ver sección 4.4). 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 acetato de abiraterona. 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 acetato de abiraterona). 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 acetato de abiraterona 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 4.2). 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 las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Tratamiento endocrino, antagonistas de hormonas y agentes relacionados, código ATC: L02BX03

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 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 4.4).

El carcinoma de próstata sensible a los andrógenos responde al tratamiento que reduce los niveles de andrógenos. Los tratamientos de deprivación 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
Acetato de 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 PSA actúa como un biomarcador en pacientes con cáncer de próstata. En un estudio clínico fase III con pacientes en los que había fracasado la quimioterapia previa con taxanos, el 38 % de los pacientes tratados con acetato de 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 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 al 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, acetato de 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 acetato 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 acetato de abiraterona a 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 espironolactona no estaba permitido ya que espironolactona se une al receptor androgénico y puede elevar los niveles de PSA.

Estudio 3011 (pacientes con CPHSm de nuevo diagnóstico de alto riesgo)

En el estudio 3011 (n = 1199), la mediana de edad de los pacientes incluidos era de 67 años. El número de pacientes tratados con acetato de abiraterona por grupo racial era de 832 caucásicos (69,4 %), 246 asiáticos (20,5 %), negros o afroamericanos 25 (2,1 %), otro 80 (6,7 %), no conocido/no notificado 13 (1,1 %), e indios americanos o nativos de Alaska 3 (0,3 %). El estado funcional ECOG era de 0 ó 1 en el 97 % de los pacientes. Se excluyó a los pacientes con metástasis cerebral conocida, hipertensión no controlada, cardiopatía significativa o insuficiencia cardiaca de Clase II-IV de la NYHA. Los pacientes que fueron tratados con tratamiento farmacológico previo, radioterapia, o cirugía para el cáncer de próstata metastásico fueron excluidos con la excepción de tratamiento con TDA de hasta 3 meses ó 1 ciclo de radioterapia paliativa o tratamiento quirúrgico para tratar síntomas derivados de la enfermedad metastásica. Los co-objetivos primarios de eficacia fueron la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr). La mediana de la puntuación basal del dolor, determinada con la escala Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF) era de 2,0 en ambos grupos, de tratamiento y placebo. Además de los co-objetivos primarios de eficacia, también se evaluó el beneficio utilizando el tiempo hasta la aparición de eventos esqueléticos óseos (EEO), el tiempo hasta el siguiente tratamiento del cáncer de próstata, el tiempo hasta el comienzo de quimioterapia citotóxica, el tiempo hasta la progresión del dolor, y el tiempo hasta la progresión del PSA. El tratamiento se mantuvo hasta la progresión de la enfermedad, la retirada del consentimiento, la aparición de toxicidad inaceptable, o la muerte.

La supervivencia libre de progresión radiológica se definió como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la aparición de progresión radiológica o hasta la muerte por cualquier causa. La progresión radiológica incluía la progresión demostrada por gammagrafía ósea (según los criterios PCWG2 modificados) o la progresión de las lesiones de tejidos blandos por TC o RM (conforme a los criterios RECIST 1.1).

Se observó una diferencia significativa en la SLPr entre los grupos (ver Tabla 2 y Figura 1).

Tabla 2: Supervivencia libre de progresión radiológica – Análisis estratificado; Población por intención de tratar (estudio PCR3011)

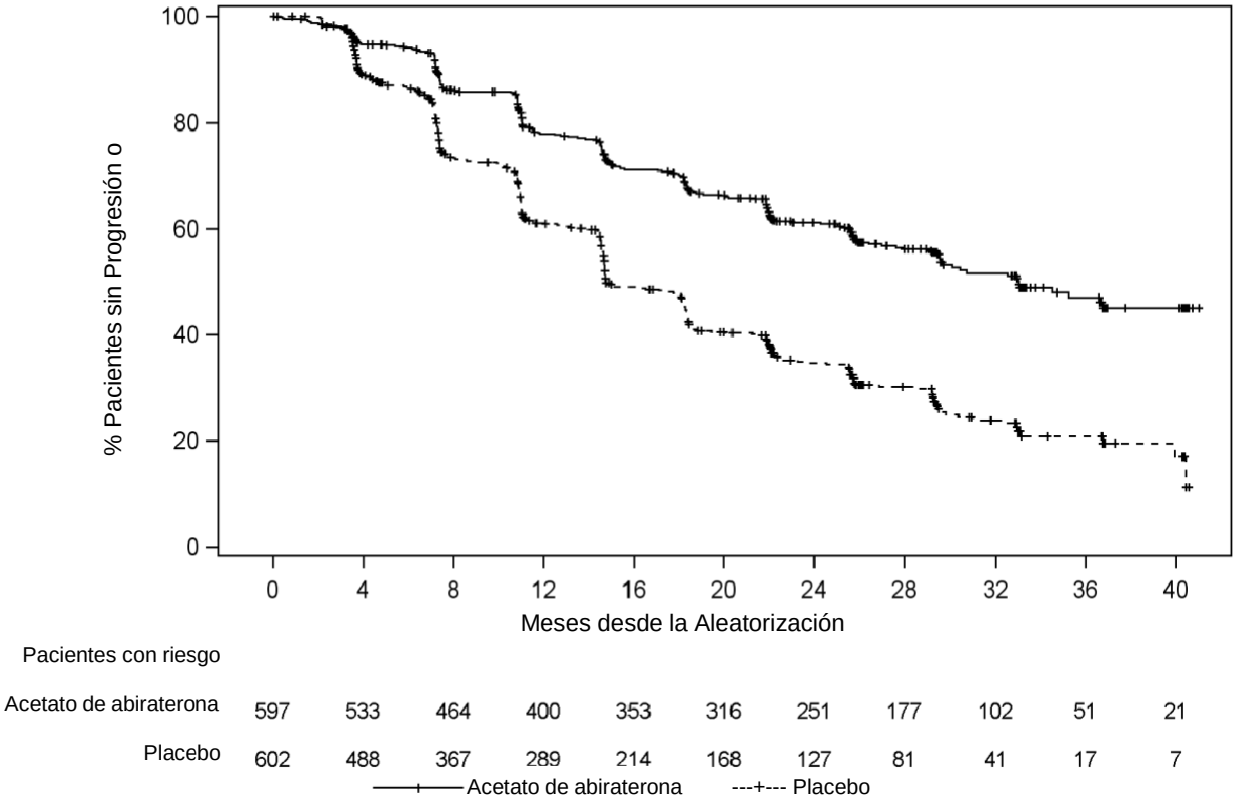
	AA-P	Placebo
Sujetos aleatorizados	597	602
Acontecimiento	239 (40,0 %)	354 (58,8 %)
Censurados	358 (60,0 %)	248 (41,2 %)
Tiempo hasta el Acontecimiento (meses)		
Mediana (IC del 95 %)	33,02 (29,57, NE)	14,78 (14,69, 18,27)
Intervalo	(0,0+, 41,0+)	(0,0+, 40.6+)
Valor p[a]	< 0,0001	
Hazard ratio (IC del 95 %)[b]	0,466 (0,394, 0,550)	

