Prospecto Resumido.

TEBIRAN®
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg
120 Comprimidos - Uso oral
Industria Argentina - Venta bajo receta archivada

FÓRMULA: Acetato de Abiraterona 250 mg/ comprimido
Cada comprimido, contiene: (3β)-17-(piridin-3-il) androsta-5,16-dien-3-ol, Lactosa monohidrato, Croscaramelosa sódica, Povidona, Lauril sulfato de sodio, Celulosa microcristalina, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio c.s. **ACCION TERAPÉUTICA:** Tratamiento endocrino, antagonistas de hormonas y agentes relacionados. **Código ATC:** L02 BX03
INDICACIONES: TEBIRAN está indicado con prednisona o prednisolona para: 1.- El tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en hombres adultos que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de deprivación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aún clínicamente indicada. 2.- El tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en hombres adultos cuya enfermedad ha progresado durante o tras un régimen de quimioterapia basado en docetaxel. **CONTRAINDICACIONES:** 1.-Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. 2.- Mujeres embarazadas o que puedan estarlo. 3.- Insuficiencia hepática grave [Clase C de Child-Pugh]. **POSOLOGÍA Y DOSIFICACIÓN:** La dosis recomendada es de 1.000 mg (cuatro comprimidos de 250 mg) en una sola dosis diaria que no se debe tomar con alimentos (ver la información que aparece en el apartado Forma de administración). La toma de los comprimidos con alimentos aumenta la exposición sistémica a abiraterona. TEBIRAN se debe tomar en combinación con prednisona o prednisolona a dosis bajas. La dosis recomendada de prednisona o prednisolona es de 10 mg al día.
Se deben mantener la castración médica con un análogo de la LHRH durante el tratamiento en los pacientes no sometidos a castración quirúrgica. Se debe medir las concentraciones séricas de transaminasas antes de iniciar el tratamiento, cada dos semanas durante los tres primeros meses de tratamiento y posteriormente una vez al mes. Una vez al mes se debe monitorizar la presión arterial, el potasio sérico y la retención de líquidos. Sin embargo, se debe monitorizar a los pacientes con un riesgo significativo de insuficiencia cardiaca congestiva cada 2 semanas durante los primeros tres meses de tratamiento y posteriormente una vez al mes. En los pacientes con hipopotasemia preexistente o en aquellos que desarrollan hipopotasemia durante el tratamiento con TEBIRAN, se debe considerar mantener el nivel de potasio del paciente ≥ 4,0 mM. En cuanto a los pacientes que presenten toxicidades de Grado ≥ 3, incluyendo hipertensión, hipopotasemia, edema y otras toxicidades no relacionadas con los mineralocorticoides, se debe suspender el tratamiento y establecer un control médico apropiado. El tratamiento con TEBIRAN no se debe reanudar hasta que los síntomas de la toxicidad se hayan resuelto a Grado 1 o a la situación basal. Si se olvida una dosis diaria de TEBIRAN, prednisona o prednisolona, se debe 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] o elevación de la aspartato aminotransferasa [AST] más de 5 veces por encima del límite superior de la normalidad [LSN]), se debe suspender el tratamiento inmediatamente. Una vez que las pruebas de la función hepática vuelvan a los valores basales del paciente, el tratamiento podrá reanudarse con una dosis reducida de 500 mg (dos comprimidos) 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 de 500 mg al día, se debe interrumpir el tratamiento. Si los pacientes desarrollan hepatotoxicidad grave (ALT o AST 20 veces por encima del límite superior de la normalidad) en cualquier momento durante el tratamiento, se debe suspender el mismo y no se debe reanudar en estos pacientes. *Insuficiencia hepática:* No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve preexistente, Clase A de Child-Pugh. La insuficiencia hepática moderada (Clase B de Child-Pugh) ha mostrado que aumenta la exposición sistémica a abiraterona aproximadamente cuatro veces después de una dosis única oral de 1.000 mg de acetato de abiraterona. No hay datos clínicos de seguridad ni eficacia de dosis múltiples de acetato de abiraterona administrados a pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh Clase B o C). No se pueden predecir ajustes de dosis. Se debe evaluar con precaución el uso de TEBIRAN en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en los cuales el beneficio debe superar claramente el posible riesgo. TEBIRAN no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave. *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. *Población pediátrica:* No existe una indicación específica para este medicamento en la población pediátrica, puesto que el cáncer de próstata no está presente en niños ni adolescentes. **FORMA DE ADMINISTRACIÓN:** Se debe tomar por lo menos dos horas después de las comidas y no ingerir ningún alimento hasta por lo menos una hora después. Los comprimidos se deben tragar enteros con agua.
INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN: La administración con alimentos aumenta significativamente la absorción del acetato de abiraterona. No se ha establecido la eficacia y la seguridad de acetato de abiraterona cuando se administra con alimentos. Acetato de abiraterona no se debe tomar con alimentos. En un estudio realizado para evaluar los efectos del acetato de abiraterona (administrado conjuntamente con prednisona) en una sola dosis de dextrometorfano, un sustrato del CYP2D6, la exposición sistémica (AUC) de dextrometorfano aumentó en aproximadamente 2,9 veces. El AUC24 del dextrorfano, el metabolito activo de dextrometorfano, aumentó aproximadamente un 33 %. Se recomienda precaución cuando se administre acetato de abiraterona conjuntamente con medicamentos activados o metabolizados por el CYP2D6, en especial medicamentos con un índice terapéutico estrecho. Se debe considerar la reducción de la dosis de medicamentos con un índice terapéutico estrecho que sean metabolizados por el CYP2D6. Algunos ejemplos de medicamentos metabolizados por el CYP2D6 son metoprolol, propranolol, desipramina, venlafaxina, haloperidol, risperidona, propafenona, flecainida, codeína, oxicodona y tramadol (estos tres últimos medicamentos requieren el CYP2D6 para formar sus metabolitos analgésicos activos). Según los datos obtenidos *in vitro*, acetato de abiraterona es un inhibidor de la enzima metabolizadora hepática CYP2C8. Entre los ejemplos de medicamentos metabolizados por el CYP2C8 se incluyen paclitaxel y replaglinida. No hay datos clínicos sobre el uso de acetato de abiraterona con fármacos que son sustratos del CYP2C8. Según los datos obtenidos *in vitro*, acetato de abiraterona es un sustrato del CYP3A4. Los efectos de inhibidores potentes del CYP3A4 (p.ej., ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, nefazodona, saquinavir, telitromicina, ritonavir, indinavir, nelfinavir, voriconazol) o inductores potentes del CYP3A4 (p.ej., fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital) en la farmacocinética de abiraterona no se han evaluado in vivo. Se recomienda evitar o usar con precaución inhibidores e inductores potentes del CYP3A4 durante el tratamiento. **FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA:** *Mujeres en edad fértil:* No hay datos relativos al uso de acetato de abiraterona en mujeres embarazadas, por lo que no se debe utilizar este medicamento en mujeres en edad fértil. *Anticoncepción en hombres y mujeres:* Se desconoce si la abiraterona o sus metabolitos están presentes en el semen. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, debe utilizar un preservativo. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer en edad fértil, debe utilizar preservativo conjuntamente con otro método anticonceptivo eficaz. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. *Embarazo:* TEBIRAN no se debe utilizar en mujeres. Acetato de abiraterona está contraindicado en mujeres embarazadas o que puedan estarlo. *Lactancia:* TEBIRAN no está indicado en mujeres. *Fertilidad:* La abiraterona afectó a la fertilidad de ratas macho y hembra, pero estos efectos fueron totalmente reversibles. *Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:* La influencia de TEBIRAN sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **REACCIONES ADVERSAS:** *Resumen del perfil de seguridad:* Las reacciones adversas más frecuentes observadas son edema periférico, hipopotasemia, hipertensión e infección urinaria. Otras reacciones adversas importantes incluyen, trastornos cardiacos, hepatotoxicidad y fracturas. TEBIRAN puede causar hipertensión, hipopotasemia y retención de líquidos como consecuencia farmacodinámica de su mecanismo de acción. En los ensayos clínicos, las reacciones adversas esperadas a los mineralocorticoides se observaron con más frecuencia en los pacientes tratados con TEBIRAN que en los que recibieron placebo: hipopotasemia 21 % frente al 11 %; hipertensión 16 % frente al 11 % y retención de líquidos (edema periférico) 26 % frente al 20 %, respectivamente. En los pacientes tratados con TEBIRAN, se observó hipopotasemia Grado 3 y 4 de CTCAE (versión 3.0) e hipertensión arterial Grado 3 y 4 de CTCAE (versión 3.0) en el 4 % y el 2 % de los pacientes, respectivamente. Las reacciones a los mineralocorticoides generalmente se controlaron bien con tratamiento médico. El uso simultáneo de un corticosteroide reduce la incidencia y la intensidad de estas reacciones adversas. **SOBREDOSIS:** No se ha notificado ningún caso de sobredosis en los ensayos clínicos. 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. **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:** *Propiedades farmacodinámicas:* Grupo farmacoterapéutico: Tratamiento endocrino, antagonistas de hormonas y agentes relacionados, código ATC: L02BX03. **CONSERVACIÓN:** Conservar este medicamento en su estuche original a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C, al abrigo de la luz y la humedad. **PRESENTACION:** Frascos blancos redondos de HDPE con un cierre de seguridad a prueba de niños de polipropileno que contienen 120 comprimidos. Cada envase contiene un frasco.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Referencias:

