CECMED
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS
Ministerio de Salud Pública de Cuba

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	ACETATO DE ABIRATERONA
Forma farmacéutica:	Tableta
Fortaleza:	250 mg
Presentación:	Estuche por 1 frasco de PEAD con 120 tabletas.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	ALFARMA S.A., Panamá, República de Panamá.
Fabricante (s) del producto, ciudad (es) , país (es):	BDR PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL PVT, LTD., Vadodara, India. Producto terminado.
Número de Registro Sanitario:	M-16-115-L01
Fecha de Inscripción:	30 de mayo de 2016.
Composición:	
Cada tableta contiene:	
Acetato de abiraterona* *Se adiciona un 5 % de exceso.	262,5 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 25 ˚C.

Indicaciones terapéuticas.

Acetato de Abiraterona se indica para usar en combinación con prednisona para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, que hayan recibido previamente quimioterapia conteniendo Docetaxel.

Contraindicaciones:

Acetato de Abiraterona está contraindicado en mujeres embarazadas o que pudieran embarazarse.

Contiene lactosa, no administrar a pacientes intolerantes a la lactosa.

Insuficiencia hepática.

Precauciones.

Insuficiencia Adrenocortical: Ensayos clínicos han demostrado insuficiencia Adrenocortical en pacientes que estaban recibiendo Acetato de Abiraterona en combinación con prednisona, seguidamente de la interrupción de esteroides diariamente y/o con infección concurrente o estrés.

Efecto de los Alimentos: Se ha observado hasta un incremento de 10 veces del ABC (área bajo la curva) cuando se administra Acetato de Abiraterona con los alimentos.

Hepatotoxicidad: Puede ocurrir incremento de las enzimas hepáticas, siendo necesario descontinuar el fármaco o modificar la dosis.

Exceso Mineralocorticoide: Es posible que el Acetato de Abiraterona cause hipertensión, hipocaliemia y retención de fluido como consecuencia de un incremento en los niveles de mineralocorticoides, resultante de la inhibición de CYP17.

Se debe mantener la castración médica con un análogo de la LHRH durante el tratamiento en los pacientes no sometidos a castración quirúrgica. Se debe monitorizar durante el tratamiento la presión arterial, el potasio sérico y la retención de líquido. La densidad ósea puede estar reducida.

El uso de glucocorticoides puede aumentar la hiperglicemia, por lo que debe medirse con frecuencia la glicemia en pacientes diabéticos.

Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer potencialmente fértil, debe utilizarse preservativo conjuntamente con otro método anticonceptivo eficaz.

Advertencias especiales y precauciones de uso.

Insuficiencia Adrenocortical: Puede indicarse un aumento de la dosis de corticoesteroides antes, durante y después de situaciones de estrés.

Efecto de los Alimentos: Debe evitarse el consumo de alimentos por lo menos dos horas antes de tomar la dosis de Acetato de Abiraterona y por lo menos una hora después de haber tomado la dosis de Acetato de Abiraterona.

Hepatotoxicidad: Antes de iniciar el tratamiento con Acetato de Abiraterona, deben medirse los niveles de transaminasas séricas (ALT y AST) y de bilirrubina, cada dos semanas durante los primeros tres meses de tratamiento y después mensualmente.

Exceso Mineralocorticoide: Antes del tratamiento controlar la hipertensión y corregir la hipocaliemia. Se deben monitorear la presión sanguínea, el potasio sérico y los síntomas de retención de fluido por lo menos mensualmente.

Pacientes con insuficiencia cardiaca

Efectos indeseables.

Los efectos indeseables más frecuentes (> 5%) fueron inflamación o malestar en las articulaciones, hipocaliemia (potasio sérico bajo), edema, malestar muscular, sofoco, diarrea, infección del tracto urinario, tos, hipertensión, arritmia, frecuencia urinaria, nicturia, dispepsia e infección del trato respiratorio superior.

Las reacciones adversas al fármaco más comunes (>5%) reportadas en ensayos clínicos fueron inflamación o malestar en las articulaciones, hipocaliemia, edema, malestar muscular, sofoco, diarrea, infección del tracto urinario, tos, hipertensión, arritmia, frecuencia urinaria, nicturia, dispepsia e infección del trato respiratorio superior.

Las reacciones adversas al fármaco más comunes que dieron como resultado la interrupción del fármaco fueron incremento en la aspartato aminotransferasa, incremento en la alanina aminotransferasa, urosepsis y fallo cardiaco.