Nota: + = observación censurada, NE = no estimado. La progresión radiológica y la muerte se tienen en cuenta en la definición del acontecimiento de SLPr. AA-P = sujetos que recibieron acetato de abiraterona y prednisona.

[a] El valor p se obtiene de una prueba de rangos logarítmicos estratificada de acuerdo con la puntuación del estado funcional basal ECOG (0/1 ó 2) y de la afectación visceral (ausencia o presencia).

[b] El hazard ratio se obtiene de un modelo proporcional estratificado de riesgos. Un hazard ratio < 1 favorece a AA-P.

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier de Supervivencia libre de progresión radiológica; Población por intención de tratar (estudio PCR3011)



Se observó una mejoría estadísticamente significativa en la SG a favor de AA-P más TDA con una reducción del 34 % del riesgo de muerte en comparación con placebo más TDA (HR = 0,66; IC del 95 %: 0,56; 0,78; p < 0,0001), (ver Tabla 3 y Figura 2).

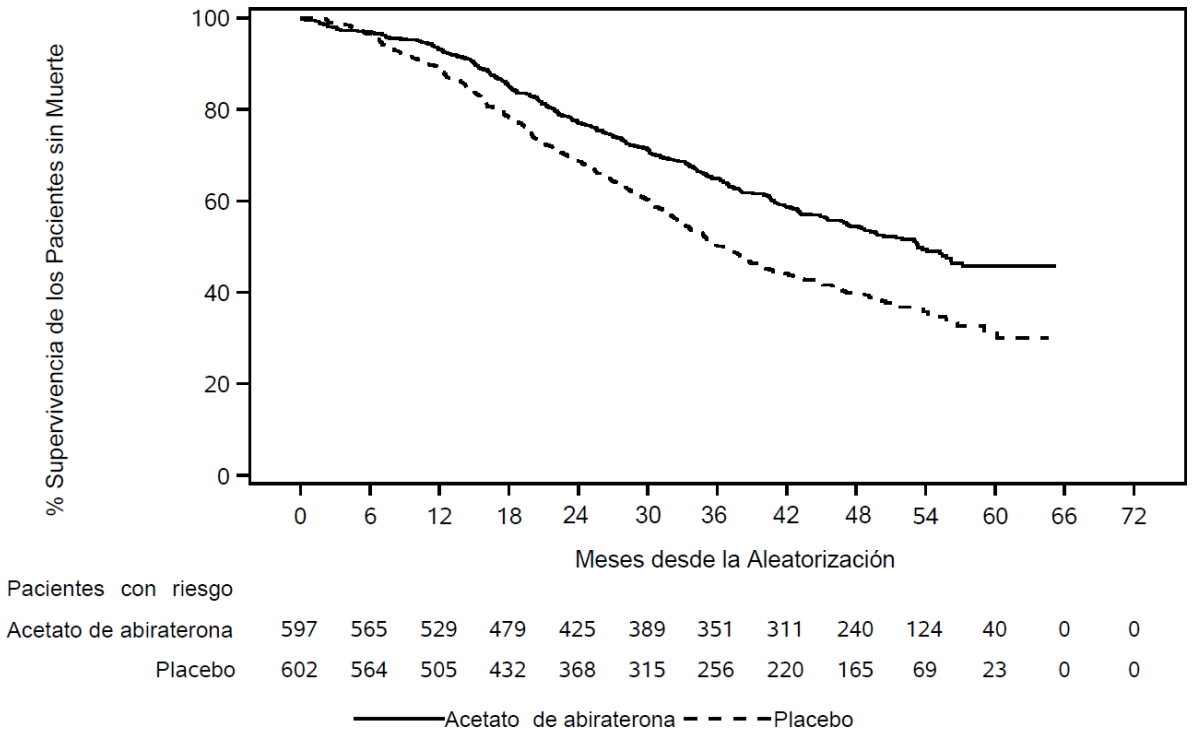
Tabla 3: Supervivencia global de pacientes tratados con acetato de abiraterona o Placebo en el estudio PCR3011 (Análisis por intención de tratar)

Supervivencia global	**acetato de abiraterona con Prednisona (N=597)**	**Placebo (N=602)**
Muertes (%)	275 (46 %)	343 (57 %)
Supervivencia global (meses)	53.3	36.5
(IC del 95 %)	(48.2, NE)	(33.5, 40.0)
Hazard ratio (IC del 95 %)[1]	0.66 (0.56, 0.78)	

NE=No Estimado

[1] El hazard ratio se obtiene de un modelo proporcional estratificado de riesgos. Un hazard ratio < 1 favorece a acetato de abiraterona con prednisona.

