

En un estudio de interacción CYP2C8 fármaco-fármaco en sujetos sanos, el AUC de pioglitazona aumentó un 46% cuando pioglitazona se administró conjuntamente con la dosis única de 1.000 mg de acetato de Abiraterona. Aunque estos resultados indican que no se espera un aumento clínicamente significativo en la exposición cuando se combina Abiraterona con 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

Resumen tabulado de reacciones adversas

[illegible]

TABLA 1. RESUMEN DE LOS SÍNTOMAS IDENTIFICADOS EN LOS CASOS SÉPTICOS Y PSEUDOMONAS INFECCIÓN	
Infecciones e infestaciones	Frecuentes: infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario, nasofaringitis.
Trastornos endocrinos	Poco frecuentes: insuficiencia adrenal
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes: hipertiglicidemia, hipopotasemia, hiperglucemia, infopnea, hipofosfatemia, hipernatremia.
Trastornos cardíacos	Frecuentes: arritmia ⁽¹⁾ , dolor de pecho ⁽²⁾ , insuficiencia cardíaca ⁽³⁾ .
Trastornos vasculares	Muy frecuentes: sofocos, hipertensión.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes: Tos. Frecuentes: Disnea. No conocida: neumonitis no infecciosa. ^a
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes: diarrea. Frecuentes: constipación, dispepsia.
Trastornos hepatobiliares	Muy Frecuentes: elevación de la aspartato aminotransferasa, elevación de la alanina aminotransferasa. Frecuentes: elevación de bilirrubina total. No conocida: hepatitis fulminante, insuficiencia hepática aguda ^b .
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: rash.
Trastornos del tejido musculoesquelético y del tejido conectivo	Muy frecuentes: Malestar articular ⁽⁴⁾ , malestar muscular ⁽⁵⁾ . Frecuentes: Dolor inguinal No conocida: miopatia, rhabdomiólisis ^c .
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes: frecuencia urinaria, hematuria, nocturia.

Av. Gral. Santos y F.R. Moreno. Tel: 204800. Venta Autorizada por
DINAVISA Registro Sanitario N°: 25038-01-EF

normal en el contenido y la composición de las comidas, la administración de Abilator una vez con las

