



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

ABIRATERONA

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Terapia endocrina. Otros antagonistas hormonales y agentes relacionados.

Código ATC: L02BX03.

3.1. Farmacodinamia

Mecanismo de acción

Abiraterona acetato se convierte *in vivo* a abiraterona, un inhibidor selectivo de la enzima citocromo P-450 17 α -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, dehidroepiandrosterona (DHEA) y androstenediona, respectivamente, por 17 α -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 hormona liberadora de hormona luteinizante (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).

La abiraterona reduce la concentración sérica de testosterona y otros andrógenos hasta niveles inferiores a los logrados con sólo análogos de la LHRH o con orquiectomía. Esto es consecuencia de la inhibición selectiva de la enzima CYP17 necesaria para la biosíntesis de andrógenos. El antígeno prostático específico (PSA) actúa como un biomarcador en pacientes con cáncer de próstata.

3.2. Farmacocinética

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





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Absorción

Tras la administración oral de abiraterona acetato en ayunas, se tarda aproximadamente 2 horas en alcanzar la concentración plasmática máxima de abiraterona. La administración de abiraterona acetato con alimentos, en comparación con la administración en ayunas, aumenta hasta en 10 veces (AUC) y hasta en 17 veces (C_{máx}) la exposición sistémica media de abiraterona, dependiendo del contenido graso de la comida. Si se considera la variación normal en el contenido y la composición de las comidas, la administración de abiraterona con las comidas puede dar lugar a exposiciones muy variables.

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, lo que indica que abiraterona se distribuye ampliamente a los tejidos periféricos.

Biotransformación

Tras la administración oral de acetato de ¹⁴C-Abiraterona en cápsulas, abiraterona acetato 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 abiraterona en el plasma es de aproximadamente 15 horas, según los datos obtenidos en sujetos sanos. Tras la administración oral de 1.000 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 abiraterona acetato inalterado y abiraterona (aproximadamente el 55% y el 22% de la dosis administrada, respectivamente).

Insuficiencia renal

Se comparó la farmacocinética de abiraterona acetato en pacientes con enfermedad renal crónica terminal en tratamiento estable con hemodiálisis con la de un grupo control, pareados, que tenían sujetos 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. 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.

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de abiraterona acetato 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%





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

y un 260% en pacientes con insuficiencia hepática preexistente leve y moderada, respectivamente. La semivida media de 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. El 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. Se debe evaluar con precaución el uso de abiraterona acetato en pacientes con insuficiencia hepática moderada en los cuales el beneficio debe superar claramente el posible riesgo. Abiraterona acetato no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave. En los pacientes que desarrollan hepatotoxicidad durante el tratamiento, es posible que deba interrumpirse el mismo y ajustar la dosis.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

En todos los estudios de toxicidad en animales, las concentraciones de testosterona circulante se redujeron de forma significativa. 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 total 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 período de recuperación de 4 semanas.

En estudios de fertilidad en ratas macho y hembra, abiraterona acetato redujo la fertilidad, lo que fue totalmente reversible en 4 a 16 semanas tras la suspensión de abiraterona acetato.

En un estudio de toxicidad para el desarrollo en la rata, abiraterona acetato afectó al embarazo, incluyendo una disminución del peso fetal y de la supervivencia. Se observaron efectos en los genitales externos, si bien abiraterona acetato 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, genotoxicidad y potencial carcinogénico. Abiraterona acetato no fue carcinógeno en un estudio de 6 meses en ratón transgénico (Tg. rasH2). En un estudio de carcinogénesis de 24 meses en rata, abiraterona acetato aumentó la incidencia de





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

neoplasias de célula intersticial de testículos. Este hallazgo se considera relacionado con la acción farmacológica de abiraterona y específico de rata. Abiraterona acetato no fue carcinogénico en ratas hembras.

El principio activo, abiraterona, muestra un riesgo medioambiental para el medio acuático, especialmente para los peces.

4. INDICACIONES

Tratamiento del Cáncer Prostático Resistente a Castración (CPRC) cuya enfermedad haya progresado durante o después de un régimen de quimioterapia basada en docetaxel.

Tratamiento del Cáncer Prostático Resistente a la Castración (CPRC) en hombres adultos que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de privación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aun clínicamente indicada.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

1000 mg/día, una sola toma, no debe tomarse con alimentos.

Se debe administrar concomitantemente con prednisona o prednisolona a dosis bajas. La dosis recomendada de prednisona o prednisolona es de 10 mg al día.

5.2. Dosis máxima

La dosis señalada. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se requieren ajustes de dosificación.