Figura 2: Curva de Kaplan-Meier de Supervivencia global; Población por intención de tratar en el estudio PCR3011 análisis



Los análisis de subgrupos favorecen de forma consistente el tratamiento con acetato de abiraterona. El efecto del tratamiento con AA-P sobre la SLPr y la SG entre los subgrupos predefinidos fue favorable y consistente con la población global del estudio, excepto en el subgrupo con una puntuación ECOG de 2, en el que no se observó tendencia hacia un beneficio, si bien el reducido tamaño de la muestra (n = 40) limita la obtención de conclusiones significativas.

Además de las mejoras observadas en supervivencia global y SLPr, se demostró un beneficio con el tratamiento con acetato de abiraterona frente a placebo en todos los objetivos secundarios definidos prospectivamente.

Estudio 302 (pacientes que no habían recibido quimioterapia)
El estudio 302 incluyó a pacientes que no habían recibido quimioterapia que eran asintomáticos o levemente sintomáticos y en los cuales la quimioterapia no estaba aún clínicamente indicada. Se consideró asintomático una puntuación de 0-1 en la escala de dolor Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) del peor dolor en las últimas 24 horas, y se consideró levemente sintomático una puntuación de 2-3.

En el estudio 302, (n=1.088) la mediana de edad de los pacientes incluidos era de 71 años en el grupo tratado con acetato de abiraterona más prednisona o prednisolona y de 70 años en el grupo tratado con placebo más prednisona o prednisolona. El número de pacientes tratados con acetato de abiraterona por grupo racial era 520 de raza caucásica (95,4 %), 15 de raza negra (2,8 %), 4 asiáticos (0,7 %) y 6 de otras razas (1,1 %). El estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) era de 0 en el 76 % de los pacientes y de 1 en el 24 % de los pacientes de ambos grupos. El 50 % de los pacientes tenían solo metástasis óseas, otro 31 % de los pacientes presentaban metástasis óseas y de tejidos blandos o ganglios linfáticos y el 19 % de los pacientes tenía únicamente metástasis de tejidos blandos o ganglios linfáticos. Se excluyó a los pacientes con metástasis viscerales. Los co-objetivos primarios de eficacia fueron la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr). Además de los co-objetivos primarios, también se determinó el beneficio en base al tiempo hasta el uso de opiáceos para el dolor oncológico, el tiempo hasta el comienzo de quimioterapia citotóxica, el tiempo hasta el deterioro de la puntuación funcional ECOG en ≥ 1 punto y el tiempo

hasta la progresión del PSA basado en los criterios del Prostate Cancer Working Group-2 (PCWG2). Los tratamientos en estudio se suspendieron cuando se produjo progresión clínica inequívoca. Los tratamientos también se podían suspender a criterio del investigador en el momento de progresión radiológica confirmada.

La supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr) se evaluó mediante el uso de estudios de imagen secuenciales, definidos por los criterios PCWG2 (para las lesiones óseas) y los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) modificados (para las lesiones de tejidos blandos). El análisis de la SLPr se realizó mediante revisión centralizada de la determinación de progresión radiológica.

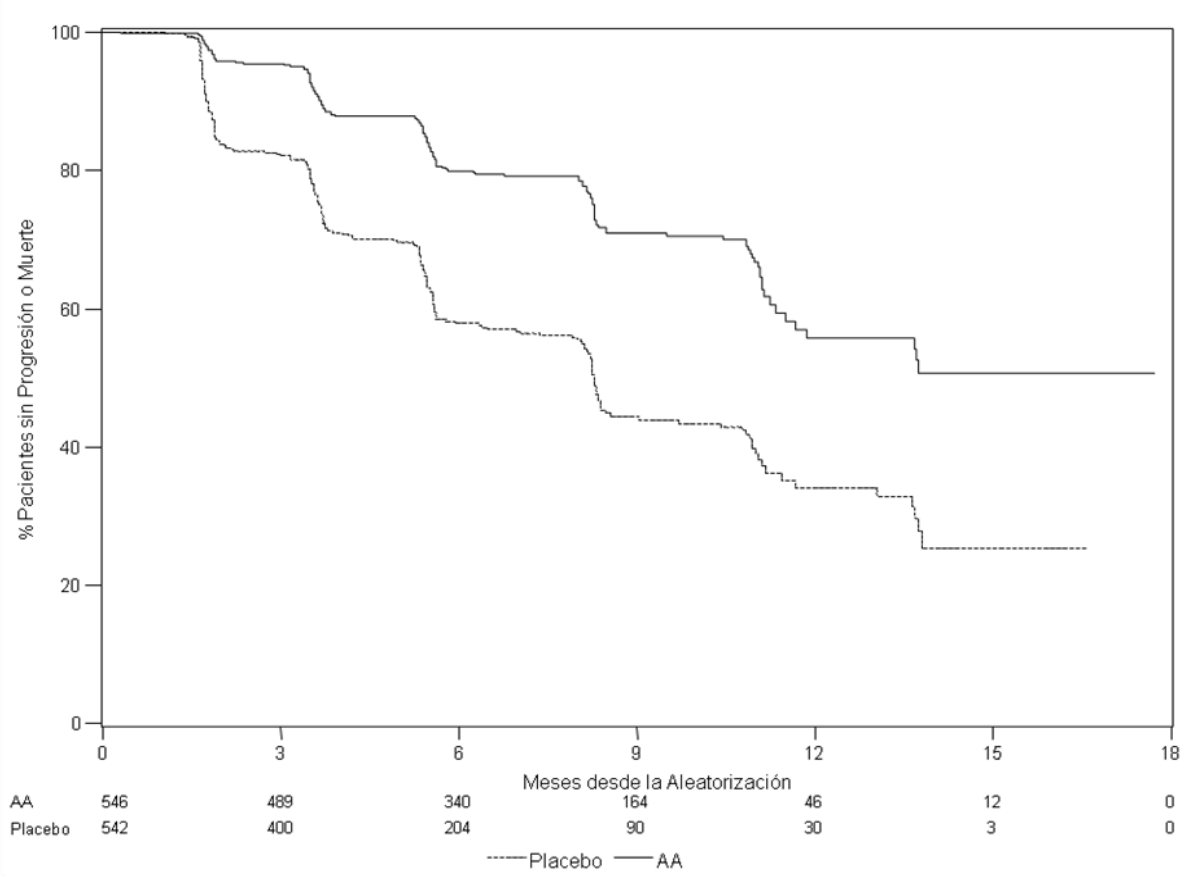
En el momento del análisis previsto de la SLPr había 401 eventos, 150 (28 %) de los pacientes tratados con acetato de abiraterona y 251 (46 %) de los tratados con placebo mostraban evidencia radiológica de progresión o habían fallecido. Se observó una diferencia significativa en la SLPr entre los grupos de tratamiento (ver Tabla 4 y Figura 3).

