

Guía para Médicos Prescriptores de Roterona (acetato de abiraterona)

A. Información de seguridad importante

La siguiente información de seguridad complementa la información del prospecto del medicamento y tiene por objetivo recordar las principales pautas para el manejo adecuado de la medicación para mitigar los riesgos identificados, potenciales o desconocidos del acetato de abiraterona. Recuerde que este medicamento se encuentra bajo un Plan de gestión de Riesgos.

En los pacientes adultos estudiados en los estudios clínicos de fase III combinados (acetato de abiraterona: n=1333: vs. Placebo: n= 934, >18 años) con cáncer de próstata avanzado metastásico que estaban tomando un análogo de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), o que se habían sometido a una orquiectomía, que recibieron acetato de abiraterona a una dosis de 1000 mg diarios en combinación con prednisona o prednisolona a dosis bajas (10 mg al día), se han identificado los siguientes riesgos importantes que se encuentran listados en el Plan de Gestión de Riesgos (PGR) del medicamento. A continuación, se resaltan las principales frecuencias de estos riesgos y las recomendaciones para minimizar los mismos.

1. Hipertensión, Hipopotasemia y Retención de líquidos/ edema (efectos por exceso de mineralocorticoides): se reportaron en forma muy frecuente (>1/10) casos de hipertensión, hipopotasemia y retención de líquidos, incluyendo edema periférico.

Recomendaciones para minimizar el riesgo:

→Acetato de abiraterona se debe tomar en combinación con prednisona o prednisolona a dosis bajas. La dosis recomendada de prednisona o prednisolona es de 10 mg al día. La coadministración de dosis bajas de prednisona o prednisolona reduce la incidencia y severidad de estas reacciones adversas al suprimir el efecto de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH).

→Una vez al mes se debe monitorizar la presión arterial, el potasio sérico y la retención de líquidos (aumento de peso, edema periférico). 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 acetato de abiraterona, se debe considerar mantener el nivel de potasio del paciente $\geq 4,0$ mM/L o ≥ 4 mEq/L

→En cuanto a los pacientes que presenten toxicidades de grado ≥ 3 , incluyendo hipertensión, hipopotasemia, edema, se debe suspender el tratamiento y establecer un control médico apropiado.

→El tratamiento con acetato de abiraterona no se debe reanudar hasta que los síntomas de la toxicidad se hayan resuelto a grado 1 o a la situación basal.

→Recomendaciones en pacientes con enfermedad cardiovascular: acetato de abiraterona 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 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.

2. Hepatotoxicidad: se reportaron en forma frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) casos de elevación de la alanina aminotransferasa (ALT) y de elevación de la enzima aspartato aminotransferasa (AST) hepáticas, así como incremento de la bilirrubina total.

Recomendaciones para minimizar el riesgo

→ Se deben monitorear las concentraciones de transaminasas séricas antes de iniciar el tratamiento, cada dos semanas durante los tres primeros meses de tratamiento y posteriormente una vez al mes.

→ Si aparecen síntomas o signos clínicos indicativos de hepatotoxicidad, se debe medir inmediatamente las transaminasas séricas.

→ Si en cualquier momento la ALT o la AST aumentan más de 5 veces por encima del límite superior de la normalidad, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento y monitorizar muy estrechamente la función hepática: Una vez que las pruebas de la función hepática vuelvan a los valores basales del paciente, el tratamiento podrá reanudarse con una dosis reducida de 500 mg (dos comprimidos) una vez al día.

→ En los pacientes que reanuden el tratamiento, se debe monitorizar las transaminasas séricas como mínimo una vez cada dos semanas durante tres meses y, posteriormente, una vez al mes.

→ Si la hepatotoxicidad reaparece con la dosis reducida de 500 mg al día, se debe interrumpir el tratamiento.

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

→ Los pacientes con hepatitis viral activa o sintomática fueron excluidos de los ensayos clínicos en consecuencia, no existen datos que respalden el uso de acetato 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 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

3. Desordenes Cardíacos: se reportaron en forma frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) casos de insuficiencia cardíaca (incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva [ICC], disfunción ventricular izquierda y disminución de la fracción de eyección), angina de pecho, arritmia, fibrilación auricular y taquicardia.

