

ABIRATERONA ACETATO

250 mg VARIFARMA

Comprimidos - VÍA ORAL

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ARGENTINA

FÓRMULA CUALI - CUANTITATIVA

Cada comprimido 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

Inhibidor de la biosíntesis de andrógenos.

INDICACIONES

ABIRATERONA ACETATO 250 mg VARIFARMA en combinación con prednisona está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, que son asintomáticos o levemente sintomáticos después del fracaso de la terapia de privación androgénica.

ABIRATERONA ACETATO 250 mg VARIFARMA en combinación con prednisona está indicado también para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CRPC, por sus siglas en inglés) que han recibido previamente quimioterapia con docetaxel.

FARMACOLOGÍA

Mecanismo de acción

El acetato de abiraterona (Abiraterona Acetato) se convierte *in vivo* en abiraterona, un inhibidor de la biosíntesis de andrógenos, que inhibe la 17α-hidroxilasa/c1720-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 pregnolona y progesterona a sus derivados 17α-hidroxi por la actividad de la 17 α-hidroxilasa y 2) la posterior formación de dehidroepiandrosterona (DHEA) y androstenediona, respectivamen- por actividad de la C17, 20 liasa. La DHEA y androstenediona son andrógenos y precursores de la testosterona. La inhibición de la CYP17 por la abiraterona también puede resultar en una mayor producción de mineralocorticoides por las glándulas suprarrenales (véase 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 GnRH 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 ± SD) de la C_{max} fueron de 226 ± 178 ng/ml y del AUC fueron 1173 ± 690 ng/ml con 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_{0-∞} 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 y la composición de las comidas, la administración de Abiraterona Acetato con las comidas 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 acida alfa 1. El volumen de distribución aparente en el estado de equilibrio (media ± SD) es de 19,669 ± 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 ¹⁴C-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 esterasas) 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-óxido (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-óxido 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 ± SD) es de 12 ± 5 horas. Luego de la administración oral de ¹⁴C-acetato de abiraterona, aproximamente 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 administra-da, respectivamente).

Pacientes con insuficiencia hepática

La farmacocinética de abiraterona fue examinado 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 con 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 veces el 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. Abiraterona Acetato 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 farmacodinámica de abiraterona se estudió 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 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).

No se observó un aumento en la exposición sistémica de la teofilina en un estudio clínico que determinó los efectos de 1000 mg de acetato de abiraterona diarios (más 5 mg de prednisona dos veces al día) sobre una dosis única de 100 mg de teofilina, el sustrato de CYP1A2.

Abiraterona es un sustrato del CYP3A4, *in vitro*. No se han evaluado *in vivo* los efectos de los potentes inhibidores o inductores del CYP3A4 sobre la farmacocinética de la abiraterona. Deben evitarse o utilizarse con precaución los potentes inhibidores e inductores del CYP3A4 (véase Interacciones Medicamentosas).

Prolongación del Intervalo QT

En un estudio abierto, multicéntrico, de grupo único, 33 pacientes con CRPC metastásico recibieron Abiraterona Acetato 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

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico del acetato de abiraterona.

El acetato de abiraterona y la abiraterona no indujeron mutaciones en el ensayo de mutagénesis microbiana (Ames) y no fue clastogénico en el ensayo citogénico *in vitro* con linfocitos humanos primarios ni en el ensayo *in vivo* de micronúcleos en ratas.

No se llevaron a cabo estudios toxicológicos sobre el desarrollo o la reproducción con acetato de abiraterona. En estudios realizados en ratas (de 13 y 26 semanas de duración) y monos (39 semanas), se observaron atrofia, aspermia/hipospemia e hiperplasia en el sistema reproductivo con ≥ 50 mg/kg/día en ratas y ≥ 250 mg/kg/día en monos y fueron congruentes con la actividad antiandrogénica farmacológica de la abiraterona (Véase Toxicología Preclínica). Estos efectos se observaron en ratas y monos en aproximadamente 1,14 y 0,6 la exposición clínica humana basada en el AUC, respectivamente.