Tabla 4: Estudio 302: Supervivencia libre de progresión radiológica de los pacientes tratados con acetato de abiraterona o placebo en combinación con prednisona o prednisolona más análogos de la LHRH u orquiectomía previa

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

NE=No estimado
* El valor p se deriva de una prueba de rangos logarítmicos estratificada de acuerdo a la puntuación ECOG basal (0 ó 1)
** Un hazard ratio < 1 favorece a acetato de abiraterona

Figura 3: Curvas de Kaplan Meier de la supervivencia libre de progresión radiológica en los pacientes tratados con acetato de abiraterona o placebo en combinación con prednisona o prednisolona más análogos de la LHRH u orquiectomía previa



AA= acetato de abiraterona

No obstante, se continuó con la recogida de datos de los sujetos hasta la fecha del segundo análisis intermedio de la supervivencia global (SG). En la Tabla 5 y en la Figura 4 se presenta la revisión radiológica de la SLPr por el investigador realizada como un análisis de sensibilidad de seguimiento.

Seiscientos siete (607) sujetos mostraban progresión radiológica o habían fallecido: 271 (50 %) en el grupo de acetato de abiraterona y 336 (62 %) en el grupo placebo. El tratamiento con acetato de abiraterona disminuyó el riesgo de progresión radiológica o de muerte en un 47 % en comparación con el placebo (HR=0,530; IC del 95 %: [0,451; 0,623], p<0,0001). La mediana de la SLPr fue de 16,5 meses en el grupo de acetato de abiraterona y de 8,3 meses en el grupo placebo.

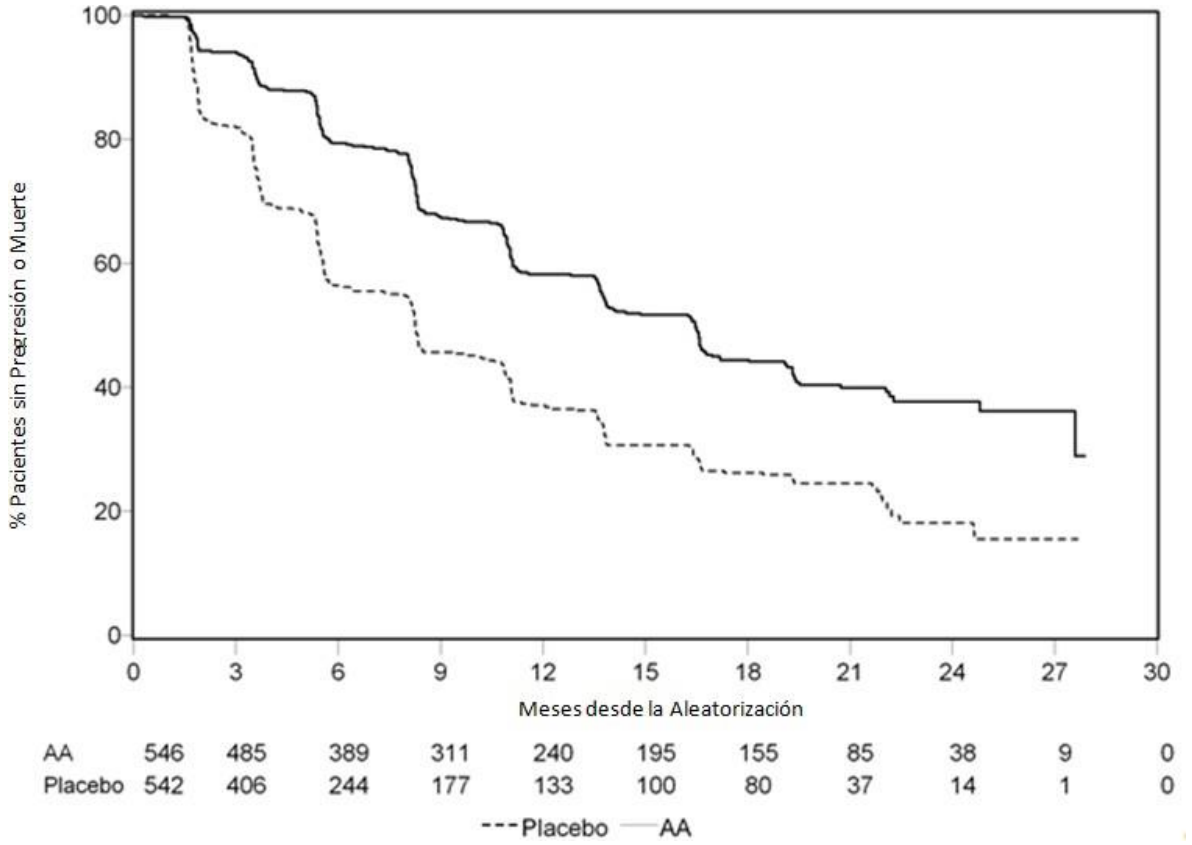
Tabla 5: Estudio 302: Supervivencia libre de progresión radiológica de los pacientes tratados con acetato de abiraterona o placebo en combinación con prednisona o prednisolona más análogos de la LHRH u orquiectomía previa (En el segundo análisis intermedio de la SG-revisión del investigador)