Insuficiencia hepática

En enfermedad leve a moderada (clasificación de Child-Pugh) no se requieren ajustes de dosis. En insuficiencia grave su uso está contraindicado.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No se ha descrito una pauta de dosificación.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

No está indicado para este grupo etario.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

5.4. Modo de empleo o forma de administración

La administración de este fármaco con alimentos aumenta la exposición sistémica de abiraterona.

Debe tomarse al menos dos horas después de haber comido y no deben ingerirse alimentos durante al menos una hora después de tomar el producto. Los comprimidos deben tragarse enteros con agua.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Infecciones e infestaciones

Muy frecuentes: Infección urinaria.

Frecuentes: Sepsis.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Reacción anafiláctica.

Trastornos endocrinos

Poco frecuentes: Insuficiencia adrenal.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: Hipopotasemia.

Frecuentes: Hipertrigliceridemia.

Trastornos cardiacos

Frecuentes: Insuficiencia cardíaca (incluye insuficiencia cardíaca congestiva, disfunción ventricular izquierda y disminución de la fracción de eyección), angina de pecho, arritmia, fibrilación auricular, taquicardia.

Poco frecuentes: Otras arritmias.

Frecuencia no conocida: Infarto de miocardio, prolongación del intervalo QT.

Trastornos vasculares

Muy frecuentes: Hipertensión.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raras: Alveolitis alérgica.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Diarrea.

Frecuentes: Dispepsia.

Trastornos hepatobiliares

Muy frecuentes: Elevación de la alanina aminotransferasa, elevación de la aspartato aminotransferasa.

Raras: Hepatitis fulminante, insuficiencia hepática aguda.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Exantema.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: 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 (Incluyen osteoporosis y todas las fracturas excepto la fractura patológica).

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: <http://www.inhrr.gob.ve/ram1.php>".

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Posibilidad de que otros medicamentos afecten a la exposición de abiraterona

En un estudio clínico de interacción farmacocinética en sujetos sanos pretratados con rifampicina, un inductor potente del CYP3A4, 600 mg una vez al día durante 6 días





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

seguido de una única dosis de abiraterona acetato de 1.000 mg, el AUC_{∞} plasmática media de abiraterona se redujo un 55%.

Se recomienda evitar los inductores potentes del CYP3A4 [p.ej., fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital, hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)] durante el tratamiento a menos que no exista alternativa terapéutica.

La administración de abiraterona junto con alimentos aumenta de forma significativa la absorción de abiraterona acetato y exposición sistémica. No se ha probado la eficacia ni la seguridad de abiraterona acetato cuando se administra con alimentos.

Posibilidad de que la abiraterona afecte a la exposición de otros medicamentos

In vitro, se observó que la abiraterona inhibe las enzimas hepáticas de metabolización de fármacos CYP1A2 y CYP2D6. En un estudio para la determinación de los efectos de abiraterona acetato (más prednisona) en una única dosis del sustrato de CYP1A2 teofilina, no se observó ningún aumento de la exposición sistémica de teofilina.

En el mismo estudio para determinar los efectos de abiraterona acetato (más prednisona) en una única dosis del sustrato de CYP2D6 dextrometorfano, la exposición sistémica (AUC) de dextrometorfano aumentó en aproximadamente 2,9 veces. El AUC_{24} del dextrotrfano, el metabolito activo del dextrometorfano, aumentó aproximadamente un 33%.

Se recomienda precaución al administrar abiraterona acetato con fármacos activados o metabolizados mediante CYP2D6, particularmente con fármacos que tengan un índice terapéutico estrecho. Se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis de los fármacos metabolizados mediante CYP2D6 con un índice terapéutico estrecho. Algunos ejemplos de medicamentos metabolizados por el CYP2D6 son metoprolol, propranolol, desipramina, venlafaxina, haloperidol, risperidona, propafenona, flecainida, codeína, oxicodona y tramadol.

Se debe monitorizar a los pacientes, para detectar signos de toxicidad relacionados con un sustrato de CYP2C8 con un índice terapéutico estrecho (p. ej., pioglitazona y repaglinida), cuando se utilicen concomitantemente.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Abiraterona acetato puede provocar hipertensión, hipocalcemia y retención de líquidos a consecuencia de la elevación de los niveles de mineralocorticoides resultante de la inhibición de CYP17. La coadministración de un corticosteroide inhibe el impulso de la hormona adrenocorticotropa (ACTH), lo que tiene como consecuencia una reducción en la incidencia y la gravedad de estas reacciones adversas. Se debe tener precaución al tratar a pacientes cuyas afecciones subyacentes puedan empeorar con aumentos





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

de la presión arterial, hipocalcemia o retención de líquidos; p. ej., los que sufran insuficiencia cardíaca, hayan padecido un infarto de miocardio reciente o tengan arritmia ventricular.