Fracturas y alveolitis alérgica.

Insuficiencia cardiaca.

Posología y modo de administración.

La dosis normal de Acetato de Abiraterona es 1,000 mg, (4 Tabletas x 250 mg) administrados oralmente una vez al día en combinación con 5 mg de prednisona administrados oralmente dos veces al día.

Debe evitarse el consumo de alimentos por lo menos dos horas antes de tomar la dosis de Acetato de Abiraterona y por lo menos una hora después de haber tomado la dosis de Acetato de Abiraterona.

Pacientes con disfunción hepática moderada deben recibir 250 mg diarios. Los pacientes que desarrollen hepatotoxicidad durante el tratamiento deben descontinuar el Acetato de Abiraterona hasta la recuperación.

El tratamiento debe reiniciarse con una dosis reducida. Acetato de Abiraterona debe descontinuarse si los pacientes desarrollan hepatotoxicidad severa.

Pacientes con Disfunción Hepática

Para pacientes que tengan disfunción hepática leve (Child-Pugh Clase A) no se requiere ajuste de dosis. Mientras que, para pacientes con disfunción hepática con línea basal moderada (Child-Pugh Clase B), se recomienda reducción de la dosis de Acetato de Abiraterona a 250 mg una vez al día. Acetato de Abiraterona debe evitarse en pacientes con disfunción hepática con línea basal severa (Child-Pugh Clase C).

Pacientes con Disfunción Renal.

Los pacientes con disfunción renal no requieren ajuste de dosis.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Efectos de Abiraterona en Fármacos que Metabolizan Enzimas:

Acetato de Abiraterona es un inhibidor de la enzima hepática metabolizadora de fármacos CYP2D6. La administración conjunta de Acetato de Abiraterona con sustratos de CYP2D6 con índice terapéutico estrecho (por ej., tioridazina) debe evitarse. Si no pueden usarse tratamientos alternativos, debe tenerse precaución y considerarse una reducción de la dosis del fármaco concomitante.

Fármacos que Inhiben o Inducen Enzimas CYP3A4:

Los datos in vitro sugieren que Acetato de Abiraterona es un sustrato de CYP3A4. Los efectos de inhibidores fuertes de CYP3A4 (por ej., ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, nefazodona, saquinavir, telitromicina, ritonavir, indinavir, nelfinavir, voriconazol) o inductores (por ej., fenitoina, carbamazepina, rifampin, rifabutina, rifapentina, fenobarbital) en la farmacocinética de abiraterona no se han evaluado in vivo. Los inhibidores e inductores fuertes de CYP3A4 durante el tratamiento con Acetato de Abiraterona deben evitarse o usarse con precaución adecuada.

Abiraterona y Toronja o jugo de toronja:

La ingestión concomitante de jugo de toronja con sustratos CYP3A4 con metabolismo de primer paso extenso y rango terapéutico estrecho, pueden incrementar el riesgo de efectos adversos de estos fármacos.

Abiraterona y tioridazina:

Es posible que la concentración de tioridazina pueda incrementarse, debe evitarse el uso conjunto y si no puede evitarse entonces la dosis de tioridazina debe reducirse.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo Categoría X

Las mujeres que estén embarazadas o que pudieran estarlo mientras reciben el fármaco, deben estar advertidas de evitar el acetato de abiraterona. Si este fármaco se utiliza durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras esté tomando este fármaco, la paciente debe estar consciente del peligro potencial para el feto y del riesgo potencial de pérdida del embarazo. Las mujeres el edad fértil deben estar advertidas para que eviten el embarazo durante el tratamiento con Acetato de Abiraterona.

Lactancia:

Las mujeres que estén lactando deben estar advertidas de evitar el Acetato de Abiraterona. Se desconoce si Acetato de Abiraterona se excreta en la leche materna humana. Debido a las reacciones adversas serias potenciales en los lactantes debidas al Acetato de Abiraterona, se debe tener en cuenta si descontinuar la lactancia o el fármaco, teniendo en consideración la importancia del fármaco para la mujer que esté lactando.

Uso pediátrico:

Acetato de Abiraterona no se utiliza en niños.

Uso Geriátrico:

Durante los ensayos clínicos no se ha observado diferencia en cuanto a la seguridad o efectividad entre los pacientes ancianos y los pacientes jóvenes.