Toxicología y/o farmacología en animales

En los estudios de 13 y 26 semanas realizados en ratas y en los estudios de 39 semanas realizados en monos, se presentó una reducción en los niveles circulantes de testosterona con acetato de abiraterona en aproximadamente la mitad de la exposición clínica humana basada en el AUC. Como resultado, se observaron disminuciones en el peso de los órganos y toxicidades en el aparato reproductor masculino y femenino, las glándulas suprarrenales, hígado, glándula pituitaria (ratas solamente) y las glándulas mamarias masculinas. Los cambios en los órganos reproductores son compatibles con la actividad farmacológica antiandrogénica del acetato de abiraterona. Se observó un aumento en la incidencia de cataratas en ratas, dependiendo de la dosis, 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 otras toxicidades después de un período de recuperación de 4 semanas.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

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. Abiraterona Acetato 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 (Véase Farmacología Clínica). Los comprimidos deben tragarse enteros con agua.

Lineamiento para la modificación de la dosis

Insuficiencia hepática

En los casos de pacientes con insuficiencia hepática inicial moderada (Clase B de Child-Pugh), reducir la dosis recomendada de Abiraterona Acetato 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 Acetato y no tratar nuevamente a los pacientes con Abiraterona Acetato (Véase Uso en Poblaciones Específicas y Farmacología Clínica). Evitar Abiraterona Acetato 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 el caso de pacientes que desarrollan hepatotoxicidad durante el tratamiento con Abiraterona Acetato (ALT y/o AST mayores a 5 veces el LSN o bilirrubina total mayor a 3 veces el LSN), interrumpir el tratamiento con Abiraterona Acetato (Véase Advertencias y Precauciones). El tratamiento se puede reiniciar a una dosis reducida de 750 mg una vez al día luego de que los valores de las pruebas de la función hepática hayan regresado a los iniciales del paciente o la AST y ALT menor o igual a 2,5 veces el LSN y la bilirrubina total menor o igual a 1,5 veces el LSN. En el caso de pacientes que reanuden el tratamiento, monitorear las transaminasas séricas y la bilirrubina con una frecuencia mínima de una vez cada dos semanas durante tres meses y una vez por mes en lo sucesivo.

Si se vuelve a manifestar hepatotoxicidad con la dosis de 750 mg una vez al día, se puede reiniciar el tratamiento con una dosis reducida de 500 mg una vez al día luego de que los valores de las pruebas de la función hepática hayan regresado a los iniciales del paciente o a la AST y ALT menor o igual a 2,5 veces el LSN y la bilirrubina total menor o igual a 1,5 veces el LSN.

Si se vuelve a manifestar hepatotoxicidad con la dosis reducida de 500 mg una vez al día, suspender el tratamiento con Abiraterona Acetato. Se desconoce la seguridad del reinicio de tratamiento en pacientes que desarrollan valores de AST o ALT mayores o iguales a 20 veces el LSN y/o de bilirrubina mayores o iguales a 10 veces el LSN.

CONTRAINDICACIONES

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

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus excipientes.

Embarazo

Abiraterona Acetato puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Abiraterona Acetato 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.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Hipertensión, hipocalcemia, retención de líquidos por exceso de mineralocorticoides

Utilizar Abiraterona Acetato con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular. Abiraterona Acetato 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 hipocalémica 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 Acetato en pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda < 50% o insuficiencia cardíaca de Clase III ó 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 Acetato.

Insuficiencia corticoadrenal

Se ha informado insuficiencia corticoadrenal en los estudios clínicos realizados en pacientes que recibieron Abiraterona Acetato 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 corticoadrenal, 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 corticoadrenal pueden estar enmascarados por reacciones adversas asociadas con exceso de mineralocorticoides que se observaron en pacientes tratados con Abiraterona Acetato. Si estuviera clínicamente indicado, realizar las pruebas adecuadas para confirmar el diagnóstico de insuficiencia corticoadrenal. Se puede indicar una dosis mayor de corticosterooides antes, durante y después de situaciones estresantes (véase Advertencias y Precauciones).