Se recomienda precaución y un control de la insuficiencia corticosuprarrenal en caso de que deba retirarse a los pacientes la prednisona o la prednisolona. Si se prosigue el tratamiento con abiraterona acetato una vez retirados los corticosteroides, se debe controlar que los pacientes no desarrollen síntomas de exceso de mineralocorticoides (hipertensión, hipocalcemia y retención de líquidos a causa de un exceso de mineralocorticoides).

Antes del tratamiento con abiraterona acetato, debe controlarse la hipertensión y corregirse la hipocalcemia.

Debe realizarse un seguimiento mensual de la presión arterial, el potasio en suero y la retención de líquidos.

En pacientes que estén tomando prednisona o prednisolona y estén sometidos a un estrés extraordinario, puede ser conveniente aumentar la dosis de un corticosteroide antes, durante y después de la situación estresante.

Abiraterona acetato debe emplearse con precaución en pacientes con antecedentes de trastorno cardiovascular. No se ha comprobado la seguridad de abiraterona acetato en pacientes con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo inferior a un 50% o una insuficiencia cardíaca de clase III o IV en la escala de la NYHA.

Debido a que el tratamiento de privación de andrógenos puede prolongar el intervalo QT, se recomienda precaución cuando se administre abiraterona con medicamentos que prolongan el intervalo QT o medicamentos capaces de inducir *torsades de pointes* tales como antiarrítmicos de clase IA (p.ej. quinidina, disopiramida) o de clase III (p.ej. amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacino, antipsicóticos, etc.)

Deben cuantificarse los niveles séricos de transaminasas y bilirrubina antes de comenzar el tratamiento con abiraterona acetato, cada dos semanas durante los tres primeros meses de tratamiento y cada mes a partir de entonces. Si aparecen indicios o síntomas clínicos que sugieran hepatotoxicidad, deben cuantificarse de inmediato las transaminasas séricas, en particular la alanina aminotransferasa (ALT) sérica. Si en cualquier momento la ALT se eleva cinco veces por encima del límite superior de normalidad o si la bilirrubina se eleva tres veces por encima del límite superior de normalidad, debe interrumpirse de inmediato el tratamiento con abiraterona acetato y debe controlarse la función hepática.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Sólo se puede reanudar el tratamiento con abiraterona acetato una vez que las pruebas de función hepática vuelvan a sus valores basales, y siempre a una dosis reducida. Si los pacientes desarrollan hepatotoxicidad grave (ALT 20 veces por encima del límite superior del rango normal) en algún momento durante la terapia, debe interrumpirse el tratamiento con abiraterona acetato, y dichos pacientes no deben volver a ser tratados con abiraterona acetato.

Se han notificado casos de hipoglucemia cuando se administró abiraterona más prednisona/prednisolona en pacientes con diabetes preexistente tratados con pioglitazona o repaglinida; por lo tanto, se debe monitorizar la glucemia en pacientes diabéticos.

Se ha descrito una mayor incidencia y la gravedad de los efectos adversos en pacientes ≥ 75 años de edad, por lo que se recomienda tomar precauciones al usar este producto en este grupo.

La administración de espironolactona puede elevar los niveles del antígeno prostático específico (PSA) por lo que su uso con abiraterona no está recomendado.

8.2. Embarazo

Abiraterona no se debe utilizar en mujeres y está contraindicado en mujeres embarazadas o que puedan estarlo.

Se desconoce si la abiraterona o sus metabolitos están presentes en el semen. El paciente debe utilizar un preservativo si practica la actividad sexual con una mujer embarazada.

Si el paciente practica la actividad sexual con una mujer en edad de procrear, debe utilizar un preservativo junto con otro método anticonceptivo efectivo. Para evitar la exposición involuntaria, las mujeres que estén o puedan estar embarazadas no deben manipular abiraterona acetato sin protección (p. ej., guantes).

8.3. Lactancia

No está indicado en mujeres.

8.4. Fertilidad

Abiraterona afectó a la fertilidad de ratas macho y hembra, pero estos efectos fueron totalmente reversibles (ver sección 3.3).

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
Insuficiencia hepática grave (Clase C de Child-Pugh).

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

La experiencia de sobredosis con abiraterona en humanos es limitada.

10.2. Tratamiento

No existe ningún 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.

El tratamiento es sintomático y de soporte. Dada su elevada unión a proteínas plasmáticas, el fármaco no es dializable.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que solo debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

Las mujeres que estén o pudieran estar embarazadas no deberán manipular el producto sin guantes.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Agosto de 2022