comidas puede dar lugar a exposiciones muy variables. Por lo tanto, Abiraterona 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 y unión a proteínas La unión a proteínas plasmáticas de Abiraterona en el plasma humano es > 99%. El volumen aparente de distribución en el estado estacionario es de aproximadamente 19,668 ± 13,358 L. Estudios in vitro muestran que a concentraciones clínicamente relevantes, acetato de Abiraterona y Abiraterona no son sustratos para la Glicoproteína P (P-gp) y que acetato de Abiraterona es inhibidor de P-gp. Biotransformación Tras la administración oral de acetato de ¹⁴C-Abiraterona en cápsulas, el acetato de Abiraterona se hidroliza a Abiraterona (metabolito activo). La conversión ocurriría vía actividad esterasa (estas esterasas no han sido identificadas) y no es mediada por CYP. Los dos metabolitos principales, el sulfato de Abiraterona y el N-óxido de sulfato de Abiraterona, ambos inactivos, representan cada uno de ellos aproximadamente el 43 % de la radiactividad total. Eliminación La semivida media de la Abiraterona en el plasma en pacientes con CPRC metastásico es de aproximadamente 12 ± 5 horas. Tras la administración oral de 1000 mg de acetato de ¹⁴C-Abiraterona, aproximadamente el 88 % de la dosis radiactiva se recupera en las heces y el 5 % aproximadamente en la orina. Los principales compuestos presentes en las heces son acetato de Abiraterona inalterado y Abiraterona (aproximadamente el 55 % y el 22 % de la dosis administrada, respectivamente). 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 1000 mg aumentó en aproximadamente 1,1 veces y 3,6 veces 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 pacidos 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 a la Abiraterona aumentó en aproximadamente 7 veces y la fracción libre del medicamento aumentó 2 veces en los pacientes con insuficiencia hepática grave en comparación con los sujetos con función hepática normal. Pacientes con insuficiencia renal Se comparó la farmacocinética del acetato de Abiraterona en pacientes con enfermedad renal crónica terminal en tratamiento estable con hemodiálisis con sujetos control que tenían una función renal normal. 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. Interacciones medicamentosas Estudios in vitro con microsomas hepáticos humanos han mostrado que Abiraterona tiene el potencial de inhibir CYP1A2, CYP2D6, CYP2C8 y en menor medida CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4/5. En un ensayo de interacción fármaco-fármaco CYP2D6, la C_{max} y el ABC de dextrometorfano (sustrato de CYP2D6) aumentaron 2,8 y 2,9 veces, respectivamente, cuando dextrometorfano 30 mg se administró con acetato de Abiraterona 1.000 mg al día y prednisona 5 mg dos veces al día. El ABC24 del dextrorfano, el metabolito activo de dextrometorfano, aumentó aproximadamente 1.3 veces. En un estudio clínico para determinar el efecto de acetato de Abiraterona 1.000 mg diarios (más prednisona 5 mg dos veces al día) sobre una única dosis de 100 mg de teofilina (sustrato de CYP1A2), no se observó un aumento en la exposición sistémica de teofilina. In vitro, Abiraterona es sustrato de CYP3A4. En un estudio clínico de interacción farmacocinética en sujetos sanos pretratados con un inductor fuerte de CYP3A4 (rifampicina, 600 mg diarios durante 6 días) seguido de una única dosis de acetato de Abiraterona 1.000 mg, la exposición media plasmática de Abiraterona ABC disminuyó en 55%. En un ensayo clínico separado de interacción farmacocinética en sujetos sanos, la co-administración de ketoconazol, un inhibidor fuerte de CYP3A4, no tuvo un efecto clínico significativo en la farmacocinética de Abiraterona. En un ensayo de interacción fármaco-fármaco de CYP2C8 en sujetos sanos, el ABC de	pioglitazona se incrementó 46% cuando pioglitazona se co-administró con una única dosis de acetato de Abiraterona 1.000 mg. In vitro, Abiraterona y sus principales metabolitos inhibieron al transportador hepático OATP1B1. No existen datos clínicos que confirmen esta interacción basada en el transportador. Prolongación del intervalo QT En un ensayo clínico en pacientes con CPRCm, 33 pacientes recibieron dosis orales de 1.000 mg diarios de acetato de Abiraterona (AA), al menos una hora antes o dos horas después de una comida en combinación con prednisona (5 mg dos veces al día). Ensayos hasta el Ciclo 2, Día 2, no mostraron cambios importantes en el intervalo QTc (> 20ms) con respecto a valores basales. Sin embargo, pequeños aumentos en el intervalo QTc (< 10ms) debidos a AA no se pueden excluir debido a limitaciones en el diseño. Datos preclínicos sobre seguridad No se han realizado estudios de toxicidad para el desarrollo o la reproducción con acetato de Abiraterona; sin embargo, 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 los andrógenos son compatibles con la farmacología de Abiraterona. Todos los cambios hormonales relacionados con el tratamiento fueron reversibles o remitieron tras un periodo de recuperación de 4 semanas. 