

Birat

EVEREX
PHARMACEUTICALS

Acetato de Abiraterona 250 mg

Comprimidos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido de BIRAT contiene: Acetato de Abiraterona 250 mg.

Excipientes: Lactosa monohidrato 198,65 mg, Croscarmelosa sódica 42,90 mg, Povidona 35,75 mg, Lauril sulfato de sodio 28,60 mg, Celulosa microcristalina 141,22 mg, Dióxido de silicio coloidal 7,15 mg, Estearato de magnesio 10,73 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibición de la síntesis de andrógenos. Clasificación ATC: L02BX0

INDICACIONES

BIRAT 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 aún 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.

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 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 -hidroxi 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, 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.

FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética de la Abiraterona y del Acetato de Abiraterona se ha estudiado en individuos sanos y en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CRPC) luego de la administración de Acetato de Abiraterona. In vivo, el Acetato de Abiraterona se convierte en Abiraterona. En los estudios clínicos, las concentraciones plasmáticas del acetato de Abiraterona se encontraron por debajo de los niveles detectables ($< 0,2$ ng/ml) en $> 99\%$ de las muestras analizadas.

Absorción

La mediana del tiempo para alcanzar concentraciones plasmáticas máximas de Abiraterona es de 2 horas luego de la administración oral de acetato de abiraterona a pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración. Se observa acumulación de Abiraterona en el estado estacionario, con una exposición dos veces superior (AUC en estado estacionario) en comparación con una dosis única de 1.000 mg de acetato de abiraterona.

Los valores de estado estacionario (media \pm SD) de la C^{\max} fueron de 226 ± 178 ng/ml y del AUC fueron 1173 ± 690 ng/ml con la dosis de 1.000 mg diaria en pacientes con CRPC metastásico. No se observó ninguna desviación importante de la proporcionalidad de la dosis en el rango de dosis de 250 mg a 1.000 mg.

La exposición sistémica de la abiraterona aumenta cuando el acetato de abiraterona se administra con alimentos. La C^{\max} y el AUC de la Abiraterona fueron aproximadamente 7 y 5 veces mayores, respectivamente, cuando el Acetato de Abiraterona se administró con una comida de bajo contenido graso (7% de grasa, 300 calorías) y aproximadamente 17 y 10 veces mayores, respectivamente, cuando el acetato de abiraterona se administró con una comida de alto contenido graso (57% de grasa, 825 calorías). Dada la variación normal en el contenido puede dar lugar a exposiciones elevadas y altamente variables. Por lo tanto, no se deben consumir alimentos durante por lo menos dos horas antes y una hora después de tomar la dosis de Abiraterona acetato. Los comprimidos deben tragarse enteros con agua (Véase posología y administración).

Distribución y unión a proteínas

La abiraterona se une altamente ($>99\%$) a las proteínas plasmáticas humanas, la albúmina y la glicoproteína ácida alfa 1. El volumen de distribución aparente en el estado estacionario (media \pm SD) es de $19,669 \pm 13,358$ L. Los estudios in Vitro indican que a concentraciones clínicamente relevantes, el acetato de abiraterona y la abiraterona no son sustratos de la P-glicoproteína (P-gp) y que el Acetato de Abiraterona es un inhibidor de la P-gp. No se han realizado estudios con otras proteínas transportadoras.

Metabolismo

Luego de la administración oral de ^{14}C -Acetato de Abiraterona en cápsula, el Acetato de Abiraterona se hidroliza a Abiraterona (metabolito activo). Es probable que la conversión se realice a través de la actividad estearasa (no se han sido identificado las estearasas) y no esté mediada por los CYP. Los dos principales metabolitos circulantes de abiraterona en el plasma humano son el sulfato de abiraterona (inactivo) y el Abiraterona sulfato N-Oxido (inactivo), que representan alrededor del 43% de la exposición cada uno. CYP3A4 y SULT2A1 son las enzimas que intervienen en la formación de Abiraterona sulfato N-oxido y SULT2A1 está involucrada en la formación de sulfato de abiraterona.

