

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	ABIRATRAL (Acetato de abiraterona)
<b>Forma farmacéutica:</b>	Comprimido
<b>Fortaleza:</b>	250 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 12 blísteres de PVC-ACLAR/AL con 10 comprimidos cada uno.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	LABORATORIOS ROWE, S.R.L., Santo Domingo, República Dominicana.
<b>Fabricante, país:</b>	BRIA PHARMA S.A., Buenos Aires, Argentina. Producto terminado. MEGA LABS S.A, Canelones, Uruguay. Acondicionador.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-18-029-L02
<b>Fecha de Inscripción:</b>	12 de abril de 2018
<b>Composición:</b>	
Cada comprimido contiene:	
Acetato de abiraterona	250,0 mg
Lactosa monohidratada	235,0 mg
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C.

### Indicaciones terapéuticas:

Abiratral está indicado con prednisona o prednisolona para:

El tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en hombres adultos que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de privación de andrógenos en los cuales la quimioterapia aún no está clínicamente indicada.

El tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en hombres adultos cuya enfermedad ha progresado durante o tras un régimen de quimioterapia basado en docetaxel.

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Mujeres embarazadas o que puedan estarlo.

Insuficiencia hepática grave (Clase C de Child-Pugh).

### Precauciones:

Antecedentes de enfermedad cardiovascular (p.ej., historial de insuficiencia cardiaca, hipertensión no controlada, o episodios cardiacos tales como cardiopatía isquémica). Antecedentes de enfermedad cardiovascular (p.ej., historial de insuficiencia cardiaca, hipertensión no controlada, o episodios cardiacos tales como cardiopatía isquémica). Se debe monitorizar a los pacientes cada 2 semanas durante los primeros tres meses de tratamiento y posteriormente una vez al mes. Considerar suspender este tratamiento si hay un descenso clínicamente significativo en la función cardiaca.

Hepatotoxicidad e insuficiencia hepática. Se debe medir las concentraciones de transaminasas séricas antes de iniciar el tratamiento, cada dos semanas durante los tres primeros meses de tratamiento y posteriormente una vez al mes. Si los pacientes desarrollan hepatotoxicidad grave (ALT o AST 20 veces por encima del límite superior de la normalidad) en cualquier momento durante el tratamiento, se debe suspender el mismo y no se debe reanudar en estos pacientes. Evaluar con precaución el uso de abiraterona en pacientes con insuficiencia hepática moderada, el beneficio debe superar claramente el posible riesgo.

Retirada de corticoesteroides y respuesta a situaciones de estrés. Se recomienda precaución y monitorizar la insuficiencia adrenocortical si los pacientes dejan de tomar prednisona o prednisolona. Después de retirar los corticosteroides, se debe controlar en los pacientes la aparición de síntomas por exceso de mineralocorticoides. Pacientes que se vean sometidos a más estrés de lo habitual, puede estar indicado un aumento de la dosis de corticosteroides antes, durante y después de la situación estresante.

Densidad ósea. En cáncer de próstata metastásico avanzado la densidad ósea puede estar reducida. El uso con glucocorticoides puede aumentar este efecto.

Uso previo de ketoconazol. Se pueden esperar menores tasas de respuesta.

Hiperglucemia. Los glucocorticoides pueden aumentar la hiperglucemia, medir con frecuencia la glucemia en pacientes diabéticos.

Uso con quimioterapia. Carece de estudios de eficacia y seguridad del uso concomitante de abiraterona con quimioterapia citotóxica.

Intolerancia a los excipientes. Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Anemia, disfunción sexual en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración.

Efectos sobre el músculo esquelético. Se han observado casos de miopatía y rabdomiólisis con insuficiencia renal. Se recuperaron tras la retirada del tratamiento con abiraterona. Se recomienda precaución en los pacientes tratados simultáneamente con medicamentos asociados con casos de miopatía/rabdomiólisis.

### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Ver Precauciones.

### **Efectos indeseables:**

La mayoría de los casos corresponden al incremento de la acción mineralcorticoide ocasionada por el propio tratamiento, la administración conjunta de un corticoide permite que sean mínimos.