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 y genotoxicidad. 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 carcinógeno en ratas hembras. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN Posología La dosis recomendada es de 1000 mg (cuatro comprimidos de 250 mg) en una sola dosis diaria que no se debe tomar con alimentos. La toma de los comprimidos con alimentos aumenta la exposición sistémica a Abiraterona. No se debe consumir alimentos durante al menos dos horas antes y una hora después de la toma del medicamento. ABIRATERONA LAFEDAR se debe tomar en combinación con prednisona o prednisolona a dosis bajas. La dosis recomendada de prednisona o prednisolona es de 5 mg dos veces al día. Si olvidase de tomar la dosis diaria de ABIRATERONA LAFEDAR, prednisona o prednisolona, deberá reanudar el tratamiento al día siguiente con las dosis diarias habituales. Hepatotoxicidad En pacientes que desarrollan hepatotoxicidad durante el tratamiento (elevación de la alanina aminotransferasa [ALT] más de 5 veces por encima del límite superior de la normalidad [LSN], o bilirrubina total más de 3 veces LSN), se debe suspender el tratamiento inmediatamente. Una vez que las pruebas de la función hepática vuelvan a los valores basales del paciente, o a valores de AST y/o ALT ≤ 2,5 x LSN y bilirrubina total ≤ 1,5 x LSN, el tratamiento podrá reanudarse con una dosis reducida de 750 mg 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, se debe interrumpir el tratamiento, y puede ser retomado, luego de volver a los valores basales del paciente o a valores de AST y/o ALT ≤ 2,5 x LSN y bilirrubina total ≤ 1,5 x LSN, con una dosis reducida de 500 mg al día.	Si la hepatotoxicidad recurre con esta dosis reducida, discontinuar el tratamiento. Si los pacientes desarrollan hepatotoxicidad grave (ALT o AST 20 veces por encima del límite superior de la normalidad y/o bilirrubina total 10 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. Discontinuar permanentemente el tratamiento con acetato de Abiraterona en pacientes que desarrollen elevaciones concurrentes de ALT > 3 x LSN y bilirrubina total > 2 x LSN en ausencia de obstrucción biliar u otra causa responsable de la elevación concurrente. Insuficiencia hepática No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve preexistente, Clase A de Child-Pugh. En pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B), reducir la dosis recomendada de Abiraterona a 250 mg diarios. Una única dosis diaria de 250 mg en pacientes con insuficiencia hepática moderada resultaría en valores de ABC similares a aquellos observados en pacientes con función hepática normal que reciben una dosis diaria de 1.000 mg. Sin embargo, se debe tener precaución ya que no existen datos clínicos sobre pacientes con insuficiencia hepática moderada a dosis de 250 mg diarios. Se deben monitorrear los valores de ALT, AST y bilirrubina total previo al tratamiento, cada semana durante el primer mes, cada dos semanas durante los dos meses siguientes y una vez al mes durante el resto del tratamiento. Si se observan valores de ALT y/o AST superiores a 5 veces el límite superior normal o valores de bilirrubina total superiores a 3 veces el límite superior normal en estos pacientes, se debe discontinuar el tratamiento con acetato de Abiraterona y no retomarlo. No se debe utilizar acetato de Abiraterona en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh Clase C). Insuficiencia renal No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, no existe experiencia clínica en pacientes con cáncer de próstata e insuficiencia renal grave, por lo que se recomienda precaución en estos pacientes. Inductores fuertes de CYP3A4 Evitar la administración concomitante de inductores fuertes de CYP3A4 (ej: fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital) con acetato de Abiraterona. No existen datos clínicos con ajustes de dosis para esta administración conjunta, pero debido al potencial de interacción, se aconseja aumentar la frecuencia de la dosis de acetato de Abiraterona a dos veces diarias durante la co-administración (ej: de 1.000 mg una vez al día a 1.000 mg dos veces al día). Reducir la frecuencia de la dosis al valor inicial si se discontinúa la administración del inductor fuerte CYP3A4. Forma de administración Vía Oral. ABIRATERONA LAFEDAR 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. 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). ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES Hipertensión, hipopotasemia y retención de líquidos por exceso de mineralocorticoides El ensayo Fase III realizado con Abiraterona excluyó a pacientes con insuficiencia cardíaca de clase III o IV de la New York Heart Association (NYHA) o insuficiencia cardíaca de Clase II a IV o fracción de eyección cardíaca < 50%. Por lo tanto no se ha establecido la seguridad de acetato de Abiraterona en estos pacientes. ABIRATERONA LAFEDAR se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular. Abiraterona puede causar hipertensión, hipopotasemia y retención de líquidos, como consecuencia del aumento de las concentraciones de mineralocorticoides resultantes de la inhibición del CYP17. La administración simultánea de un corticosteroide suprime el efecto de la hormona adrenocorticotropina (ACTH), reduciendo con ello la incidencia y la intensidad de estas reacciones adversas. Este medicamento se debe administrar con precaución a pacientes con enfermedades subyacentes que puedan verse agravadas por elevaciones de la presión arterial, hipopotasemia (p.ej., pacientes que estén tomando glucocóridos cardíacos), o retención de líquidos	(p.ej., pacientes con insuficiencia cardíaca), angina de pecho grave o inestable, infarto de miocardio reciente o arritmia ventricular. Controlar la hipertensión y la hipopotasemia antes y durante el tratamiento con acetato de Abiraterona. Monitorizar la hipertensión, hipopotasemia y retención de líquidos al menos una vez al mes. Insuficiencia Adrenocortical Se reportó insuficiencia adrenocortical en pacientes que recibían acetato de Abiraterona concomitantemente con prednisona, seguido de la interrupción del esteroide diario y/o infección concurrente o estrés. Se debe monitorizar síntomas y signos de insuficiencia adrenocortical, particularmente en pacientes con disminución o retiro de la dosis de prednisona o que experimentan situaciones inusuales de estrés. Estos signos o síntomas pueden verse enmascarados por efectos adversos asociados con exceso de mineralocorticoides en pacientes tratados con acetato de Abiraterona. Un aumento en la dosis de corticosteroide puede indicarse antes, durante o después de una situación de estrés. Hepatotoxicidad En experiencia post-comercialización se han informado casos de hepatotoxicidad severa asociada a acetato de Abiraterona, incluyendo hepatitis fulminante, falla hepática aguda y muerte. 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. En pacientes con insuficiencia hepática moderada en sus valores basales que reciben una dosis reducida de acetato de Abiraterona de 250 mg diarios se deben controlar los valores de AST/ALT y bilirrubina total una vez a la semana el primer mes, cada dos semanas los siguientes dos meses y una vez al menos durante el resto del tratamiento. Si aparecen síntomas o signos clínicos indicativos de hepatotoxicidad, se debe medir inmediatamente las transaminasas séricas y la bilirrubina total. Si los pacientes desarrollan hepatotoxicidad grave (ALT o AST ≥ 20 x LSN y/o bilirrubina total ≥ 10 x LSN) en cualquier momento durante el tratamiento, se debe suspender el mismo y no se debe reanudar en estos pacientes. Los pacientes con hepatitis virica activa o sintomática fueron excluidos de los ensayos clínicos; en consecuencia, no existen datos que respalden el uso de Abiraterona en esta población. 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 ABIRATERONA LAFEDAR en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en los cuales el beneficio debe superar claramente el posible riesgo. Discontinuar permanentemente el tratamiento en pacientes que desarrollan conjuntamente valores de ALT > 3 x LSN y bilirrubina total > 2 x LSN en ausencia de obstrucción biliar u otras causas responsables de la elevación concurrente. ABIRATERONA LAFEDAR no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave. Densidad ósea En los hombres con cáncer de próstata metastásico avanzado (cáncer de próstata resistente a castración) la densidad ósea puede estar reducida. El uso de ABIRATERONA LAFEDAR en combinación con un glucocorticoide puede aumentar este efecto. Posibles riesgos En hombres con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración puede aparecer anemia y disfunción sexual incluyendo a aquellos en tratamiento con Abiraterona. Efectos sobre el músculo esquelético Se han notificado casos de miopatía en pacientes tratados con Abiraterona. Algunos pacientes tuvieron rabdomiolisis con insuficiencia renal. La mayoría de los casos se desarrollaron en el primer mes de tratamiento y se recuperaron tras la retirada del tratamiento con Abiraterona. Se recomienda precaución en los pacientes tratados simultáneamente con medicamentos asociados con casos de miopatía/rabdomiolisis. USO EN POBLACIONES ESPECIALES Fertilidad, embarazo y lactancia Mujeres en edad fértil No hay datos relativos al uso de Abiraterona en mujeres embarazadas, por lo que no se debe utilizar este medicamento en mujeres en edad fértil. Anticoncepción en hombres y mujeres
--	---	---	--