

BITERA® **ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg**

Comprimidos
Vía de administración oral

COMPOSICIÓN

Cada comprimido de **BITERA®** contiene: Acetato de Abiraterona 250 mg. Excipientes: Lactosa Monohidrato, Celulosa Microcristalina, Croscarmellosa Sódica, Povidona PVP K30, Lauril Sulfato Sódico, Dióxido de Silicio Coloidal, Estearato de Magnesio.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibición de la síntesis de andrógenos.
Clasificación ATC: L02BX03

INDICACIONES

- BITERA®** está indicado, asociado con Prednisona o Prednisolona para:
- El tratamiento de pacientes con Cáncer de Próstata metastásico resistente a la castración que son asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de la terapia de privación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aun clínicamente indicada.
 - El tratamiento de pacientes con Cáncer de Próstata metastásico resistente a la castración cuya enfermedad ha progresado durante o tras un régimen de quimioterapia basado en Docetaxel.
 - El tratamiento de pacientes con Cáncer de Próstata metastásico de alto riesgo sensible a la castración en combinación con terapia de privación de andrógenos.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción
Acetato de Abiraterona se convierte *in vivo* en Abiraterona, un inhibidor de la biosíntesis de andrógenos, que inhibe selectivamente la enzima 17 α -hidroxilasa/C17, 20-liasa (CYP17). Esta enzima se expresa en los tejidos tumorales testiculares, suprarrenales y de la próstata, y es necesaria para la biosíntesis de andrógenos. La CYP17 cataliza dos reacciones secuenciales: 1) la conversión de pregnenolona y progesterona a sus derivados 17 α -hidroxí por la actividad de la 17 α -hidroxilasa y 2) la posterior formación de dehidroepiandrosterona (DHEA) y androstenediona, respectivamente, por actividad de la C17, 20-liasa. La DHEA y androstenediona son andrógenos y precursores de la testosterona. La inhibición de la CYP17 por Abiraterona también puede resultar en una mayor producción de mineralocorticoides por las glándulas suprarrenales (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). El Carcinoma de Próstata sensible a andrógenos responde al tratamiento que disminuye los niveles de andrógenos. Las terapias de privación de andrógenos (TDA), tales como el tratamiento con agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) o la orquiectomía, disminuyen la producción de andrógenos en los testículos, pero no afectan la producción de andrógenos por las glándulas suprarrenales o en el tumor. El tratamiento con Abiraterona disminuye la testosterona sérica hasta niveles indetectables cuando se administra juntamente con análogos de la LHRH u orquiectomía.

Efectos farmacodinámicos

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

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia quedó demostrada en tres estudios clínicos Fase III multicéntricos, aleatorizados y controlados con placebo, realizados en pacientes con Cáncer de Próstata metastásico. En el estudio en pacientes con Cáncer de Próstata metastásico de alto riesgo sensible a la castración se incluyeron pacientes que habían sido diagnosticados recientemente (en los 3 meses anteriores a la aleatorización) 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 $\geq$ 8; (2) presencia de 3 o más lesiones en gammagrafía ósea; (3) presencia de metástasis visceral (excepto en edad de ganglios linfáticos) medible. En el grupo de tratamiento activo, se administró Abiraterona a dosis de 1000 mg al día en combinación con una dosis baja de prednisona de 5 mg una vez al día además de TDA (agonista de LHRH u orquiectomía), que era el estándar de tratamiento. Los pacientes del grupo control recibieron TDA y placebos de Abiraterona y de prednisona. Otro estudio incluyó a pacientes que no habían recibido Docetaxel; mientras que el tercero 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 Abiraterona a dosis de 1000 mg al día en combinación con 5 mg dos veces al día de Prednisona o Prednisolona. Los pacientes de grupo control recibieron placebo y 5 mg dos veces al día de Prednisona o Prednisolona. 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.

En todos los estudios, el uso de espironolactona no estaba permitido ya que espironolactona se une al receptor androgénico y puede elevar los niveles de PSA.

Estudio clínico en pacientes que no habían recibido quimioterapia

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

La mediana de la edad de los pacientes incluidos era de 71 años en el grupo tratado con 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 Abiraterona por grupo racial era de 520 de raza caucásica (95,4%), 15 negra (2,8%), 4 asiáticos (0,7%) y 6 de otras razas (1,1%). El estado funcional ECOG era de 0 en el 76% de los pacientes y de 1 en el 24% de los pacientes de ambos grupos. El 50% tenían solo metástasis óseas, otro 31% presentaban metástasis óseas y de tejidos blandos o ganglios linfáticos y el 19% tenía únicamente metástasis de tejidos blandos o ganglios linfáticos. Se excluyó a los pacientes con metástasis viscerales.

Los objetivos primarios de eficacia fueron la supervivencia global (SG) o la supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr). Además de los 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 $\geq$ 1 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, o también se podían suspender a criterio del investigador en el momento de progresión radiológica confirmada.

La SLPr se evaluó mediante el uso de estudios de imagen secuenciales, definida por los criterios PCWG2 (para las lesiones óseas) y los Criterios de Evaluación de la Repuesta 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 de análisis previsto de la SLPr había 401 eventos, 150 (28 %) de los pacientes tratados con 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 1 y Figura 1**).