Las reacciones adversas más frecuentes observadas son edema periférico, hipopotasemia, hipertensión e infección urinaria. Otras reacciones adversas importantes incluyen, trastornos cardiacos, hepatotoxicidad, fracturas y alveolitis alérgica.

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) y no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Infecciones e infestaciones: muy frecuentes: infección urinaria, frecuentes: sepsis.

Trastornos endocrinos poco frecuentes: insuficiencia adrenal.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición muy frecuentes: hipopotasemia, frecuentes: hipertrigliceridemia.

Trastornos cardiacos frecuentes: insuficiencia cardíaca, angina de pecho, arritmia, fibrilación auricular, taquicardia no conocida: infarto de miocardio.

Trastornos vasculares muy frecuentes: hipertensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos, raras: alveolitis alérgica.

Trastornos gastrointestinales muy frecuentes: diarrea, frecuentes: dispepsia.

Trastornos hepatobiliares frecuentes: elevación de la alanina, aminotransferasa, elevación de la aspartato, aminotransferasa.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo frecuentes: exantema.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo, poco frecuente: miopatía, rabdomiólisis.

Trastornos renales y urinarios frecuentes: hematuria

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración muy frecuentes: edema periférico.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos, frecuentes: fracturas.

### **Posología y método de administración:**

Abiratral se administra vía oral, 1000 mg (cuatro comprimidos de 250 mg) en una sola dosis diaria en ayunas.

Abiratral se debe tomar en combinación con prednisona o prednisolona a dosis bajas (dosis recomendada 5 mg dos veces al día).

Abiratral se debe tomar al menos dos horas después de las comidas y no se debe ingerir ningún alimento por lo menos hasta una hora después de su administración.

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

Se debe medir las concentraciones séricas de transaminasas antes de iniciar el tratamiento, cada dos semanas durante los tres primeros meses de tratamiento y posteriormente una vez al mes. Una vez al mes se debe monitorizar la presión arterial, el potasio sérico y la retención de líquidos.

Si se olvida una dosis diaria de Abiratral, prednisona o prednisolona, se debe reanudar el tratamiento al día siguiente con las dosis diarias habituales.

Con hipopotasemia preexistente o en aquellos que la desarrollen durante el tratamiento mantener el nivel de potasio del paciente  $\geq 4,0$  mM.

Desarrolla hepatotoxicidad durante el tratamiento:

Valores de alanina transaminasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) > 5 veces línea superior de normalidad (LSN) o bilirrubina total > 3 veces LSN: suspender el tratamiento. Una vez que los valores se normalicen, reanudar tratamiento con dosis reducida a 750 mg/día.

Si reaparece hepatotoxicidad con la dosis reducida se debe interrumpir el tratamiento. Una vez que los valores se normalicen, reanudar tratamiento con dosis reducida de 500 mg día.

Si reaparece hepatotoxicidad discontinuar tratamiento.

Insuficiencia hepática preexistente:

Insuficiencia leve, clase A de Child-Pugh: No es necesario ajustar la dosis.

Insuficiencia moderada, clase B de Child-Pugh: iniciar con dosis de 250 mg día. Si las enzimas ALT o AST aumentan 5 veces LSN o valores de bilirrubina total aumenta 3 veces LSN, suspender tratamiento y no reiniciarlo. Se debe monitorizar ALT, AST y bilirrubina previa al inicio del tratamiento, cada semana por un mes, cada dos semanas por dos meses y una vez por mes.

Insuficiencia severa, clase C de Child-Pugh: no se debe utilizar.

Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis. Se recomienda precaución en estos pacientes.

Población pediátrica: No existe una indicación específica para este medicamento en la población pediátrica, puesto que el cáncer de próstata no está presente en niños ni adolescentes.

Forma de administración:

Abiratról se debe tomar por lo menos dos horas después de las comidas y no ingerir ningún alimento hasta por lo menos una hora después. Los comprimidos se deben tragar enteros con agua.

#### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Alimentos. Los alimentos aumentan significativamente la absorción del acetato de abiraterona. Este medicamento no se debe tomar con alimentos.

Inductores potentes del CYP3A4 (p.ej., fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital, Hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]) ya que reducen las concentraciones plasmáticas de abiraterona.