Hepatotoxicidad e insuficiencia hepática

Han ocurrido aumentos marcados en las enzimas hepáticas que llevaron a la interrupción del fármaco o modificación de la dosis (Véase Reacciones Adversas). Medir los niveles de las transaminasas séricas (ALT y AST) y de la bilirrubina antes de comenzar el tratamiento con Abiraterona Acetato, cada dos semanas durante los primeros tres meses del tratamiento y una vez por mes en lo sucesivo. En el caso de los pacientes con insuficiencia hepática moderada inicial que reciben una dosis reducida de Abiraterona Acetato, medir los niveles de ALT, AST y bilirrubina antes de comenzar el tratamiento, una vez por semana durante el primer mes, cada dos semanas durante los siguientes dos meses de tratamiento y una vez por mes en lo sucesivo. Medir inmediatamente los niveles séricos totales de bilirrubina, AST y ALT si se desarrollan síntomas o signos clínicos que sugieran hepatotoxicidad. Las elevaciones de AST, ALT o bilirrubina con respecto a los valores iniciales del paciente debe monitorearse con mayor frecuencia. Si los valores de AST o ALT se elevan en algún momento por encima de 5 veces el LSN, si o los valores de bilirrubina se elevan por encima de tres veces el LSN, interrumpir el tratamiento con Abiraterona Acetato y monitorear de cerca la función hepática. Solamente se puede reiniciar el tratamiento con Abiraterona Acetato en un nivel de dosis reducido luego de que los valores de las pruebas de la función hepática hayan regresado a los iniciales del paciente o a la AST y ALT menor o igual a 2,5 veces el LSN y la bilirrubina total menor o igual a 1,5 veces el LSN (Véase Posología y Administración). Se desconoce la seguridad del reinicio de tratamiento con Abiraterona Acetato en pacientes que desarrollan valores de AST o ALT mayores o iguales a 20 veces el LSN y/o de bilirrubina mayores o iguales a 10 veces el LSN.

Efectos en los alimentos

Abiraterona Acetato 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, C_{max} y el AUC_{0-∞} (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 Acetato sobre las enzimas metabolizadoras de fármacos

Abiraterona Acetato es un inhibidor de la enzima hepática metabolizadora de fármacos CYP2D6. En un estudio de interacción fármaco-fármaco de CYP2D6, 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 Acetato 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, rifabutina, rifapentina, fenobarbital) sobre la farmacocinética de abiraterona. Evitar o usar con precaución fuertes inhibidores o inductores del CYP3A4 durante el tratamiento con Abiraterona Acetato (Véase Farmacología Clínica).

Uso de poblaciones específicas

Embarazo

(Véase Contraindicaciones)

Abiraterona Acetato está contraindicado en mujeres que están o pueden quedar embarazadas mientras reciben el medicamento. Si se utiliza este medicamento durante el embarazo, o si el 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 Acetato.

Madres lactantes

Abiraterona Acetato 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 Acetato 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 Acetato no está indicado en niños.

Uso geriátrico

De la cantidad total de pacientes en un estudio de fase 3 con Abiraterona Acetato, 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 Acetato 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 Acetato 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 Acetato 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 hemodilísis (N=8) luego de una dosis oral única de 1000 mg de Abiraterona Acetato. No se necesita un ajuste de dosis para los pacientes con insuficiencia renal (véase Posología y Administración y Farmacología Clínica).

REACCIONES ADVERSAS

Los efectos adversos más comunes son edema periférico, hipocalcemia, hipertensión e infección tracto urinaria. Otras reacciones adversas importantes incluyen, trastornos cardíacos, hepatotoxicidad, y fracturas.