Excreción

En los pacientes con CRPC metastásico, la vida media terminal de abiraterona en el plasma (media \pm SD) es de 12 ± 5 horas. Luego de la administración oral de ^{14}C -Acetato de Abiraterona, aproximadamente 88% de la dosis radioactiva se recupera en las heces y aproximadamente el 5% en la orina. Los principales compuestos presentes en las heces son el Acetato de Abiraterona sin cambios y la Abiraterona presentes en las heces son el Acetato de Abiraterona sin cambios y la abiraterona (aproximadamente el 55% y 22% de la dosis administrada, respectivamente).

Farmacocinética poblacional

Pacientes con insuficiencia hepática

La farmacocinética de abiraterona fue examinada en individuos con insuficiencia hepática inicial leve (n=8) o moderada (n=8) (Clase A y B de Child Pugh, respectivamente) y en 8 individuos de control sanos con función hepática normal. La exposición sistemática a la abiraterona después de una dosis oral única de 1000 mg administrada en ayunas aumentó aproximadamente 1,1 y 3,6 veces en pacientes con insuficiencia hepática inicial leve y moderada, respectivamente. La vida media de abiraterona se prolonga a aproximadamente 18 horas en individuos con insuficiencia hepática leve y a aproximadamente 19 horas en individuos con insuficiencia hepática moderada. La Abiraterona no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática inicial grave (Clase C de Child-Pugh) (Véase Posología y Administración y Uso en poblaciones específicas).

Pacientes con insuficiencia renal

La farmacocinética de abiraterona se estudio en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) en hemodiálisis (n=8) y en individuos de control con función renal normal (n=8). El cohorte ESRD del estudio recibió una dosis única de 1000 mg de Abiraterona en ayunas una hora después de la diálisis, y las muestras para el análisis farmacocinético se recolectaron hasta 96 horas posteriores a la dosis. La exposición sistémica a la abiraterona después de una dosis oral única de 1000 mg no aumentó en los individuos con enfermedad renal en etapa terminal que reciben diálisis en comparación con los individuos con función renal normal (véase Uso de Poblaciones Específicas).

Interacciones medicamentosas

Los estudios in vitro con microsomas hepáticos humanos demostración que la Abiraterona es un inhibidor potente de CYP1A2 y CYP2D6 y CYP2C8 y un inhibidor moderado de CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4/5.

En un estudio in vivo de interacción fármaco-fármaco, la C_{max} y el AUC del Dextrometorfano (sustrato de CP2D6) aumentaron 2,8 y 2,9 veces, respectivamente cuando se administraron 30 mg de Dextrometorfano con 1000 mg de Acetato de Abiraterona diarios (más 5 mg de Prednisona dos veces al día). El AUC para el Dextrometorfano, el metabolito activo del Dextrometorfano, aumentó aproximadamente 1,3 veces (Véase interacciones Medicamentosas)

Prolongación del Intervalo QT

En un estudio abierto, multicéntrico, de grupo único, 33 pacientes con CRPC metastásico recibieron Abiraterona por vía oral en una dosis de 1000 mg una vez al día por lo menos 1 hora antes o 2 horas después de una comida en combinación con 5 mg de Prednisona por vía oral dos veces al día. Las evaluaciones hasta el día del Ciclo 2 no indicaron grandes cambios en el intervalo QTc (es decir > 20 ms) desde el inicio. Sin embargo, no se pueden excluir pequeños aumentos en el intervalo QTc (es decir, <10 ms) debido a acetato de Abiraterona a causa de las limitaciones del diseño del estudio.

TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

Toxicidad de Dosis Repetidas

En todos los estudios de toxicidad realizados en animales, las concentraciones circulantes de testosterona disminuyeron significativamente. Como resultado, se observó una reducción del peso de los órganos y cambios morfológicos y/o histopatológicos en los órganos reproductores, las glándulas suprarrenales, la hipófisis y las glándulas mamarias. Todos los cambios fueron completa o parcialmente reversibles. Los cambios en los órganos reproductores y los órganos sensibles a andrógenos son compatibles con la farmacología del Acetato de Abiraterona. Se observó un aumento dosis dependiente en la incidencia de cataratas en ratas, a las 26 semanas a partir de ≥ 50 mg/kg/día (1,14 veces la exposición clínica humana basada en el AUC). En el estudio de 39 semanas con monos, no se observaron cataratas con las dosis más elevadas (2

veces la exposición clínica basada en el AUC). Todas las toxicidades asociadas al Acetato de Abiraterona fueron reversibles o remitieron tras un período de recuperación de 4 semanas.

Genotoxicidad

Se han realizado varios ensayos para estudiar el comportamiento de la Abiraterona en las mutaciones genéticas y las aberraciones cromosómicas, incluidos el Test de Ames, el Test in Vitro de aberración cromosómica y el ensayo in vivo de Micronúcleos en ratas. En todos los ensayos tanto in Vitro como in vivo se demostró que la Abiraterona no es mutagénica.

Toxicidad Reproductiva y de Desarrollo

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.

Carcinogenicidad

El 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.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

La dosis recomendada de Abiraterona acetato es de 1000 mg administrados por vía oral una vez al día en combinación con 5 mg de Prednisona administrados por vía oral dos veces al día. Debe tomarse con el estómago vacío. No se deben consumir alimentos durante por lo menos dos horas antes y una hora después de tomar la dosis de Abiraterona acetato. Los comprimidos deben tragarse enteros con agua.

Si se olvida una dosis diaria de BIRAT, Prednisona o Prednisolona, se debe reanudar el tratamiento al día siguiente con las dosis diarias habituales.

Uso en poblaciones específicas

Insuficiencia hepática

En los casos de pacientes con insuficiencia hepática inicial moderada (Clase B de Child-Pugh), reducir la dosis recomendada de Abiraterona a 250 mg una vez al día. Se prevé que una dosis diaria de 250 mg en pacientes con insuficiencia hepática moderada genere un área bajo la curva de concentración (AUC) similar al AUC observado en pacientes con una función hepática normal que reciben 1000 mg una vez al día. Sin embargo, no existen datos clínicos con la dosis de 250 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada y se recomienda tener precaución. En el caso de pacientes con insuficiencia hepática moderada, monitorear al ALT, AST y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con una frecuencia semanal durante el primer mes, cada dos semanas para los siguientes dos meses de tratamiento y una vez por mes en lo sucesivo. Si se producen elevaciones en la ALT y/o AST mayores a 5 veces el límite superior normal (LSN) o en la bilirrubina total mayores a 3 veces el LSN en pacientes con insuficiencia hepática moderada inicial, suspender Abiraterona y no tratar nuevamente a los pacientes con

Abiraterona (Véase Uso en Poblaciones Específicas y Farmacología Clínica).

Evitar Abiraterona en pacientes con insuficiencia hepática grave inicial (Clase C de Child-Pugh) ya que Abiraterona no se ha estudiado en esta población y no se puede predecir un ajuste de dosis.

Hepatotoxicidad

En pacientes que desarrollan hepatotoxicidad durante el tratamiento (elevación de la alanina aminotransferasa [ALT] o elevación de la aspartato aminotransferasa [AST] más de 5 veces por encima del límite superior de la normalidad [LSN]), se debe suspender el tratamiento inmediatamente. Una vez que las pruebas de la función hepática vuelvan a los valores basales del paciente, el tratamiento podrá reanudarse con una dosis reducida de 500mg 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 500mg 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.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Mujeres embarazadas o que puedan estarlo (ver Fertilidad, embarazo y lactancia): Abiraterona puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Abiraterona está contraindicado en mujeres que están o pueden quedar embarazadas. Si se utiliza este medicamento durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras toma este medicamento, se le debe advertir sobre el peligro potencial para el feto.
- Insuficiencia hepática grave (ver POSOLOGÍA, ADVERTENCIAS y FARMACOCINÉTICA).
- La Abiraterona con Prednisona o Prednisolona está contraindicada en combinación con Ra-223