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

Hazard ratio** (IC del 95 %)	0,530 (0,451; 0,623)

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

Figura 4: Curvas de Kaplan Meier de la supervivencia libre de progresión radiológica en los pacientes tratados con acetato de abiraterona o placebo en combinación con prednisona o prednisolona más análogos de la LHRH u orquiectomía previa (En el segundo análisis intermedio de la SG - revisión del investigador)



AA= acetato de abiraterona

Se llevó a cabo el análisis intermedio (AI) planificado de la SG tras observarse 333 muertes. Se procedió a la apertura del doble ciego del estudio debido a la magnitud del beneficio clínico observado y a los pacientes del grupo placebo se les ofreció el tratamiento con acetato de abiraterona. La supervivencia global fue más prolongada con acetato de abiraterona que con el placebo, con una reducción del riesgo de muerte del 25 % (HR = 0,752; IC del 95 %: [0,606; 0,934], p=0,0097), pero la SG aún no presentaba madurez y los resultados intermedios no alcanzaron los límites pre-especificados para la significación estadística (ver Tabla 4). Después de este AI se siguió realizando seguimiento de la supervivencia.

Se llevó a cabo el análisis final planificado de la SG tras observarse 741 muertes (mediana de seguimiento de 49 meses). El 65 % (354 de 546) de los pacientes tratados con acetato de abiraterona, en comparación con el 71 % (387 de 542) de los pacientes tratados con placebo, habían fallecido. Se demostró un beneficio estadísticamente significativo en la SG a favor del grupo tratado con acetato de abiraterona con una reducción del riesgo de muerte del 19,4 % (HR=0,806; IC del 95 %: [0,697; 0,931], p=0,0033) y una mejora en la mediana de la SG de 4,4 meses (acetato de abiraterona 34,7 meses, placebo 30,3 meses) (ver Tabla 6 y Figura 5). Esta mejora se demostró a pesar que el

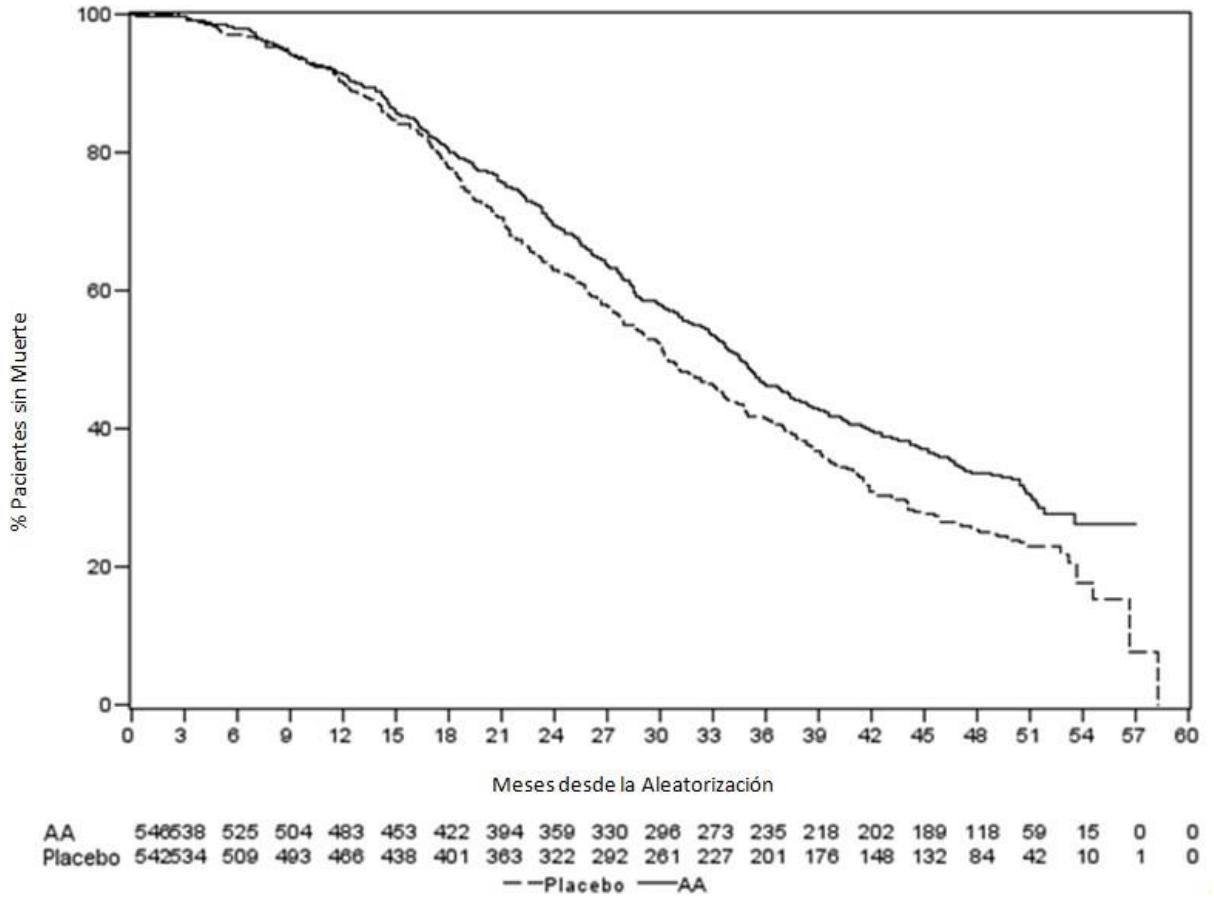
44 % de los pacientes en el grupo placebo recibieron acetato de abiraterona como terapia posterior.