Recomendaciones para minimizar el riesgo

→ Se debe evaluar la función cardíaca como está clínicamente indicado, establecer su manejo adecuado y considerar suspender el tratamiento con acetato de abiraterona si hay un descenso clínicamente significativo en la función cardíaca

→ Antes de tratar a pacientes con un riesgo significativo de insuficiencia cardíaca congestiva (p.ej., historial de insuficiencia cardíaca, hipertensión no controlada, o episodios cardíacos tales como cardiopatía

isquémica), se debe considerar la obtención de una evaluación de la función cardiaca (p.ej., electrocardiograma).

→ Antes del tratamiento con acetato de 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.

4. Osteoporosis incluyendo fracturas asociadas a osteoporosis: se reportaron en forma frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) casos de fracturas asociadas a osteoporosis

Recomendaciones para minimizar el riesgo

→ En los hombres con cáncer de próstata metastásico avanzado (cáncer de próstata resistente a castración) la densidad ósea puede estar reducida por la enfermedad de base.

→ El uso de acetato de abiraterona en combinación con un glucocorticoide puede aumentar este efecto produciendo osteoporosis y fracturas.

→ Se debe controlar la densidad ósea durante el tratamiento para detectar osteoporosis en forma precoz y controlar síntomas o signos sugestivos de fracturas.

5. Miopatías / rabdomiólisis: Se reportaron en forma poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) casos de miopatías/ rabdomiólisis.

Recomendaciones para minimizar el riesgo:

→ Se recomienda precaución en el uso de acetato de abiraterona en los pacientes tratados simultáneamente con medicamentos asociados con casos de miopatía/rabdomiólisis para evitar un incremento de la ocurrencia de este riesgo.

Otros Riesgos Potenciales:

6. Anemia: en los estudios clínicos se reportó anemia con una frecuencia $>2\%$ en los pacientes tratados con acetato de abiraterona sin diferencias en las frecuencias de ocurrencia entre los pacientes tratados con acetato de abiraterona y placebo.

Recomendaciones para minimizar el riesgo:

→ Se debe advertir a los pacientes sobre este riesgo potencial durante el tratamiento y realizar en forma periódica control hematológico para identificar la anormalidad y realizar el tratamiento adecuado en forma precoz.

7. Disfunción sexual, disminución de la libido e impotencia: en hombres con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración puede aparecer disfunción sexual, disminución de la libido e impotencia por la enfermedad de base. Estos eventos adversos se observaron en los estudios clínicos. El uso de acetato de abiraterona incrementaría el riesgo.

Recomendaciones para minimizar el riesgo:

→ Se debe advertir a los pacientes sobre este riesgo potencial durante el tratamiento con acetato de abiraterona para identificar las anomalías en forma precoz y realizar el tratamiento más adecuado.

7. Cataratas: se demostró la ocurrencia de cataratas en estudios preclínicos y en los pacientes estudiados en los estudios clínicos sin diferencias en las frecuencias de ocurrencia entre los pacientes tratados con acetato de abiraterona y placebo

Recomendaciones para minimizar el riesgo

→ Se debe advertir a los pacientes sobre este riesgo potencial durante el tratamiento y realizar en forma periódica control oftalmológico para identificar la anomalía y realizar el tratamiento adecuado en forma precoz.

8. Interacciones potenciales con medicamentos metabolizados o sustratos de la CYP2D6 y CYP2C8 hepáticas inhibidas por acetato de abiraterona: La administración conjunta puede aumentar la exposición de medicamentos que son sustratos de la CYP 2D6 y se desconocen datos sobre la interacción con medicamentos sustratos de la CYP2C8.

Recomendaciones para minimizar el riesgo

→ Se recomienda precaución cuando se administre acetato de abiraterona juntamente con medicamentos activados o metabolizados por el CYP2D6, en especial medicamentos con un índice terapéutico estrecho, debido al riesgo incrementado de una mayor exposición a los mismos y un mayor riesgo de eventos adversos.

→ 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).

→ Debe usarse el acetato de abiraterona con precaución en los pacientes que reciben en forma conjunta un sustrato de la CYP2C8

9. Interacciones potenciales con los alimentos: si se administra el acetato de abiraterona junto con comidas puede aumentar la exposición sistémica

Recomendaciones para minimizar el riesgo

→ El acetato de abiraterona no se debe ingerir con alimentos. Se recomienda su ingesta 2 horas antes o 1 hora después de ingerir alimentos.