Sobredosis:

Durante los ensayos clínicos no se encontraron reportes de sobredosis por Acetato de Abiraterona. No hay antídoto específico. En caso de una sobredosis detener el Acetato de Abiraterona y aplicar medidas de soporte generales, incluyendo monitoreo para arritmias, fallo cardiaco y función hepática.

Propiedades farmacodinámicas.

Código ATC: L02BX03

Grupo farmacoterapéutico: Tratamiento endocrino, antagonistas de hormonas y agentes relacionados.

Acetato de Abiraterona, 3p-acetoxi-17-(3-piridil)androsta-5,16-dieno, siendo un profármaco, se convierte *in vivo* en Abiraterona, un inhibidor de la biosíntesis de andrógeno que inhibe la 17 a-hidroxilasa/C17, 20-liasa (CYP17), la cual se expresa en los tejidos tumorales testiculares, adrenales y prostáticos y se requiere para la biosíntesis de andrógeno. Su fórmula empírica es $C_{26}H_{33}NO_2$, con un peso molecular de 391.6.

Mecanismo de Acción

Acetato de Abiraterona se indica para usar en combinación con prednisona para el tratamiento de pacientes con CRPC metastásico que hayan recibido previamente quimioterapia conteniendo docetaxel. Acetato de Abiraterona se convierte *in vivo* a abiraterona, la cual es un inhibidor de la biosíntesis de andrógeno que inhibe la 17 a-hidroxilasa/C17, 20- liasa (CYP17). La inhibición de CYP17 resulta en una reducción de la síntesis de andrógeno en los testículos, glándulas adrenales y tejido prostático, dando como resultado una reducción de los niveles séricos de testosterona y de otros andrógenos.

El carcinoma prostático sensible a andrógeno responde al tratamiento que disminuya los niveles de andrógeno. Las terapias de deprivación de andrógeno, tal como el tratamiento con agonistas GnRH u orquiectomía, disminuyen la producción de andrógeno en los testículos pero no afectan la producción de andrógeno por las adrenales o en el tumor.

Abiraterona disminuye la testosterona sérica y otros andrógenos en pacientes en el ensayo clínico controlado por placebo fase 3.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Absorción: Después de la administración oral, las concentraciones pico en el plasma de abiraterona se alcanzan en 1.5-4 horas (media 2). La administración con alimento incrementa la exposición sistémica de abiraterona. La concentración máxima ($C_{máx}$) fue 7 veces mayor después de la administración con una comida baja en grasa (7% grasa, 300 calorías) y 17 veces más alta después de la administración con una comida alta en grasa

(57% grasa, 825 calorías) cuando se compara con un estado de ayuno. De la misma manera, el ABC fue 5 veces más alto después de la comida baja en grasa y 10 veces mayor después de la comida alta en grasa.

Distribución: La unión a las proteínas plasmáticas de abiraterona en el plasma humano es >99%. El volumen de distribución promedio es aproximadamente 19,669 L, sugiriendo que la abiraterona se distribuye extensamente a los tejidos periféricos.

Biotransformación: En el hombre, Acetato de Abiraterona (AA) se hidroliza rápidamente a Abiraterona (ABT). Los metabolitos principales circulantes en humanos son ABT sulfatado (ABT-S) y el N-óxido de ABT-S. La estabilidad metabólica de ^{14}C-AA y -ABT se investigó *in vitro* en mucosa estomacal humana, fracciones subcelulares intestinales humana y de perro, sangre humana y hepatocitos humanos. En combinación con datos fenotípicos, se pone de manifiesto que la hidrólisis de AA mediada por esterasa ocurre en el tejido gastrointestinal. Por lo tanto, no AA sino ABT es la entidad principal que se absorbe del intestino, la cual posteriormente es sulfatada y oxidada a ABT-S y N-óxido ABT-S, fundamentalmente en el hígado.

Eliminación: La vida media de abiraterona en el plasma es de aproximadamente 10.3 horas, basadas en datos de sujetos saludables. Después de la administración oral de 1,000 mg de ^{14}C-acetato de abiraterona, cerca del 88% de la dosis radioactiva se recupera en las heces y cerca del 5% en la orina. Los compuestos principales presentes en las heces son acetato de abiraterona y abiraterona inalterados.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede.

Fecha de aprobación / revisión del texto: 30 de abril de 2022.