1. http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/professional-resources/chemotherapy-protocols/genitourinary#Prostate 2. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2011;364 (21):1995–2005. 3. Logothetis C, de Bono JS, Molina A et al. Effect of abiraterone acetate on pain control and skeletal- related events in patients with metastatic castration–resistant prostate cancer post docetaxel: Results from the COU-AA-301 phase III study. J Clin Oncol 29:2011 (suppl; abstr 4520). 4. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. N Engl J Med 2013;368:138–48. 5. Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration–resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo- controlled phase 3 study. Lancet Oncol 2012; 13:983. 6. athkopf DE, Smith MR, de Bono JS, et al. Updated interim efficacy analysis and long--term safety of abiraterone acetate in metastatic castration–resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA-302). Eur Urol 2014; 66:815.

Laboratorios Aspen S.A. - Remedios 3439/43 C. P.: C1407HJC - C.A.B.A.
Teléfono: (54 11) 4637-6367 // Fax: (54 11) 4611-3637
farmacovigilancia@aspen-lab.com - www.aspen-lab.com

TEBIRAN®

Acetato de Abiraterona

División Oncología

Laboratorios Aspen®
Nuestro Valor es la Salud

TEBIRAN®
Acetato de Abiraterona

INDICACIONES

- Pacientes con performance status 0-2 (ECOG) y las siguientes condiciones:
  - Cáncer de próstata metastásico, resistente a la castración, que hayan recibido previamente quimioterapia con Docetaxel
  - Cáncer de próstata metastásico, resistente a la castración, SINTOMÁTICOS, no candidatos a Docetaxel (por ejemplo, edad superior a los 80 años, condiciones co-mórbidas)
- Pacientes ASINTOMÁTICOS, performance status 0-1 (ECOG) y cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, SIN ENFERMEDAD VISCERAL METASTÁSICA, que NO han recibido QUIMIOTERAPIA previamente.
- Expectativa de vida mayor a tres meses.
- Bilirrubina menor a ULN, AST/ALT menor que 2,5 x ULN, fosfatasa alcalina menor a 6 x ULN.
- Creatinina menor a 1,5 x ULN.
- Potasio en suero mayor a 3,5 mmol/L

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Bilirrubina mayor a 1,5 x ULN, AST o ALT mayor a 2,5 x ULN
- Hipertensión descontrolada (presión sistólica mayor a 160 mmHg o diastólica mayor a 95 mmHG).
- Hepatitis viral activa o sintomática o enfermedad hepática crónica.
- Historia de disfunción suprarrenal.
- Cardiopatíaclínicamente significante (LVEF menor a 50% en la línea basal)

TRATAMIENTO

Se debería mantener una terapia androgénica ablativa (por ejemplo, LHRH agonista, LHRH antagonista).
La enfermedad resistente a la castración, no implica que la enfermedad sea TOTALMENTE independiente de los andrógenos y resistente a terapias posteriores dirigidas a la estimulación androgénica. Por lo tanto, para pacientes cuyo bloqueo androgénico inicial fue una orquiectomía medica (agonistas o antagonistas con gonadotropin releasing hormone [GNRH]), dicho tratamiento se debería continuar, aun cuando se comience una nueva terapia sistémica.

DROGA	DOSIS	PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN
Abiraterona	1000 mg	Vía oral, diariamente con el estómago vacío (una hora antes o dos después de una comida)
Prednisona	10 mg diarios (o 5 mg dos veces al día)	Vía oral, diariamente

LHRH = (luteinizing hormone-releasing hormone)

AJUSTE DE DOSIS

1- Disfunción hepática

BILIRRUBINA		AST y/o ALT	DOSIS
Menor o igual a ULN -1,5xULN	y	Menor o igual a ULN hasta -2,5xULN	100 %
1,5-3xULN	y	2,5-5xULN	100 % Controlar exámenes hepáticos como mínimo una vez por semana hasta el grado 1 (Bilirrubina menor a 1,5 x ULN, AST/ALT menor a 2,5 x ULN)
Mayor a 3xULN	o	Mayor a 5xULN	Suspender Abiraterona. Controlar exámenes hepáticos como mínimo una vez por semana hasta el grado 1 (Bilirrubina menor a 1,5 x ULN, AST/ALT menor a 2,5 ULN) Reducir la dosis de Abiraterona a 250 mg y reanudar la toma sólo después de que los exámenes hepáticos sean menores o iguales a los de grado 1.