Medicamentos activados o metabolizados por el CYP2D6, en especial medicamentos con un índice terapéutico estrecho. Se debe considerar la reducción de la dosis de medicamentos con un índice terapéutico estrecho que sean metabolizados por el CYP2D6 (ej. metoprolol, propranolol, desipramina, venlafaxina, haloperidol, risperidona, propafenona, flecainida, codeína, oxicodona y tramadol).

Medicamentos que se eliminan principalmente por el CYP2C8. Cuando se utilicen concomitantemente, se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos de toxicidad relacionados con un sustrato del CYP2C8 con un índice terapéutico estrecho.

#### **Uso en Embarazo y lactancia:**

Anticoncepción en hombres y mujeres. Se desconoce si la abiraterona o sus metabolitos están presentes en el semen. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, debe utilizar un preservativo. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer en edad fértil, debe utilizar preservativo conjuntamente con otro método anticonceptivo eficaz.

Embarazo: Abiratról no se debe utilizar en mujeres y está contraindicado en mujeres embarazadas o que puedan estarlo.

Lactancia: Abiratról no está indicado en mujeres.

Fertilidad: la abiraterona afectó a la fertilidad de ratas macho y hembra, pero estos efectos fueron totalmente reversibles.

## Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

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

## Sobredosis:

La experiencia de sobredosis con abiraterona en humanos es limitada.

No existe antídoto específico. En caso de sobredosis, se debe interrumpir la administración y adoptar medidas de apoyo general, incluyendo la monitorización de arritmias, hipopotasemia y signos y síntomas debidos a la retención de líquidos. Se debe evaluar también la función hepática.

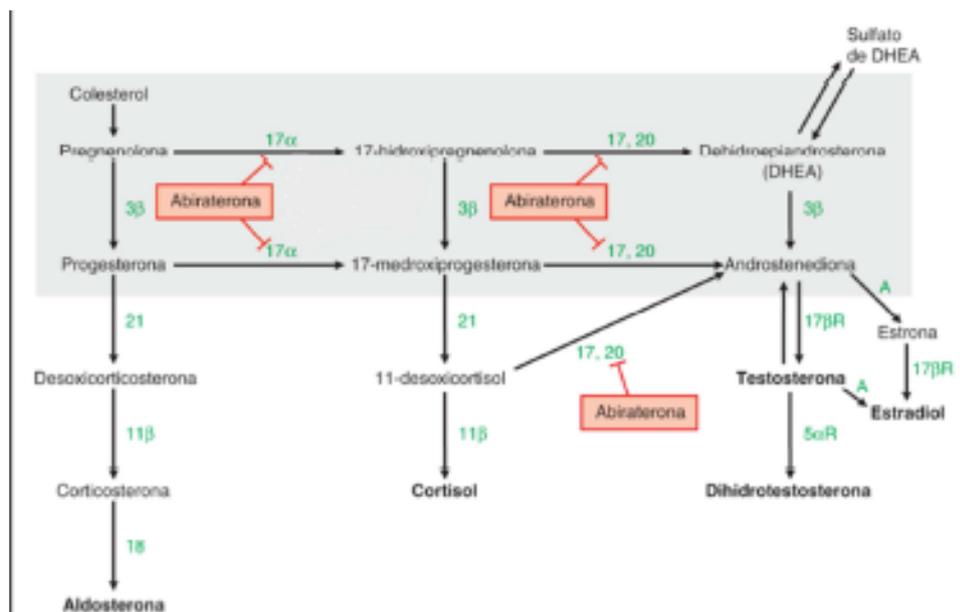
## Propiedades farmacodinámicas:

L02BX03 Otros antagonistas de hormonas y agentes relacionados.

El acetato de abiraterona se convierte in vivo a abiraterona, un inhibidor de la biosíntesis de los andrógenos. En concreto, abiraterona es un inhibidor selectivo de la enzima  $17\alpha$ -hidroxilasa/C17, 20-liasa (CYP17). La expresión de esta enzima es necesaria para la biosíntesis de andrógenos en los tejidos testiculares, suprarrenales y tejidos prostáticos tumorales. El CYP17 cataliza la conversión de pregnenolona y progesterona a los precursores de la testosterona, DHEA y androstenediona, respectivamente, por  $17\alpha$ -hidroxilación y rotura del enlace C17, 20. La inhibición del CYP17 produce también un aumento de la producción de mineralocorticoides por las glándulas suprarrenales.