Tabla 1: Supervivencia libre de progresión radiológica de los pacientes tratados con Abiraterona o placebo en combinación con Prednisona o Prednisolona más análogos de la LHRH u orquiectomía previa

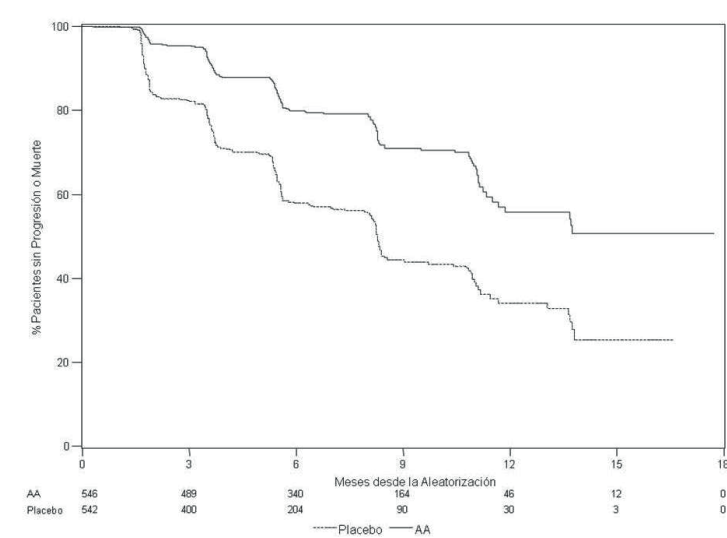
	Abiraterona (N= 546)	Placebo (N= 542)
Supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr)		
Progresión o muerte	150 (28 %)	251 (46 %)
Mediana de SLPr en meses (IC 95 %)	No alcanzada (11,66- NE)	8,3 (8,12- 8,54)
Valor p*	<0,0001	
Hazard ratio** (IC 95 %)	0,425 (0,347- 0,522)	

NE= No Estimado

* El valor p se deriva de una prueba de rangos logarítmicos estratificada de acuerdo a la puntuación ECOG basal (0 o 1)

** Un hazard ratio <1 favorece a Abiraterona

Figura 1: Curvas de Kaplan Meier de la supervivencia libre de progresión radiológica en los Pacientes tratados con Abiraterona o placebo en combinación con Prednisona o Prednisolona más análogos de la LHRH u orquiectomía previa



AA = Abiraterona

No obstante, se continuó con la recolección de datos de los sujetos hasta la fecha del segundo análisis intermedio de la SG. En la **Tabla 2 y Figura 2** se presenta la revisión radiológica de la SLPr realizada por el investigador como un análisis de la sensibilidad del seguimiento.

Seiscientos siete (607) sujetos mostraban progresión radiológica o habían fallecido: 271 (50 %) en el grupo 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 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.

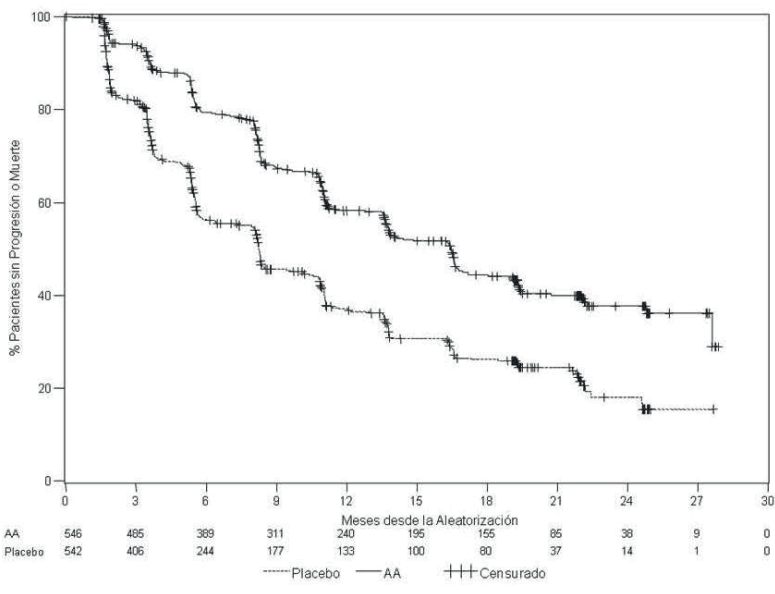
Tabla 2: Supervivencia libre de progresión radiológica de pacientes tratados con Abiraterona o placebo en combinación con Prednisona o Prednisolona más análogos de la LHRH u orquiectomía previa (En el segundo análisis intermedio de la SG-revisión del investigador)

	Abiraterona (N= 546)	Placebo (N= 542)
Supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr)		
Progresión o muerte	271 (50 %)	336 (62 %)
Mediana de SLPr en meses (IC 95 %)	16,5 (13,80- 16,79)	8,3 (8,05- 9,43)
Valor p*	<0,0001	
Hazard ratio** (IC 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 o 1)

** Un hazard ratio <1 favorece a Abiraterona

Figura 2: Curvas de Kaplan Meier de la supervivencia libre de progresión radiológica en los pacientes tratados con 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= Abiraterona

Se llevó a cabo el análisis intermedio (AI) planeado 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 Abiraterona. La SG fue más prolongada con Abiraterona que con el placebo, con una reducción del 25 % en el riesgo de muerte (HR= 0,752; IC 95 %: 0,606- 0,934). El valor p fue de 0,0097 y no cumplió el valor prespecificado para la significación estadística. Después de este AI se continuó 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 % (354/546) de los pacientes tratados con Acetato de Abiraterona, en comparación con el 71 % (387/542) de los 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 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). Esta mejora se demostró a pesar de que el 44 % de los pacientes en el grupo placebo recibieron Acetato de Abiraterona como terapia posterior. (ver **Tabla 3 y Figura 3**)

Tabla 3: Supervivencia global de los pacientes tratados con Abiraterona o placebo en combinación con Prednisona o Prednisolona más análogos de la LHRH u orquiectomía previa.

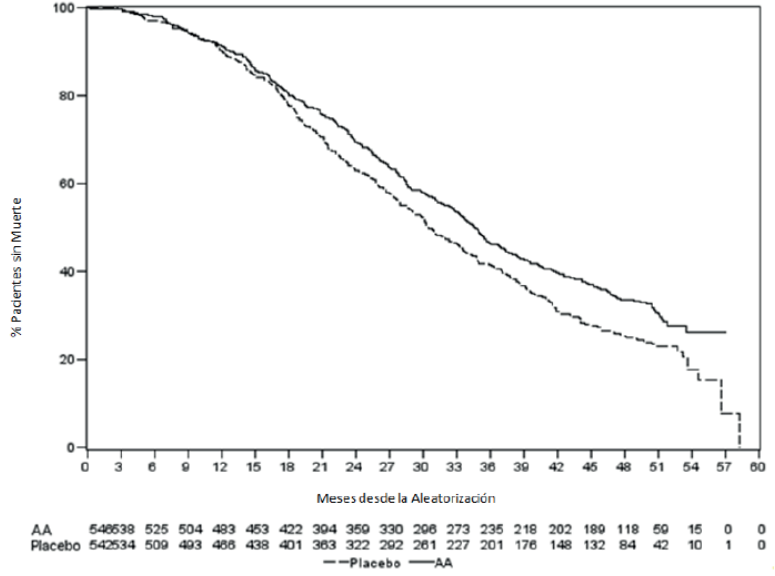
	Abiraterona (N= 546)	Placebo (N= 542)
Análisis intermedio de la supervivencia		
Muerte (%)	147 (27 %)	186 (34 %)
Mediana de la supervivencia (meses)	No alcanzada	27,2
(IC 95 %)	(NE; NE)	(25,95; NE)
Valor p*	0,0097	
Hazard ratio** (IC 95 %)	0,752 (0,606- 0,934)	
Análisis final de la supervivencia		
Muerte (%)	354 (65 %)	387 (71 %)
Mediana de la supervivencia global en meses (IC 95 %)	34,7 (32,7- 36,8)	30,3 (28,7- 33,3)
Valor p*	0,0033	
Hazard ratio** (IC 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 o 1)

** Un hazard ratio <1 favorece a Abiraterona

Figura 3: Curvas de supervivencia de Kaplan Meier de los pacientes tratados con Abiraterona o placebo en combinación con prednisona o prednisolona más análogos de la LHRH u orquiectomía previa, análisis final.



AA= Abiraterona

Además de las mejoras observadas en SG y SLPr, se demostró un beneficio con el tratamiento con 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 Abiraterona y de 5,6 meses en los tratados con placebo (HR= 0,488, IC 95 %: 0,420- 0,568, p <0,0001). El tiempo hasta la progresión del PSA fue de aproximadamente el doble con el tratamiento con Abiraterona (HR= 0,488). La proporción de sujetos con una respuesta confirmada del PSA fue mayor en el grupo de Abiraterona que en el grupo placebo (62 % frente al 24 %; p<0,0001). En los sujetos con enfermedad en tejidos blandos medible, se observaron cifras significativamente mayores de respuestas tumorales completas y parciales con el tratamiento con 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 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 Abiraterona y de 16,8 meses en los tratados con placebo (HR= 0,580; IC 95 %: 0,487- 0,691, p <0,0001).

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

Los siguientes criterios de valoración demostraron una superioridad estadísticamente significativa a favor del tratamiento con 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 $\geq$ 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 Abiraterona y del 16 % en el grupo placebo (p <0,0001). **Dolor:** El tratamiento con 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 Abiraterona y de 18,4 meses en el grupo placebo.

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

Estudio clínico en pacientes que habían recibido quimioterapia previa

En el estudio 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) juntamente con progresión radiológica y progresión sintomática o clínica según definición del protocolo. En este estudio 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 SG.

La mediana de edad de los pacientes seleccionados fue de 69 años (intervalo: 39-95). El número de pacientes tratados con Abiraterona por distribución de raza fue 737 caucásicos (93,2 %), 28 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 Abiraterona presentaban metástasis hepáticas.

En un análisis previo realizado después de observar 552 fallecimientos, el 42 % (333/797) de los pacientes tratados con Abiraterona, en comparación con el 55 % (219/398) de los tratados con placebo, habían fallecido. En los pacientes tratados con Abiraterona se observó una mejora estadísticamente significativa de la mediana de la supervivencia global (ver **Tabla 4**).

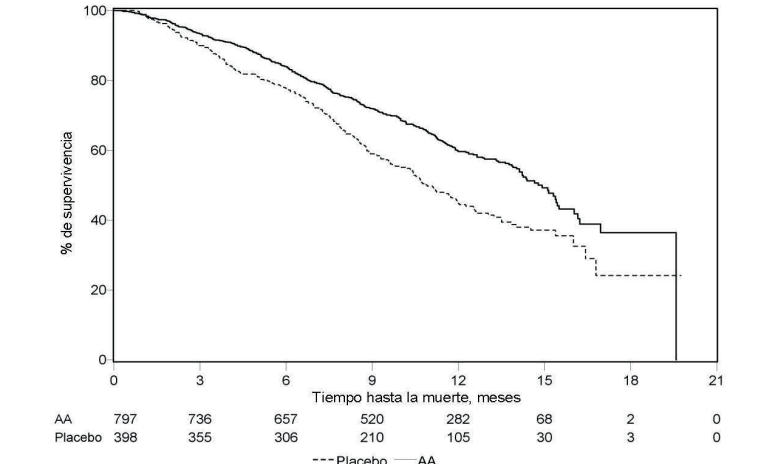
Tabla 4: Supervivencia global de los pacientes tratados con Abiraterona o placebo en combinación con Prednisona o Prednisolona más análogos de la LHRH u orquiectomía previa.

	Abiraterona (N= 797)	Placebo (N= 398)
Análisis Principal de la Supervivencia		
Muerte (%)	333 (42 %)	219 (55 %)
Mediana de la supervivencia (meses) (IC 95 %)	14,8 (14,1- 15,4)	10,9 (10,2- 12,0)
Valor p*	<0,0001	
Hazard ratio (IC 95 %)*	0,646 (0,543- 0,768)	
Análisis Actualizado de la supervivencia		
Muerte (%)	501 (63 %)	274 (69 %)
Mediana de la supervivencia (meses) (IC 95 %)	15,8 (14,8- 17,0)	11,2 (10,4- 13,1)
Hazard ratio (IC 95 %)*	0,740 (0,638- 0,859)	

*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).

*El hazard ratio se deriva de un modelo proporcional estratificado de riesgos. Hazard ratio <1 favorece a Abiraterona. En todos los puntos temporales evaluados después de los primeros meses de tratamiento, una mayor proporción de los pacientes tratados con Abiraterona seguían vivos, en comparación con los que recibieron placebo (ver **Figura 4**).

Figura 4: Curvas de supervivencia de Kaplan Meier de los pacientes tratados con Abiraterona o placebo en combinación con Prednisona o Prednisolona más análogos de la LHRH u orquiectomía previa.



AA: Abiraterona

Los análisis de supervivencia por subgrupos revelaron un efecto beneficioso constante en la supervivencia con el tratamiento con Abiraterona (ver **Figura 5**).

Figura 5: Supervivencia global por subgrupos: hazard ratio e intervalo de confianza del 95 %

Variable	Subgrupo	Mediana (meses)	HR	IC del 95 %	N
	AA	Placebo			
Todos los sujetos	TODOS	14,8 10,9	0,66	(0,56; 0,79)	1195
ECOG basal	0-1	15,3 11,7	0,64	(0,53; 0,78)	1068
	2	7,3 7	0,81	(0,53; 1,24)	127
BPI basal	<4	16,2 13	0,64	(0,50; 0,82)	659
	$\geq$ 4	12,6 8,9	0,68	(0,53; 0,85)	536
Nº de esquemas previos de quimioterapia	1	15,4 11,5	0,63	(0,51; 0,78)	833
	2	14 10,3	0,74	(0,55; 0,99)	362
Tipo de progresión	PSA solo	NE 12,3	0,59	(0,42; 0,82)	363
	Radiológica	14,2 10,4	0,69	(0,56; 0,84)	832
Enfermedad visceral en el momento de la inclusión	SÍ	12,6 8,4	0,70	(0,52; 0,94)	353
	NO	15,4 11,2	0,62	(0,50; 0,76)	842
A favor de AA ← 0,5 0,75 1 1,5 → A favor de Placebo					

AA = 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 SG, todos los criterios de valoración secundarios del estudio favorecieron a 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 Abiraterona obtuvieron una tasa de respuesta del PSA total significativamente mayor (definida como una reducción $\geq$ 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 Abiraterona y de 6,6 meses en los tratados con placebo (HR= 0,580; IC 95 %: 0,462- 0,728, p <0,0001).

La mediana de la SLPr fue de 5,6 meses en los pacientes tratados con Abiraterona y de 3,6 meses en los que recibieron placebo (HR= 0,673; IC 95 %: 0,585- 0,776, p <0,0001).

Estudio clínico en pacientes con Cáncer de Próstata metastásico de alto riesgo sensible a la castración

En este estudio (n= 1199), la mediana de edad de los pacientes incluidos era de 67 años. El número de pacientes tratados con Abiraterona por grupo racial era de 832 caucásicos (69,4 %), 246 asiáticos (20,5 %), 25 negros o afroamericanos (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 o 1 en el 97 % de los pacientes. Se excluyó a los pacientes con metástasis cerebral conocida, hipertensión no controlada, cardiopatía significativa o insuficiencia cardíaca de Clase II-IV de la *New York Heart Association* (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 o 1 ciclo de radioterapia paliativa o tratamiento quirúrgico para tratar síntomas derivados de la enfermedad metastásica. Los objetivos primarios de eficacia fueron la SG y la SLPr. La mediana de la puntuación basal del dolor, determinada con la escala BPI-SF era de 2,0 en ambos grupos, de tratamiento y placebo.

Además de los 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 progresión de la enfermedad, retiro del consentimiento, aparición de toxicidad inaceptable o muerte.

La SLPr 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 5 y Figura 6**).

Tabla 5. Supervivencia libre de progresión radiológica – Análisis estratificado;

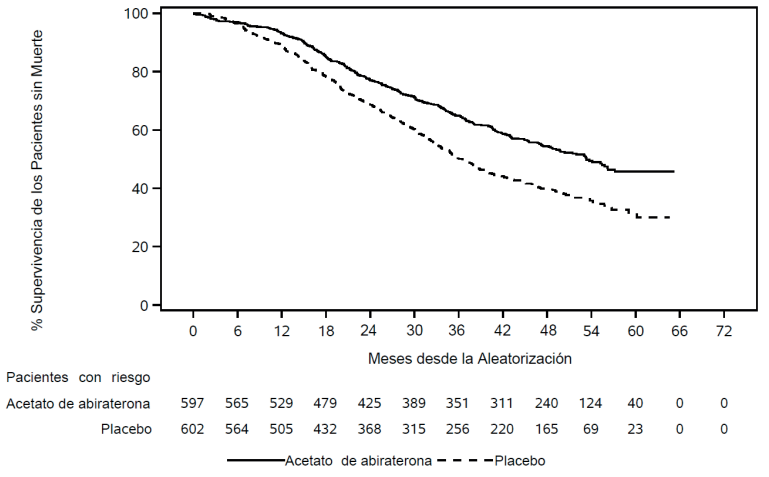
Población por intención de tratar		
Sujetos aleatorizados	AA-P 597	Placebo 602
Acontecimiento	239 (40,0 %)	354 (58,8 %)
Censurados	358 (60,0 %)	248 (41,2 %)
Tiempo hasta el acontecimiento (meses)		
Mediana (IC 95 %)	33,02 (29,57- NE)	14,78 (14,69- 18,27)
Intervalo	(0,0+- 41,0+)	(0,0+- 40,6+)
Valor p*	<0,0001	
Hazard ratio (IC 95 %)*	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.

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

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

Figura 7. Curva de Kaplan-Meier de Supervivencia global: Población por intención de tratar en el estudio



Los análisis de subgrupos favorecen de forma consistente el tratamiento con Abiraterona. El efecto del tratamiento con AA-P sobre la SG en los subgrupos preddefinidos 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 SG y SLP, se demostró un beneficio con el tratamiento con Abiraterona frente a placebo en todos los objetivos secundarios definidos prospectivamente.

Dolor
La proporción de pacientes con alivio del dolor fue significativamente mayor en el grupo 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 experimentado 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 $\geq$ 4 y con al menos otra puntuación del dolor posterior a la basal (N= 512). Un menor porcentaje de pacientes tratados con Abiraterona presentaron progresión del dolor en comparación con los 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 $\geq$ 30 % en la puntuación BPI-SF de la intensidad del peor dolor experimentado en las últimas 24 horas sin una disminución de la puntuación de uso de analgésicos observado en dos visitas consecutivas, o un aumento $\geq$ 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 Abiraterona y de 4,7 meses en el grupo placebo.

Eventos relacionados con el esqueleto

Un menor porcentaje de pacientes del grupo de Abiraterona presentaron eventos 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 evento relacionado con el esqueleto en el percentil 25 fue el doble en el grupo de Abiraterona que en el grupo control, con 9,9 meses frente a 4,9 meses. Un evento relacionado con el esqueleto se definió como una fractura patológica, compresión medular, radioterapia paliativa ósea o cirugía ósea.

FARMACOCINETICA

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 (ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**).

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 una hora antes o dos horas después de cualquier alimento. Los comprimidos se deben tragar enteros con agua (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

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 5630 l, lo que indica que Abiraterona se distribuye ampliamente a los tejidos periféricos.

Biotransformación

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

Eliminación

La semivida media de Abiraterona en el plasma es de aproximadamente 15 horas, según los datos obtenidos en sujetos sanos. Tras la administración oral de 1000 mg de acetato de ¹⁴C-abiraterona, aproximadamente el 88 % de la dosis radiactiva se recupera en las heces y el 5 % 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).

Farmacocinética poblacional

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 sanos control. La exposición sistémica a Abiraterona después de una dosis oral única de 1000 mg aumentó en aproximadamente un 11 % y un 260 % en pacientes con insuficiencia hepática preexistente leve y moderada, respectivamente. La semivida media de 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 estudio, se evaluó la farmacocinética de Abiraterona en pacientes (n= 8) con insuficiencia hepática preexistente grave (Clase C de Child-Pugh) y en 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 Abiraterona en pacientes con insuficiencia hepática moderada en los cuales el beneficio debe superar claramente el posible riesgo (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**). Abiraterona no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN, CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**).

En los pacientes que desarrollan hepatotoxicidad durante el tratamiento, es posible que haya que interrumpir el mismo y ajustar la dosis (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**).

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 Abiraterona después de una dosis oral única de 1000 mg no aumentó en sujetos con enfermedad renal crónica en diálisis. La administración en pacientes con insuficiencia renal, incluso grave, no necesita una reducción de la dosis (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). Sin embargo, no hay experiencia clínica en pacientes con Cáncer de Próstata e insuficiencia renal grave. Se recomienda precaución en estos pacientes.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Cáncer de Próstata metastásico resistente a la castración

La dosis recomendada de **BITERA**® es 1000 mg (cuatro comprimidos de 250 mg) en una sola dosis diaria que no se debe tomar con alimentos (ver la información que aparece en el apartado **Modo de administración**).

La toma de los comprimidos con alimentos aumenta la exposición sistémica a Abiraterona (ver **PRECAUCIONES-Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción y FARMACOCINETICA**).

BITERA® 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.

Cáncer de Próstata metastásico de alto riesgo sensible a la castración

La dosis recomendada de **BITERA**® es 1000 mg (cuatro comprimidos de 250 mg) en una sola dosis diaria en combinación con 5 mg de Prednisona o Prednisolona a dosis bajas.

Instrucciones importantes de administración

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

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

En los pacientes con hipopotasemia preexistente o en aquellos que desarrollan hipopotasemia durante el tratamiento con **BITERA**®, se debe considerar mantener el nivel de potasio $\geq$ 4,0 mM.

En cuanto a los pacientes que presentan toxicidades de grado $\geq$ 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 **BITERA**® 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 **BITERA**®, 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 con **BITERA**® (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 [x LSN]), se debe suspender el tratamiento inmediatamente (ver **ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**). Una vez que las pruebas de la función hepática vuelvan a los valores basales, 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 monitoriar 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 $\geq$ 20 x LSN) en cualquier momento durante el tratamiento, se debe suspender el mismo y no se debe reanudar.

Poblaciones especiales

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 1000 mg de Acetato de Abiraterona (ver **FARMACOCINETICA**). 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 **BITERA**® en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en los cuales el beneficio debe superar claramente el posible riesgo (ver **FARMACOCINETICA**). **BITERA**® no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver **CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES y FARMACOCINETICA**).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver **FARMACOCINETICA**). 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.

Población pediátrica

El uso de Acetato de Abiraterona en la población pediátrica no es relevante.

Modo de administración

BITERA® se administra por vía oral.

BITERA® se debe tomar por lo menos una hora antes o dos horas después de cualquier alimento. 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 (ver **Fertilidad, embarazo y lactancia**).
- Insuficiencia hepática grave, Clase C de Child-Pugh (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN, ADVERTENCIAS y FARMACOCINETICA**).
- 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 (ver **REACCIONES ADVERSAS**) como consecuencia del aumento de las concentraciones de mineralocorticoides resultantes de la inhibición del CYP17 (ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**). 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 tensión arterial, hipopotasemia (por ejemplo, pacientes tratados con glucósidos cardíacos) o retención de líquidos (por ejemplo, pacientes con insuficiencia cardíaca), angina de pecho grave o inestable, infarto de miocardo reciente o arritmia ventricular e insuficiencia renal grave.

Abiraterona se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular.

Los estudios Fase III realizados con Abiraterona excluyeron a pacientes con hipertensión no controlada, cardiopatía clínicamente significativa evidenciada por infarto de miocardo, o episodios trombóticos arteriales en los últimos 6 meses, angina grave o inestable, insuficiencia cardíaca de clase III o IV de la NYHA (en el estudio clínico con pacientes que habían recibido quimioterapia previa) o insuficiencia cardíaca de clase II a IV (en el estudio clínico con pacientes que no habían recibido quimioterapia y en el estudio clínico en pacientes con Cáncer de Próstata metastásico de alto riesgo sensible a la castración) o fracción de eyección cardíaca <50 %. En los estudios clínicos con pacientes que no habían recibido quimioterapia y en el de pacientes con Cáncer de Próstata metastásico de alto riesgo sensible a la castración, se excluyó a los pacientes que tenían 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 con pacientes que habían recibido quimioterapia previa) o insuficiencia cardíaca de clase II a IV de la NYHA (en el estudio con pacientes que no habían recibido quimioterapia y en el estudio con Cáncer de Próstata metastásico de alto riesgo sensible a la castración) o insuficiencia cardíaca de clase III o IV de la NYHA (en el estudio clínico con pacientes que habían recibido quimioterapia previa) o insuficiencia cardíaca de clase II a IV de la NYHA (en el estudio con pacientes que no habían recibido quimioterapia y en el estudio con Cáncer de Próstata metastásico de alto riesgo sensible a la castración, se excluyó a los pacientes que tenían 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 con pacientes que habían recibido quimioterapia previa) o insuficiencia cardíaca de clase II a IV de la NYHA (en el estudio con pacientes que no habían recibido quimioterapia y en el estudio con Cáncer de Próstata metastásico de alto riesgo sensible a la castración, se excluyó a los pacientes que tenían 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 con pacientes que habían recibido quimioterapia previa) o insuficiencia cardíaca de clase II a IV de la NYHA (en el estudio con pacientes que no habían recibido quimioterapia y en el estudio con Cáncer de Próstata metastásico de alto riesgo sensible a la castración, se excluyó a los pacientes que tenían 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 con pacientes que habían recibido quimioterapia previa) o insuficiencia cardíaca de clase II a IV de la NYHA (en el estudio con pacientes que no habían recibido quimioterapia y en el estudio con Cáncer de Próstata metastásico de alto riesgo sensible a la castración, se excluyó a los pacientes que tenían 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 con pacientes que habían recibido quimioterapia previa) o insuficiencia cardíaca de clase II a IV de la NYHA (en el estudio con pacientes que no habían recibido quimioterapia y en el estudio con Cáncer de Próstata metastásico de alto riesgo sensible a la castración, se excluyó a los pacientes que tenían 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 con pacientes que habían recibido quimioterapia previa) o insuficiencia cardíaca de clase II a IV de la NYHA (en el estudio con pacientes que no habían recibido quimioterapia y en el estudio con Cáncer de Próstata metastásico de alto riesgo sensible a la castración, se excluyó a los pacientes que tenían 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 con pacientes que habían recibido quimioterapia previa) o insuficiencia cardíaca de clase II a IV de la NYHA (en el estudio con pacientes que no habían recibido quimioterapia y en el estudio con Cáncer de Próstata metastásico de alto riesgo sensible a la castración, se excluyó a los pacientes que tenían 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 con pacientes que habían recibido quimioterapia previa) o insuficiencia cardíaca de clase II a IV de la NYHA (en el estudio con pacientes que no habían recibido quimioterapia y en el estudio con Cáncer de Próstata metastásico de alto riesgo sensible a la castración, se excluyó a los pacientes que tenían 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 con pacientes que habían recibido quimioterapia previa) o insuficiencia cardíaca de clase II a IV de la NYHA (en el estudio con pacientes que no habían recibido quimioterapia y en el estudio con Cáncer de Próstata metastásico de alto riesgo sensible a la castración, se excluyó a los pacientes que tenían 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 con pacientes que habían recibido quimioterapia previa) o insuficiencia cardíaca de clase II a IV de la NYHA (en el estudio con pacientes que no habían recibido quimioterapia y en el estudio con Cáncer de Próstata metastásico de alto riesgo sensible a la castración, se excluyó a los pacientes que tenían 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 con pacientes que habían recibido quimioterapia previa) o insuficiencia cardíaca de clase II a IV de la NYHA (en el estudio con pacientes que no habían recibido quimioterapia y en el estudio con Cáncer de Próstata metastásico de alto riesgo sensible a la castración, se excluyó a los pacientes que tenían 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 con pacientes que habían recibido quimioterapia previa) o insuficiencia cardíaca de clase II a IV de la NYHA (en el estudio con pacientes que no habían recibido quimioterapia y en el estudio con Cáncer de Próstata metastásico de alto riesgo sensible a la castración, se excluyó a los pacientes que tenían 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 con pacientes que habían recibido quimioterapia previa) o insuficiencia cardíaca de clase II a IV de la NYHA (en el estudio con pacientes que no habían recibido quimioterapia y en el estudio con Cáncer de Próstata metastásico de alto riesgo sensible a la castración, se excluyó a los pacientes que tenían 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 con pacientes que habían recibido quimioterapia previa) o insuficiencia cardíaca de clase II a IV de la NYHA (en el estudio con pacientes que no habían recibido quimioterapia y en el estudio con Cáncer de Próstata metastásico de alto riesgo sensible a la castración, se excluyó a los pacientes que tenían 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 con pacientes que habían recibido quimioterapia previa) o insuficiencia cardíaca de clase II a IV de la NYHA (en el estudio con pacientes que no habían recibido quimioterapia y en el estudio con Cáncer de Próstata metastásico de alto riesgo sensible a la castración, se excluyó a los pacientes que tenían 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 con pacientes que habían recibido quimioterapia previa) o insuficiencia cardíaca de clase II a IV de la NYHA (en el estudio con pacientes que no habían recibido quimioterapia y en el estudio con Cáncer de Próstata metastásico de alto riesgo sensible a la castración, se excluyó a los pacientes que tenían 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 con pacientes que habían recibido quimioterapia previa) o insuficiencia cardíaca de clase II a IV de la NYHA (en el estudio con pacientes que no habían recibido quimioterapia y en el estudio con Cáncer de Próstata metastásico de alto riesgo sensible a la castración, se excluyó a los pacientes que tenían 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 con pacientes que habían recibido quimioterapia previa) o insuficiencia cardíaca de clase II a IV de la NYHA (en el estudio con pacientes que no habían recibido quimioterapia y en el estudio con Cáncer de Próstata metastásico de alto riesgo sensible a la castración, se excluyó a los pacientes que tenían 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 con pacientes que habían recibido quimioterapia previa) o insuficiencia cardíaca de clase II a IV de la NYHA (en el estudio con pacientes que no habían recibido quimioterapia y en el estudio con Cáncer de Próstata metastásico de alto riesgo sensible a la castración, se excluyó a los pacientes que tenían 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 con pacientes que habían recibido quimioterapia previa) o insuficiencia cardíaca de clase II a IV de la NYHA (en el estudio con pacientes que no habían recibido quimioterapia y en el estudio con Cáncer de Próstata metastásico de alto riesgo sensible a la castración, se excluyó a los pacientes que tenían 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 con pacientes que habían recibido quimioterapia previa) o insuficiencia cardíaca de clase II a IV de la NYHA (en el estudio con pacientes que no habían recibido quimioterapia y en el estudio con Cáncer de Próstata metastásico de alto riesgo sensible a la castración, se excluyó a los pacientes que tenían 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 con pacientes que habían recibido quimioterapia previa) o insuficiencia cardíaca de clase II a IV de la NYHA (en el estudio con pacientes que no habían recibido quimioterapia y en el estudio con Cáncer de Próstata metastásico de alto riesgo sensible a la castración, se excluyó a los pacientes que tenían 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 con pacientes que habían recibido quimioterapia previa) o insuficiencia cardíaca de clase II a IV de la NYHA (en el estudio con pacientes que no habían recibido quimioterapia y en el estudio con Cáncer de Próstata metastásico de alto riesgo sensible a la castración, se excluyó a los pacientes que tenían 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 con pacientes que habían recibido quimioterapia previa) o insuficiencia cardíaca de clase II a IV de la NYHA (en el estudio con pacientes que no habían recibido quimioterapia y en el estudio con Cáncer de Próstata metastásico de alto riesgo sensible a la castración, se excluyó a los pacientes que tenían 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 con pacientes que habían recibido quimioterapia previa) o insuficiencia cardíaca de clase II a IV de la NYHA (en el estudio con pacientes que no habían recibido quimioterapia y en el estudio con Cáncer de Próstata metastásico de alto riesgo sensible a la castración, se excluyó a los pacientes que tenían 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 con pacientes que habían recibido quimioterapia previa) o insuficiencia cardíaca de clase II a IV de la NYHA (en el estudio con pacientes que no habían recibido quimioterapia y en el estudio con Cáncer de Próstata metastásico de alto riesgo sensible a la castración, se excluyó a los pacientes que tenían 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 con pacientes que habían recibido quimioterapia previa) o insuficiencia cardíaca de clase II a IV de la NYHA (en el estudio con pacientes que no habían recibido quimioterapia y en el estudio con Cáncer de Próstata metastásico de alto riesgo sensible a la castración, se excluyó a los pacientes que tenían 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 con pacientes que habían recibido quimioterapia previa) o insuficiencia cardíaca de clase II a IV de la NYHA (en el estudio con pacientes que no habían recibido quimioterapia y en el estudio con Cáncer de Próstata metastásico de alto riesgo sensible a la castración, se excluyó a los pacientes que tenían 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 con pacientes que habían recibido quimioterapia previa) o insuficiencia cardíaca de clase II a IV de la NYHA (en el estudio con pacientes que no habían recibido quimioterapia y en el estudio con Cáncer de Próstata metastásico de alto riesgo sensible a la castración, se excluyó a los pacientes que tenían 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 con pacientes que habían recibido quimioterapia previa) o insuficiencia cardíaca de clase II a IV de la NYHA (en el estudio con pacientes que no habían recibido quimioterapia y en el estudio con Cáncer de Próstata metastásico de alto riesgo sensible a la castración, se excluyó a los pacientes que tenían 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 con pacientes que habían recibido quimioterapia previa) o insuficiencia cardíaca de clase II a IV de la NYHA (en el estudio con pacientes que no habían recibido quimioterapia y en el estudio con Cáncer de Próstata metastásico de alto riesgo sensible a la castración, se excluyó a los pacientes que tenían 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 con pacientes que habían recibido quimioterapia previa) o insuficiencia cardíaca de clase II a IV de la NYHA (en el estudio con pacientes que no habían recibido quimioterapia y en el estudio con Cáncer de Próstata metastásico de alto riesgo sensible a la castración, se excluyó a los pacientes que tenían 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 con pacientes que habían recibido quimioterapia previa) o insuficiencia cardíaca de clase II a IV de la NYHA (en el estudio con pacientes que no habían recibido quimioterapia y en el estudio con Cáncer de Próstata metastásico de alto riesgo sensible a la castración, se excluyó a los pacientes que tenían 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 con pacientes que habían recibido quimioterapia previa) o insuficiencia cardíaca de clase II a IV de la NYHA (en el estudio con pacientes que no habían recibido quimioterapia y en el estudio con Cáncer de Próstata metastásico de alto riesgo sensible a la castración, se excluyó a los pacientes que tenían 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 con pacientes que habían recibido quimioterapia previa) o insuficiencia cardíaca de clase II a IV de la NYHA (en el estudio con pacientes que no habían recibido quimioterapia y en el estudio con Cáncer de Próstata metastásico de alto riesgo sensible a la castración, se excluyó a los pacientes que tenían 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 con pacientes que habían recibido quimioterapia previa) o insuficiencia cardíaca de clase II a IV de la NYHA (en el estudio con pacientes que no habían recibido quimioterapia y en el estudio con Cáncer de Próstata metastásico de alto riesgo sensible a la castración, se excluyó a los pacientes que tenían 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 con pacientes que habían recibido quimioterapia previa) o insuficiencia cardíaca de clase II a IV de la NYHA (en el estudio con pacientes que no habían recibido quimioterapia y en el estudio con Cáncer de Próstata metastásico de alto riesgo sensible a la castración, se excluyó a los pacientes que tenían 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 con pacientes que habían recibido quimioterapia previa) o insuficiencia cardíaca de clase II a IV de la NYHA (en el estudio con pacientes que no habían recibido quimioterapia y en el estudio con Cáncer de Próstata metastásico de alto riesgo sensible a la castración, se excluyó a los pacientes que tenían 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 con pacientes que habían recibido quimioterapia previa) o insuficiencia cardíaca de clase II a IV de la NYHA (en el estudio con pacientes que no habían recibido quimioterapia y en el estudio con Cáncer de Próstata metastásico de alto riesgo sensible a la castración, se excluyó a los pacientes que tenían 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 con pacientes que habían recibido quimioterapia previa) o insuficiencia cardíaca de clase II a IV de la NYHA (en el estudio con pacientes que no habían recibido quimioterapia y