Abiraterona Acetato puede causar hipertensión, hipocalcemia, retención de líquidos como una consecuencia farmacodinámica del mecanismo de acción. En estudios clínicos, los efectos adversos mineralocorticoides fueron visto más comúnmente en los pacientes tratados con Abiraterona Acetato que en pacientes tratados con

placebo: hipocalcemia 21% versus 11%, hipertensión 16% versus 11% y retención de líquidos (edema periférico) 26% versus 20%, respectivamente. En pacientes tratados con Abiraterona Acetato, CTCAE (versión 3.0) Grado 3 y 4 hipocalcemia y CTCAE (versión 3.0) Grados 3 y 4 hipertensión se observaron en 4% y el 2% de pacientes, respectivamente. Generalmente las reacciones mineralocorticoides fueron médicamente capaces de manejarse con éxito. El uso concomitante de corticoides reduce la incidencia y la severidad de estas reacciones adversas (ver Reacciones Adversas).

Resumen tabulado de reacciones adversas

En estudios de pacientes con cáncer de próstata metastásico avanzado quienes usando una luteinizante liberadora de hormona hormona análoga (LHRH), o donde previamente tratados con orquiectomía, Abiraterona Acetato fue administrada a una dosis de 1,000 mg diarios en combinación con una dosis baja de prednisona o prednisona (10 mg diarios). Las reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos son listadas a continuación por categoría frecuente. Son definidas como las siguientes: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1,000 a < 1/100); raras (≥ 1/10,000 a < 1/1,000) y muy raras (< 1/10,000). Dentro de cada agrupación de frecuencia, los efectos indeseables se presentan en orden decrecientes de gravedad.

Tabla 1: Reacciones adversas identificadas en estudios clínicos.		
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes: infección tracto urinario	
Trastornos endocrinos	Poco frecuentes: insuficiencia	
Trastornos del metabolismo y nutrición	Frecuentes: hipertigliceridemia	
Trastornos cardíacos	Frecuentes: insuficiencia cardíaca*, angina de pecho, arritmia, fibrilación arterial, taquicardia.	
Trastornos vasculares	Muy frecuentes: hipertensión	
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes: diarrea Frecuentes: dispepsia	
Trastornos hepatobiliare	Frecuentes: elevación de la Alanina aminotransferasa, elevación de la aspartato aminotransferada	
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes: hematuria	
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Muy frecuentes: edema periférico	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuentes: fracturas**	

* La insuficiencia cardíaca incluye insuficiencia congestiva, disfunción ventricular izquierda y disminución de la fracción de eyección.

** Fracturas incluyen todas las fracturas con la excepción de fractura patológica.

El siguiente CTCAE (versión 3.0) Grado 3 reacciones adversas ocurridas en pacientes tratados con Abiraterona Acetato: Hipocalcemia 3% infección tracto urinaria, alanina aminotransferasa aumentada, hipertensión, aspartato aminotransferasa aumentada, fracturas 2%, edema periférico, insuficiencia cardíaca y fibrilación arterial cada 1%. CTCAE (versión 3.0) Grado 3 hipertigliceridemia y angina de pecho ocurridas en el 1% de pacientes. CTCAE (versión 3.0) Grado 4 edema periférico, hipocalcemia, infección tracto urinario, insuficiencia cardíaca y fracturas ocurridas en el 1% de los pacientes.

SOBREDOSIFICACIÓN

No ha habido informes de sobredosis de Abiraterona Acetato durante los estudios clínicos.

No existe un antídoto específico. En el caso de una sobredosis, detener la administración de Abiraterona Acetato y tomar las medidas generales de respaldo, incluyendo el monitoreo por arritmias e insuficiencia cardíaca y la evaluación de la función hepática.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de: Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez - Tel: (011) 4962-6666/2247

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

En caso de sobredosis acudir al centro Paraguayo de Toxicología Av. Gral. Santos y F. R. Moreno Tel.: 021204800, Asunción - Paraguay.

PRESENTACIÓN

Los comprimidos Abiraterona Acetato de 250 mg se encuentran disponibles en frascos conteniendo 120 comprimidos.



VARIFARMA</