El carcinoma de próstata sensible a los andrógenos responde al tratamiento que reduce los niveles de andrógenos. Los tratamientos de privación de andrógenos, como el tratamiento con análogos de la LHRH o la orquiectomía, disminuyen la producción de andrógenos en los testículos, pero no afectan a la producción de andrógenos en las glándulas suprarrenales o en el tumor. El tratamiento con abiraterona reduce la testosterona sérica hasta niveles indetectables cuando se administra conjuntamente con análogos de la LHRH (u orquiectomía).

Vías en la síntesis de esteroides. Sitio de acción de la abiraterona.



Fuente: Brunton LL; Chabner B.; Knollmann B. Ed. Goodman & Gilman Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Mc Graw Hill. 12ª ed. Colombia. 2011.

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

El acetato de abiraterona se convierte rápidamente in vivo a abiraterona, un inhibidor de la biosíntesis de andrógenos.

### **Absorción**

En aproximadamente 2 horas alcanza la concentración plasmática máxima, tras la administración oral en ayunas.

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<sub>max</sub>) la exposición sistémica media de abiraterona, dependiendo del contenido graso de la comida.

Por lo tanto, Abiratral no se debe tomar con alimentos. Se debe tomar al menos dos horas después de las comidas y no se debe ingerir ningún alimento por lo menos hasta una hora después de su administración.

Los comprimidos se deben tragar enteros con agua.

### **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 5,630 L, la abiraterona se distribuye ampliamente a los tejidos periféricos.

### **Biotransformación**

Tras la administración oral, el acetato de abiraterona se hidroliza a abiraterona, que experimenta un metabolismo que incluye sulfatación, hidroxilación y oxidación principalmente en el hígado. La mayor parte de la radiactividad circulante (aproximadamente el 92 %) se encuentra en forma de metabolitos de abiraterona. De los 15 metabolitos detectables, 2 metabolitos principales, el sulfato de abiraterona y el N-óxido de sulfato de abiraterona, representan cada uno de ellos aproximadamente el 43 % de la radiactividad total.

### **Eliminación**

La semivida media de la abiraterona en el plasma es de aproximadamente 12+/- 5 horas. El 5% de la dosis se excreta por riñón. El 88% se excreta en las heces, de éste el 55% como acetato de abiraterona sin cambios y el 22% como abiraterona sin cambios.

### **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 control sanos. La exposición sistémica a la abiraterona después de una dosis oral única de 1.000 mg aumentó en aproximadamente un 11 % y un 260 % en pacientes con insuficiencia hepática preexistente leve y moderada, respectivamente. La semivida media de la abiraterona se prolonga a aproximadamente

18 horas en pacientes con insuficiencia hepática leve y a aproximadamente 19 horas en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

En otro ensayo, se evaluó la farmacocinética de abiraterona en pacientes (n=8) con insuficiencia hepática preexistente grave (Clase C de Child-Pugh) y en 8 sujetos control sanos con función hepática normal. La exposición sistémica (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. La insuficiencia hepática moderada (Clase B de Child-Pugh), ha mostrado que aumenta la

exposición sistémica a abiraterona aproximadamente cuatro veces después de una dosis única oral de 1.000 mg de acetato de abiraterona. No hay datos clínicos de seguridad ni eficacia de dosis múltiples de acetato de abiraterona administrados a pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh Clase B o C). No se pueden predecir ajustes de dosis. Se debe evaluar con precaución el uso de abiraterona en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en los cuales el beneficio debe superar claramente el posible riesgo. No se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave.

En los pacientes que desarrollan hepatotoxicidad durante el tratamiento, es posible que haya que interrumpir el mismo y ajustar la dosis.

Pacientes con insuficiencia renal

La exposición sistémica a la abiraterona después de una dosis oral única de 1.000 mg no aumentó en sujetos con enfermedad renal crónica en diálisis. La administración en pacientes con insuficiencia renal, incluso grave, no precisa una reducción de la dosis. Sin embargo, no hay experiencia clínica en pacientes con cáncer de próstata e insuficiencia renal grave. Se recomienda precaución en estos pacientes.

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

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 12 de abril de 2018.