Tabla 6: Estudio 302: Supervivencia global de los pacientes tratados con acetato de abiraterona o placebo en combinación con prednisona o prednisolona más análogos de la LHRH u orquiectomía previa

	acetato de abiraterona (N = 546)	**Placebo (N = 542)**
Análisis intermedio de la supervivencia		
Muertes (%)	147 (27 %)	186 (34 %)
Mediana de la supervivencia (meses)	No alcanzada	27,2
(IC del 95 %)	(NE; NE)	(25,95; NE)
Valor p*	0,0097	
Hazard ratio** (IC del 95 %)	0,752 (0,606, 0,934)	
Análisis final de la supervivencia		
Muertes	354 (65 %)	387 (71 %)
Mediana de la supervivencia global en meses (IC del 95 %)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
Valor p*	0,0033	
Hazard ratio** (IC del 95 %)	0,806 (0,697; 0,931)	

NE=No Estimado
* El valor p se deriva de una prueba de rangos logarítmicos estratificada de acuerdo a la puntuación ECOG basal (0 ó 1)
** Un hazard ratio < 1 favorece a acetato de abiraterona

Figura 5: Curvas de supervivencia de Kaplan Meier de los pacientes tratados con acetato de abiraterona o placebo en combinación con prednisona o prednisolona más análogos de la LHRH u orquiectomía previa, análisis final



AA= acetato de abiraterona

Además de las mejoras observadas en supervivencia global y SLPr, se demostró un beneficio con el tratamiento con acetato de abiraterona frente a placebo en todos los objetivos secundarios, como se muestra a continuación:

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

Tiempo hasta el uso de opiáceos para el dolor oncológico: La mediana del tiempo hasta el uso de opiáceos para el dolor asociado al cáncer de próstata en el momento del análisis final fue de 33,4 meses en los pacientes tratados con acetato de abiraterona y fue de 23,4 meses en los que recibieron placebo (HR=0,721; IC del 95 %: [0,614; 0,846], p < 0,0001).

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

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

Los siguientes criterios de valoración demostraron una superioridad estadísticamente significativa a favor del tratamiento con acetato de abiraterona:

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

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

Tiempo hasta el empeoramiento de la escala FACT-P (Puntuación Total): el tratamiento con acetato de abiraterona disminuyó el riesgo de empeoramiento de la FACT-P (Puntuación Total) en un 22 % en comparación con el placebo (p=0,0028). La mediana del tiempo hasta el empeoramiento de la FACT-P (Puntuación Total) fue de 12,7 meses en el grupo de acetato de abiraterona y de 8,3 meses en el grupo placebo.

Estudio 301 (pacientes que habían recibido quimioterapia previa)
En el estudio 301 participaron pacientes que habían recibido docetaxel previamente. No fue necesario que los pacientes mostraran progresión de la enfermedad durante el tratamiento con docetaxel, ya que la toxicidad debida a esta quimioterapia podría haber conducido a la suspensión del tratamiento. Se mantuvo a los pacientes con los tratamientos en estudio hasta la progresión del PSA (aumento confirmado del 25 % con respecto al valor basal/mínimo del paciente) conjuntamente con progresión radiológica y progresión sintomática o clínica según definición del protocolo. En este ensayo se excluyó a los pacientes que ya habían recibido tratamiento previo con ketoconazol para el cáncer de próstata. La variable principal de eficacia fue la supervivencia global.

La mediana de edad de los pacientes seleccionados fue de 69 años (intervalo de 39-95). El número de pacientes tratados con acetato de abiraterona por distribución de raza fue 737 caucásicos (93,2 %), 28 de raza negra (3,5 %), 11 asiáticos (1,4 %) y 14 de otras razas (1,8 %). El 11 % de los pacientes seleccionados obtuvieron una valoración del estado funcional del ECOG de 2; el 70 % presentaron signos radiológicos de progresión de la enfermedad con o sin progresión del PSA; el 70 % habían recibido una quimioterapia citotóxica previa y 30 % habían recibido dos. El 11 % de los pacientes tratados con acetato de abiraterona presentaban metástasis hepáticas.

En un análisis previo realizado después de observar 552 fallecimientos, el 42 % (333 de 797) de los pacientes tratados con acetato de abiraterona, en comparación con el 55 % (219 de 398) de los pacientes tratados con placebo, habían fallecido. En los pacientes tratados con acetato de abiraterona se observó una mejora estadísticamente significativa de la mediana de la supervivencia global (ver Tabla 7).

Tabla 7: Supervivencia global de los pacientes tratados con acetato de abiraterona o placebo en combinación con prednisona o prednisolona más análogos de la LHRH u orquiectomía previa

