

## 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 monohidratado 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, Esterato 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 deprivación 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 17 $\alpha$ -hidroxilasa/c17,20-lisasa (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 17 $\alpha$ -hidroxi por la actividad de la 17 $\alpha$ -hidroxilasa y 2) la posterior formación de dehidroepiandrosterona (DHEA) y androstenediona, respectivamente, por actividad de la C17,20 lisasa. 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 orquestomía, 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> y el AUC<sub>0-∞</sub> 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 ácida 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 <sup>14</sup>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 identificados las esterasas) y no está 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 ± SD) es de 12 ± 5 horas. Luego de la administración oral de <sup>14</sup>C-acetato de abiraterona, aproximadamente 88% de la dosis radiactiva 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).

#### 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 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 farmacocinética 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 dialisis, 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 dialisis en comparación con los individuos con función renal normal (*Véase Uso en Poblaciones Específicas*).

#### Interacciones medicamentosas

Los estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos demostraron 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<sub>max</sub> y el AUC

del dextrometorfano (sustrato de CYP2D6) aumentaron 2,8 y 2,9 veces, respectivamente, cuando se administró 1000 mg de dextrometorfano con 1000 mg de acetato de abiraterona diarios. 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 inducidores del CYP3A4 sobre la farmacocinética de la abiraterona. Deben evitarse o utilizarse con precaución los potentes inhibidores e inducidores 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 deteriorio 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 microbiano (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, asperma/hipospesia e hiperplasia en el sistema reproductor 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 el 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, 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 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. En el caso de pacientes que reanudan el tratamiento con Abiraterona Acetato (*Véase Uso en Poblaciones Específicas*).

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 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.

#### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

##### Hipertensión, hipocalemia, retención de líquidos por exceso de mineralocorticoides

Utilizar Abiraterona Acetato con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular. Abiraterona Acetato puede causar hipertensión, hipocalemia 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 corticosteroides 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 establece la seguridad de Abiraterona Acetato en pacientes con fracción de eyeción 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, hipocalemia y retención de líquidos por lo menos una vez al mes. Controlar la hipertensión y la correcta hipocalemia antes y durante el tratamiento con Abiraterona Acetato.

320 mm x 220 mm

carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital) sobre la farmacocinética de abiraterona. Evitar o usar con precaución fuertes inhibidores o inducidores 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 advert