ULN= Nivel superior al normal

2- Tratamiento de la hipopotasemia
Monitoreo cuidadoso del desarrollo y evolucion de la hipopotasemia.

BILIRRUBINA	GRADO DE HIPOPOTASEMIA	ACCIÓN	MANTENIMIENTO O MEDIDAS ADICIONALES
Una vez por semana (o más) evaluación de electrolitos.		Una vez por semana (o más) evaluación de electrolitos.	Ajuste de dosis para mantener el nivel de potasio mayor a 3,5 mmol/L y menor a 5,0 mmol/L (recomendado mayor a 4,0 mmol/L)
Menor a 3,5 - 3,0	Grado 1	Iniciar un suplemento de potasio oral o intravenoso. Considerar el control de los niveles de magnesio y sustituir en caso de ser necesario	Ajuste de dosis para mantener el nivel de potasio mayor a 3,5 mmol/L y menor a 5,0 mmol/L (recomendado mayor a 4,0 mmol/L)
Menor a 3,5 - 3,0 Sintomático	Grado 2	Suspender Abiraterona hasta que el nivel de potasio sea el correcto. Iniciar un suplemento de potasio oral o intravenoso. Considerar el control de los niveles de magnesio y sustituir en caso de ser necesario.	Ajuste de dosis para mantener el nivel de potasio mayor a 3,5 mmol/L y menor a 5,0 mmol/L (recomendado mayor a 4,0 mmol/L)
Menor a 3,0 - 2,5	Grado 3	Suspender Abiraterona hasta que el nivel de potasio sea el correcto. Iniciar un suplemento de potasio oral o intravenoso y realizar controles cardíacos. Considerar el control de los niveles de magnesio y sustituir en caso de ser necesario.	
Menor a 2,5	Grado 4	Suspender Abiraterona hasta que el nivel de potasio sea el correcto. Iniciar un suplemento de potasio oral o intravenoso y realizar controles cardíacos. Considerar el control de los niveles de magnesio y sustituir en caso de ser necesario.	

MONITOREO

- Basal: CBC y diferencial, plaquetas, bilirrubina, enzimas hepáticas, creatinina, glucosa, electrolitos.
- Antes de cada ciclo (cuatro semanas = un ciclo): hemograma con fórmula leucocitaria, recuento de plaquetas, enzimas hepáticas, bilirrubina, creatinina, inograma, control de TA.
- Para ciclos 1 a 3: controlar la presión sanguínea, potasio en suero, enzimas hepáticas y bilirrubina cada dos semanas.
- PSA cada cuatro semanas.
- Ventriculografía isotópica o ecocardiograma, si estuviese clínicamente justificado o con historia clínica de problemas cardiacos.

PRECAUCIONES

- Retención de líquidos: La retención de líquidos puede ocurrir debido al exceso de mineralocorticoides, causado por el manejo compensatorio de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH). La administración de prednisona ayudará a reducir la incidencia y severidad de la retención de líquidos.
- Hipertensión: los pacientes que la padezcan deberán tener cautela cuando estén tomando Abiraterona. Es necesario un tratamiento riguroso de la presión arterial, ya que la Abiraterona puede causar episodios de alta presión. Deberá ser controlada una vez cada dos semanas por los primeros tres meses de terapia con Abiraterona. Se recomienda la suspensión temporaria de abiraterona para pacientes con hipertensión severa (mayor a 200 mmHg de presión sistólica o mayor a 110 mmHg de diastólica). El tratamiento con Abiraterona puede reanudarse una vez que la hipertersión se encuentre controlada.
- Insuficiencia renal: no es necesario el ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal.
- Disfunción hepática: Abiraterona presenta metabolismo hepático. La disfunción hepática (particularmente elevación de AST y ALT) puede ocurrir durante los primeros tres meses después de haber comenzado el tratamiento, por lo que se requiere un control más frecuente de las funciones hepáticas (cada dos semanas durante los primeros tres meses y luego una vez por mes).

PRESENTACION

1 Frasco blanco con cierre de seguridad.
250 mg conteniendo 120 Comprimidos