	acetato de abiraterona (N = 797)	**Placebo (N = 398)**
Análisis Principal de la		

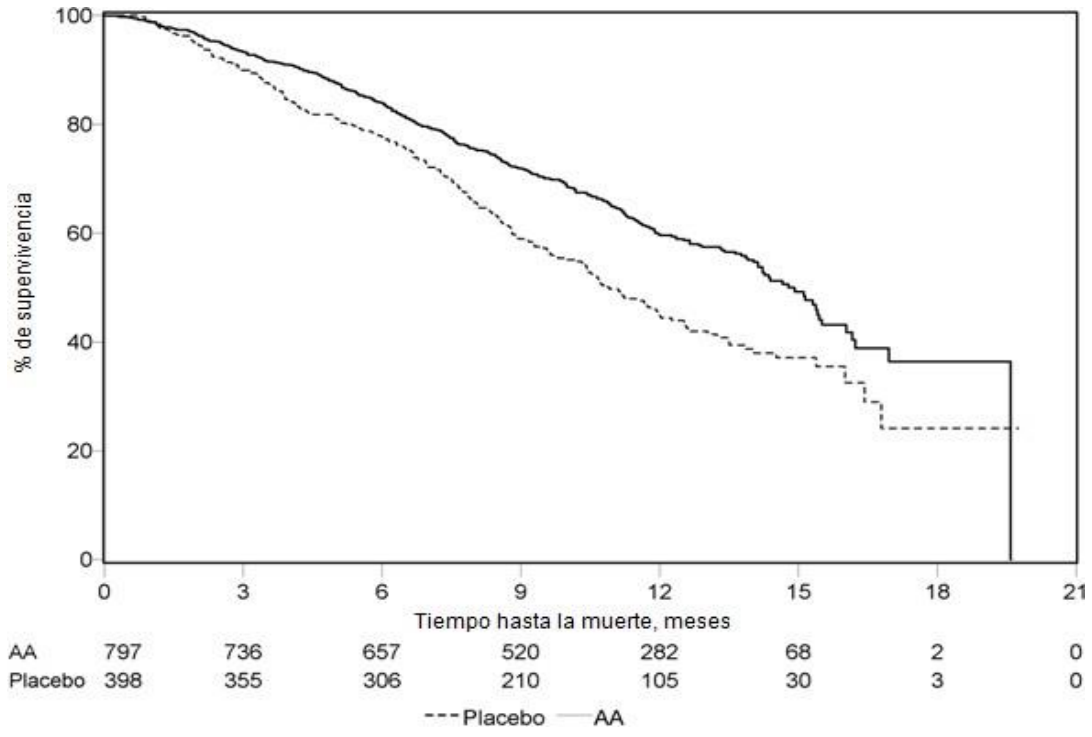
Supervivencia		
Muertes (%)	333 (42 %)	219 (55 %)
Mediana de la supervivencia (meses) (IC del 95 %)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
valor p[a]	< 0.0001	
Hazard ratio (95 % CI)[b]	0,646 (0,543, 0,768)	
Análisis Actualizado de la Supervivencia		
Muertes (%)	501 (63 %)	274 (69 %)
Mediana de la supervivencia (meses) (95 % CI)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
Hazard ratio (IC del 95 %)[b]	0,740 (0,638; 0,859)	

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

[b] El hazard ratio se deriva de un modelo proporcional estratificado de riesgos. Hazard ratio < 1 favorece a acetato de abiraterona.

En todos los puntos temporales evaluados después de los primeros meses de tratamiento, una mayor proporción de los pacientes tratados con acetato de abiraterona seguían vivos, en comparación con los pacientes que recibieron placebo (ver Figura 6).

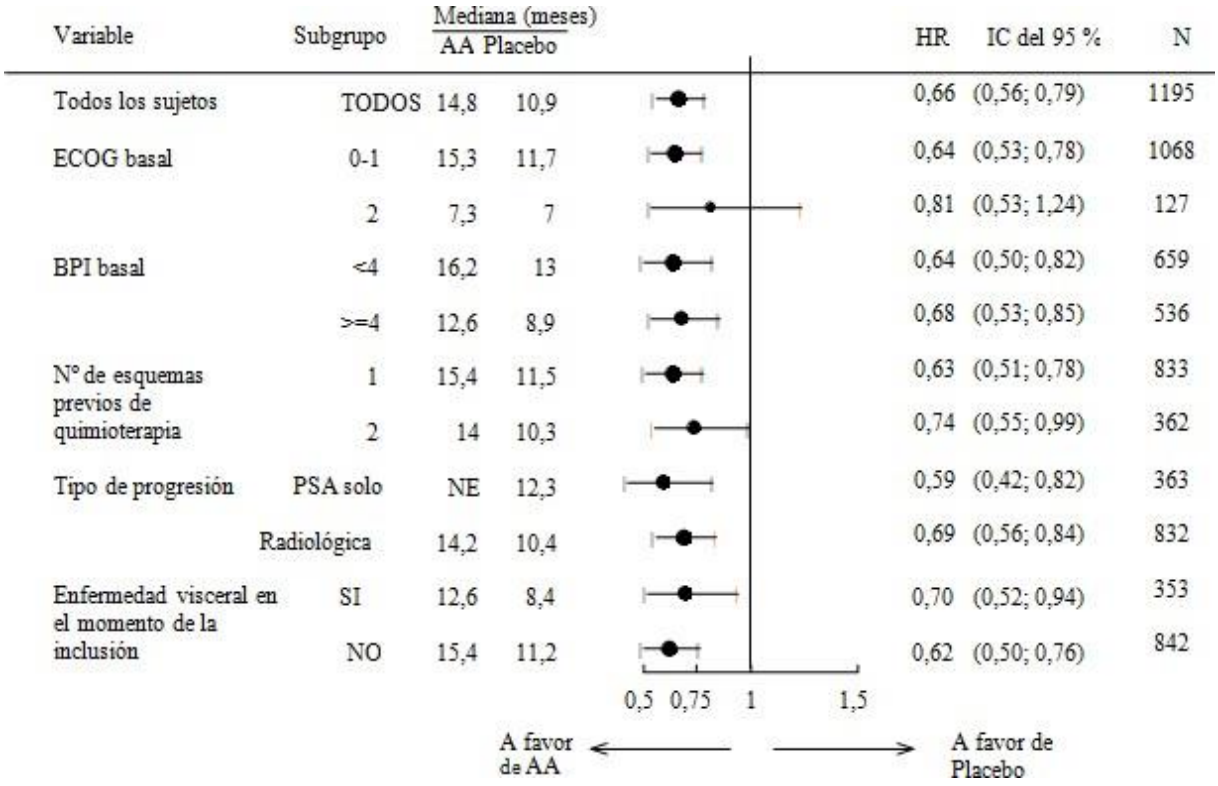
Figura 6: Curvas de supervivencia de Kaplan Meier de los pacientes tratados con acetato de abiraterona o placebo en combinación con prednisona o prednisolona más análogos de la LHRH u orquiectomía previa



AA= acetato de abiraterona

Los análisis de supervivencia por subgrupos revelaron un efecto beneficioso constante en la supervivencia con el tratamiento con acetato de abiraterona (ver Figura 7).