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Hipertensión, hipocalcemia y retención de líquidos debido a exceso de mineralocorticoides

Utilizar Abiraterona con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular. Abiraterona puede causar hipertensión, hipocalcemia y retención de líquidos cardiovascular. Abiraterona puede causar hipertensión, hipocalcemia y retención de líquidos como consecuencia de un aumento en los niveles de mineralocorticoides provocado por la inhibición de CYP17 (Véase Reacciones Adversas y Farmacología Clínica). La administración concomitante de un corticosteroide inhibe la acción de la corticotropina (ACTH), lo cual provoca una reducción en la incidencia y gravedad de estas reacciones adversas. Se debe utilizar con cuidado al tratar pacientes con enfermedades subyacentes que pudieran verse afectadas con aumentos en la presión arterial hipocalcémica o retención de líquidos; como por ejemplo, aquellos con insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio reciente o arritmia ventricular. No se estableció la seguridad de Abiraterona en pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda <50% o insuficiencia cardíaca de Clase III o IV según la NYHA ya que estos pacientes fueron excluidos del estudio clínico aleatorizado. Monitorear a los pacientes por hipertensión, hipocalcemia y retención de líquidos por lo menos una vez al mes. Controlar la hipertensión y la correcta hipocalcemia antes y durante el tratamiento con Abiraterona.

Insuficiencia corticosuprarrenal

Se ha informado insuficiencia corticosuprarrenal en los estudios clínicos realizados en pacientes que recibieron Abiraterona en combinación con Prednisona luego de la interrupción de esteroides diarios y/o con estrés o infección concurrente. Utilizar con cuidado y monitorear por síntomas y signos de la insuficiencia corticosuprarrenal, especialmente en los pacientes a los

que se les retira la Prednisona, se les reduce la dosis de Prednisona o experimentan estrés inusual. Los síntomas y signos de insuficiencia corticosuprarrenal pueden estar enmascarados por reacciones adversas asociadas con exceso de mineralocorticoides que se observaron en pacientes tratados con Abiraterona. Si estuviera clínicamente indicado, realizar las pruebas adecuadas para confirmar el diagnóstico de insuficiencia corticosuprarrenal. Se puede indicar una dosis mayor de corticoesteroides antes, durante y después de situaciones estresantes (véase Advertencias y Precauciones).

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. Se deben medir las concentraciones de transaminasas séricas antes de iniciar el tratamiento, cada dos semanas durante los tres primeros meses de tratamiento y posteriormente una vez al mes. Si aparecen síntomas o signos clínicos indicativos de hepatotoxicidad, se debe medir inmediatamente las transaminasas séricas. Si en cualquier momento la ALT o la AST aumentan más de 5 veces por encima del 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. 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.

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. El Acetato de Abiraterona no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave. Durante la comercialización se han notificado casos raros de insuficiencia hepática aguda y hepatitis fulminante, algunos con desenlace mortal.

Efectos sobre el músculo esquelético

Se han notificado casos de miopatía en pacientes tratados con acetato de Abiraterona. Algunos pacientes tuvieron rabdomiólisis con insuficiencia renal. La mayoría de los casos se desarrollaron en los primeros seis meses de tratamiento y se recuperaron tras la retirada del tratamiento.

Se recomienda precaución en los pacientes tratados simultáneamente con medicamentos asociados con casos de miopatía/rabdomiólisis.

Efectos en los alimentos

Abiraterona debe tomarse con el estómago vacío. No se deben consumir alimentos durante por lo menos dos horas antes y una hora después de tomar la dosis de Abiraterona, C^{max} y el AUC (exposición) aumentaron hasta 17 y 10 veces más, respectivamente, cuando se administró una dosis única de acetato de abiraterona con una comida en comparación con el estado en ayunas. No se ha evaluado la seguridad de estos aumentos en las exposiciones cuando se administran dosis múltiples de Acetato de Abiraterona con alimentos (véase Posología y Administración y Farmacología Clínica).

Interacciones medicamentosas

Efectos de la Abiraterona sobre las enzimas metabolizadoras de fármacos

Abiraterona es un inhibidor de la enzima hepática metabolizadora de fármacos CYP2D6. En un estudio de interacción fármaco-fármaco de CYP2D6, la C^{max} y el AUC del Dextrometorfano (sustrato de CYP2D6) aumentaron 2,8 y 2,9 veces, respectivamente, cuando se administró dextrometorfano con 1000 mg de Acetato de Abiraterona y 5 mg de Prednisona dos veces al día. Evitar la administración concomitante de Acetato de Abiraterona con sustratos de CYP2D6 que

posean un índice terapéutico. Si no se pueden emplear tratamientos alternativos, actuar con precaución y considerar una reducción de la dosis del sustrato de CYP2D6 concomitante (Véase Farmacología Clínica).

Fármacos que inhiben o inducen las enzimas CYP3A4

Basado en los datos in vitro, Abiraterona es un sustrato del CYP3A4. No se ha evaluado in vivo los efectos de fuertes inhibidores (por ejemplo, Ketoconazol, Itaconazol, Claritromicina, Atazanavir, Nefazodona, Saquinavir, Telitromicina, Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir, Voriconazol) o inductores del CYP3A4 (por ejemplo, Fenitoína, Carbamazepina, Rifampicina, Rifabutin, Rifapentina, Fenobarbital) sobre la farmacocinética de abiraterona. Evitar o usar con precaución fuertes inhibidores o inductores del CYP3A4 durante el tratamiento con Abiraterona (Véase farmacología Clínica).

Embarazo (Véase contraindicaciones)

Abiraterona está contraindicado en mujeres que están o pueden quedar embarazadas mientras reciben el medicamento. Si se utiliza este medicamento durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras toma este medicamento, se le debe advertir sobre el peligro potencial para el feto y el riesgo potencial de perder el embarazo. Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas durante el tratamiento con Abiraterona.

Madres lactantes

Abiraterona no está indicado para usarse en mujeres. Se desconoce si el Acetato de Abiraterona se excreta en la leche materna. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche materna y debido al potencial de reacciones adversas serias de Abiraterona en lactantes, se debe tomar la decisión si se discontinúa la lactancia o la administración del fármaco, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

Uso pediátrico

Abiraterona no está indicado en niños.

Uso geriátrico

De la cantidad total de pacientes en un estudio de fase 3 con Abiraterona, el 71% de los pacientes tenían 65 años y más y el 28% de los pacientes tenían 75 años y más. No se observaron diferencias globales en la seguridad o eficacia entre estos pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes.

Pacientes con insuficiencia hepática

Se estudió la farmacocinética de la Abiraterona en individuos con insuficiencia hepática inicial leve (N=8) o moderada (N=8) (Clase A y B de Child-Pugh, respectivamente) y en 8 individuos sanos de control con función hepática normal. La exposición sistémica (AUC) de la Abiraterona luego de una dosis diaria oral de 1000 mg de Abiraterona aumentó aproximadamente 1,1 veces y 3,6 veces en los individuos con insuficiencia hepática inicial leve y moderada, respectivamente, en comparación con los individuos con función hepática normal.

No se necesita un ajuste de la dosis para los pacientes con insuficiencia hepática inicial. Reducir la dosis recomendada de Abiraterona a 250 mg una vez al día en los pacientes con insuficiencia hepática inicial moderada (Clase B de Child-Pugh). Suspender el tratamiento con Abiraterona si se presentan elevaciones en la ALT o AST >5 veces el LSN o en la bilirrubina total >3 veces el LSN en pacientes con insuficiencia hepática inicial moderada (véase Posología y Administración y Farmacología Clínica).

No se ha estudiado la seguridad de Abiraterona en pacientes con insuficiencia hepática inicial grave. Estos pacientes no deben recibir Abiraterona.

En el caso de pacientes que desarrollan hepatotoxicidad durante el tratamiento, puede requerirse

su interrupción y un ajuste de la dosis (véase Posología y Administración, Advertencias y Precauciones y Farmacología Clínica).

Pacientes con insuficiencia renal

En un estudio de insuficiencia renal especializado, la media de los parámetros farmacocinéticos fueron comparables entre los individuos sanos con función renal normal (N=8) y aquellos con una enfermedad renal en la etapa terminal (ESRD, por sus siglas en inglés) o hemodiálisis (N=8) luego de una dosis oral única de 1000 mg de Abiraterona. No se necesita un ajuste de dosis para los pacientes con insuficiencia renal (véase Posología y Administración y Farmacología Clínica).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes observadas son edema periférico, hipopotasemia, hipertensión e infección urinaria.

Otras reacciones adversas importantes incluyen, trastornos cardíacos, 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 clínicos, las reacciones adversas esperadas a los mineralocorticoides se observaron con más frecuencia en los pacientes tratados con Abiraterona que en los que recibieron placebo: hipopotasemia 21% frente al 11%; hipertensión 16% frente al 11% y retención de líquidos (edema periférico) 26% frente al 20%, respectivamente. En los pacientes tratados con Abiraterona, se observó hipopotasemia grado 3 y 4 de CTCAE (versión 3.0) e hipertensión arterial grado 3 y 4 de CTCAE (versión 3.0) en el 4% y el 2% 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 ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES).

Resumen tabulado de reacciones adversas

En los estudios de pacientes con Cáncer de Próstata avanzado metastásico que estaban tomando un análogo LHRH, o que se habían sometido a una orquiectomía, se administró Abiraterona a una dosis de 1000 mg diarios en combinación con Prednisona o Prednisolona a dosis bajas (10 mg al día).

Las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos y durante la experiencia poscomercialización se enumeran a continuación en orden de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$).

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

Reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos	
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes: Infección urinaria Frecuente: Sepsis
Trastornos endócrinos	Poco frecuentes: Insuficiencia adrenal

Reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes: Hipopotasemia Frecuentes: Hipertrigliceridemia
Trastornos cardíacos	Frecuentes: Insuficiencia cardíaca*, angina de pecho, arritmia, fibrilación auricular, taquicardia. No conocida: Infarto de miocardio, prolongación del intervalo QT
Trastornos vasculares	Muy frecuentes: Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raras: Alveolitis alérgica ^a
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente: Diarrea Frecuentes: Dispepsia
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes: Elevación de alanina aminotransferasa, elevación de aspartato aminotransferasa 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
Trastornos del sistema inmune	No conocida: reacciones anafilácticas
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 todas las fracturas excepto la fractura patológica.

^a Notificaciones espontáneas procedentes de la experiencia postcomercialización.

En pacientes tratados con Abiraterona se observaron las siguientes reacciones adversas grado 3 de CTCAE (versión 3.0): 3% hipopotasemia; 2% de infecciones urinarias, elevación de ALT, hipertensión, elevación de AST y fracturas; 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 3.0) y angina de pecho.

En <1% de los pacientes se observó edema periférico grado 4 de CTCAE (versión 3.0), hipopotasemia, infección urinaria, insuficiencia cardíaca y fracturas.

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 el monitoreo de arritmias, hipopotasemia y signos y síntomas debidos a la retención de líquidos. Se debe evaluar también la función hepática.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

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

Hospital Fernández: (011) 4808-2600/2655

PRESENTACIÓN

BIRAT/ Acetato de Abiraterona 250 mg, comprimidos: se encuentra disponibles en frascos conteniendo 120 comprimidos.

CONSERVACIÓN

Almacenar entre 15°C a 30°C.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN
Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación (ANMAT).

Certificado N° 57819

Directora Técnica: Silvia A. Manuel - Farmacéutica

EVEREX Argentina S.A.

García de Cossio 6160, CABA, Argentina.

Elaborado en: Laprida N°43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Virgilio 844, Buenos Aires, Argentina.

Rev. 12.2020

PRMA0070-02

Birat

Acetato de Abiraterona 250 mg

 **EVEREX**
PHARMACEUTICALS