Poblaciones especiales no estudiadas en los estudios clínicos: la seguridad de acetato de abiraterona no se ha establecido en los siguientes pacientes:

- Pacientes con hepatitis viral activa o sintomática
- Pacientes con insuficiencia hepática moderada / severa (clase B y C de Child Pugh)

- Pacientes con insuficiencia renal severa
- Pacientes con enfermedad cardíaca previa evidenciada por infarto de miocardio o eventos arteriales trombóticos en los últimos 6 meses, angina grave o inestable, o insuficiencia cardíaca de Clase III o IV de la NYHA o fracción de eyección cardíaca <50 %.
- Pacientes de razas no blanca

Recomendaciones para minimizar el riesgo:

→Se debe utilizar el acetato abiraterona con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada o insuficiencia renal severa o enfermedad cardíaca previa.

→El acetato de abiraterona está contraindicada en la insuficiencia hepática severa.

→Revise las precauciones de uso y pautas de monitoreo en los pacientes con enfermedad cardíaca previa.

Es importante que Ud. notifique al Laboratorio Varifarma S.A cualquier evento adverso durante el tratamiento con Roterona.

B. Información de Consejos para Pacientes

- ✓ Los pacientes deben ser informados de que el acetato de abiraterona y prednisona se usan juntos y que no deben interrumpir o detener cualquiera de estos medicamentos sin consultar a su médico.
- ✓ Los pacientes tratados con agonistas de la GnRH deben ser informados de que tienen que mantener este tratamiento durante el curso del tratamiento con acetato de abiraterona y prednisona.
- ✓ Los pacientes deben ser informados de que el acetato de abiraterona no se debe tomar con los alimentos y que ningún alimento debe ser consumido durante al menos dos horas antes de tomar la dosis de abiraterona y durante al menos una hora después de la dosis de abiraterona se toma. Se les debe informar que los comprimidos deben tragarse enteros con agua, sin triturarla o masticarla. Los pacientes deben ser informados de que la ingesta de abiraterona con alimentos aumentó la exposición, lo que puede dar lugar a reacciones adversas.
- ✓ Los pacientes deben ser informados de que el acetato de abiraterona se toma una vez al día y prednisona se toma dos veces al día de acuerdo con las instrucciones de su médico.
- ✓ Los pacientes deben ser informados de que en caso de una dosis diaria perdida de abiraterona o prednisona, deben tomar su dosis normal al día siguiente. Si se salta más de una dosis al día los pacientes deben ser informados de informar a su médico.
- ✓ Los pacientes deben ser informados de los efectos secundarios comunes asociados con el acetato de abiraterona, incluyendo edema periférico, hipopotasemia, hipertensión, pruebas de función hepática elevadas, y la infección del tracto urinario. Dirigir el paciente para obtener una lista completa de las reacciones adversas a los medicamentos en información del paciente.
- ✓ Los pacientes deben ser advertidos de que su función hepática se vigila por medio de análisis de sangre.

- ✓ Los pacientes deben ser informados de que el acetato de abiraterona puede hacer daño al feto en desarrollo, por lo tanto, las mujeres que están embarazadas o mujeres que puedan estar embarazadas no deben manipular el acetato de abiraterona sin protección, por ejemplo, guantes. Los pacientes también deben ser informados de que no se sabe si el acetato de abiraterona o sus metabolitos están presentes en el semen y deben usar un preservativo si tiene relaciones sexuales con una mujer embarazada. El paciente debe usar un preservativo y otro método anticonceptivo eficaz si está teniendo sexo con una mujer de edad fértil. Estas medidas son necesarias durante y durante una semana después del tratamiento con abiraterona.

Puede informar cualquier sospecha de reacciones adversas a:

-Sistema Nacional de Farmacovigilancia de la ANMAT:

<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia>

- Laboratorio Varifarma:

<http://varifarma.com.ar/farmacovigilancia>

farmacovigilancia@varifarma.com.ar

Sitio web

Todos los materiales educativos están disponibles en la página web de Laboratorio Varifarma:

<http://varifarma.com/>