Figura 7: Supervivencia global por subgrupos: hazard ratio e intervalo de confianza del 95 %



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

Además de la mejoría observada en la supervivencia global, todos los criterios de valoración secundarios del estudio favorecieron a acetato de abiraterona y fueron estadísticamente significativos después de realizar los ajustes necesarios para los distintos análisis tal y como se describe a continuación:

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

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

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

<u>Dolor</u>
La proporción de pacientes con alivio del dolor fue significativamente mayor en el grupo de acetato de abiraterona que en el grupo de placebo (44 % frente al 27 %, p=0,0002). La respuesta de alivio del dolor se definió como una reducción de al menos un 30 % con respecto al valor basal de la puntuación BPI-SF de la intensidad del peor dolor sentido en las últimas 24 horas, sin un aumento de la puntuación del uso de analgésicos observado en dos evaluaciones consecutivas separadas por un intervalo de 4 semanas. En el análisis del alivio del dolor se incluyó únicamente a pacientes con una puntuación del dolor basal ≥ 4 y con al menos otra puntuación del dolor posterior a la basal (N=512).

Un menor porcentaje de pacientes tratados con acetato de abiraterona presentaron progresión del dolor en comparación con los pacientes tratados con placebo al cabo de 6 meses (22 % frente al 28 %), 12 meses (30 % frente al 38 %) y 18 meses (35 % frente al 46 %). La progresión del dolor se definió como un aumento con respecto al valor basal ≥ 30 % en la puntuación BPI-SF de la intensidad del peor dolor sentido en las últimas 24 horas sin una disminución de la puntuación de uso de analgésicos observado en dos visitas consecutivas, o un aumento ≥ 30 % en la puntuación del uso de analgésicos observado en dos visitas consecutivas. El tiempo hasta la progresión del dolor en el percentil 25 fue de 7,4 meses en el grupo de acetato de abiraterona y de 4,7 meses en el grupo placebo.

Acontecimientos óseos
Un menor porcentaje de pacientes del grupo de acetato de abiraterona presentaron acontecimientos relacionados con el esqueleto en comparación con el grupo placebo a los 6 meses (18 % frente al 28 %), 12 meses (30 % frente al 40 %) y 18 meses (35 % frente al 40 %). El tiempo transcurrido hasta el primer acontecimiento óseo en el percentil 25 fue el doble en el grupo de acetato de abiraterona que en el grupo control, con 9,9 meses frente a 4,9 meses. Un acontecimiento óseo se definió como una fractura patológica, compresión medular, radioterapia paliativa ósea o cirugía ósea.

Población pediátrica
La Agencia Europea del Medicamento ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con acetato de abiraterona en los diferentes grupos de la población pediátrica en el cáncer de próstata avanzado. Ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración de acetato de abiraterona, se ha estudiado la farmacocinética de abiraterona en sujetos sanos, pacientes con cáncer de próstata avanzado metastásico y sujetos sin cáncer con insuficiencia hepática o renal. El acetato de abiraterona se convierte rápidamente *in vivo* a abiraterona, un inhibidor de la biosíntesis de andrógenos (ver sección 5.1).

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. Los comprimidos de abiraterona se deben tomar como una dosis única una vez al día con el estómago vacío. abiraterona se debe tomar al menos dos horas después de comer y no se deben ingerir alimentos al menos una hora después de tomar abiraterona. Los comprimidos se deben tragar enteros con agua (ver sección 4.2).

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

Biotransformación
Tras la administración oral de acetato de ^{14}C-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, 2 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 ^{14}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 acetato de abiraterona inalterado y abiraterona (aproximadamente el 55 % y el 22 % de la dosis administrada, respectivamente).

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.

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

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática preexistente leve. Se debe evaluar con precaución el uso de acetato de abiraterona en pacientes con insuficiencia hepática moderada en los cuales el beneficio debe superar claramente el posible riesgo (ver secciones 4.2 y 4.4). Acetato de abiraterona no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.2, 4.3 y 4.4).

En los pacientes que desarrollan hepatotoxicidad durante el tratamiento, es posible que haya que interrumpir el mismo y ajustar la dosis (ver secciones 4.2 y 4.4).

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 (ver sección 4.2). Sin embargo, no hay experiencia clínica en pacientes con cáncer de próstata e insuficiencia renal grave. Se recomienda precaución en estos pacientes.

5.3. 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, el acetato de abiraterona redujo la fertilidad, lo que fue totalmente reversible en 4 a 16 semanas tras la suspensión del acetato de abiraterona.

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

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

Además de los cambios en los órganos reproductores observados en todos los estudios toxicológicos realizados en animales, los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. Acetato de abiraterona no fue carcinógeno en un

estudio de 6 meses en ratón transgénico (Tg.rasH2). En un estudio de carcinogénesis de 24 meses en rata, acetato de abiraterona aumentó la incidencia de neoplasias de célula intersticial de testículos. Este hallazgo se considera relacionado con la acción farmacológica de abiraterona y específico de rata.
Acetato de abiraterona no fue carcinogénico en ratas hembras.

Evaluación del riesgo medioambiental (ERA, por sus siglas en inglés)
El principio activo, abiraterona, muestra un riesgo medioambiental para el medio acuático, especialmente para los peces.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido
Lactosa monohidrato
Hipromelosa (E464)
Croscarmelosa sódica (E468)
Laurilsulfato de sodio (E487)
Celulosa microcristalina (E460)
Estearato de magnesio (E572)
Sílice coloidal anhidra (Dióxido de silicio) (E551)

Recubrimiento con película
Poli (alcohol vinílico) (E1203)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol (E1521)
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro negro (E172)
Talco (E533b)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC/aluminio perforado o no perforado de 14 comprimidos recubiertos con película. Cada caja contiene 4 blísters (56 comprimidos recubiertos con película).

Blíster de PVC/aluminio perforado de 12 comprimidos recubiertos con película. Cada caja contiene 5 blísters (60 comprimidos recubiertos con película).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. 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 (ver sección 5.3).

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

QILU PHARMA SPAIN S.L.
Paseo de la Castellana 40,
planta 8, 28046 - Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: Abril 2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2024

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) http://www.aemps.gob.es/

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios