



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-98085085-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-98085085-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS ORIENTAL FARMACEUTICA ICISA, solicita la corrección de un error material que se habría deslizado en la Disposición DI-2019-8564-APN-ANMAT#MSYDS, por la cual se autorizan nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la especialidad medicinal denominada BIRAT / ABIRATERONA ACETATO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS – ABIRATERONA ACETATO 250 mg, Certificado N° 57.819.

Que los errores detectados recaen en el prospecto e información para el paciente autorizado.

Que dichos errores se consideran subsanables, en los términos de lo normado por el Artículo 101 del reglamento aprobado por Decreto N° 1759/72 (T.O. 1991).

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRÓNICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Rectifícanse los errores materiales detectados en la Disposición DI-2019-8546-APN-ANMAT#MSYDS y sustitúyanse los documentos aprobados en la Disposición mencionada anteriormente por el prospecto obrante en el documento IF-2020-02810014-APN-DERM#ANMAT, e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-02809916-APN-DERM#ANMAT

ARTÍCULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica el Certificado actualizado N° 57.819, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTÍCULO 3º.- Regístrese; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición conjuntamente con el prospecto e información para el paciente. Cumplido, archívese.

EX-2019-98085085-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.05.20 15:40:42 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRÓNICA - GDE
Date: 2020.05.20 15:41:43 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

BIRAT ABIRATERONA ACETATO 250 mg

Comprimidos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FORMULA 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

ACCION TERAPEUTICA

Inhibidor de la biosíntesis de andrógenos.

INDICACIONES

Birat en combinación con Prednisona o Prednisolona está indicado para:

- el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastático resistente a la castración (CRPC, por sus siglas en ingles) cuya enfermedad ha progresado durante o después de recibir quimioterapia con docetaxel.
- el tratamiento del cáncer de próstata metastático resistente a la castración 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 aún clínicamente indicada.

FARMACOLOGIA

Mecanismo de acción

El acetato de abiraterona se convierte in vivo en abiraterona, un inhibidor de la biosíntesis de andrógenos, que inhibe la 17 α -hidroxilasa/C17,20-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 pregnenolona y progesterona a sus derivados 17 α -hidroxi por la actividad de la 17 α -hidroxilasa y 2) la posterior formación de dehidroepiandrosterona (DHEA) y androstenediona, respectivamente, 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.

FARMACOCINETICA

La farmacocinética de la abiraterona y del acetato de abiraterona se ha estudiado en individuos sanos y en pacientes con cáncer de próstata metastático 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.

IF-2019-110366099-APN-DGA#ANMAT

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 \pm SD) de la C_{max} 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_{max} y el AUC 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 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 Birat. 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 estacionario (media \pm SD) es de $19,669 \pm 13,358$ 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 14 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 identificado las estearasas) 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-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 \pm SD) es de 12 ± 5 horas. Luego de la administración oral de 14 C-acetato de abiraterona, aproximadamente el 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 administrada, 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 ChildPugh, 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 y 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. El acetato de

IF-2019-110366099-APN-DGA#ANMAT

abiraterona 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 estudio 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 Acetato 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 demostraron que la abiraterona es un inhibidor potente de CYP1A2, CYP2D6 y CYP2C8 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)

PROLONGACIÓN DEL INTERVALO QT

En un estudio abierto, multicéntrico, de grupo único, 33 pacientes con CRPC metastásico recibieron Acetato de Abiraterona 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 2 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

Toxicidad de Dosis Repetidas

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 del Acetato de Abiraterona. Se observó un aumento dosis dependiente en la incidencia de cataratas en ratas, 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 toxicidades asociadas al Acetato de Abiraterona fueron reversibles o remitieron tras un período de recuperación de 4 semanas.

Genotoxicidad

Se han realizado varios ensayos para estudiar el comportamiento de la Abiraterona en las mutaciones genéticas y las aberraciones cromosómicas, incluidos el Test de Ames, el Test in vitro de aberración cromosómica y el ensayo in vivo de Micronúcleos en ratas. En todos los ensayos tanto in vitro como in vivo se demostró que la Abiraterona no es mutagénica.

Toxicidad Reproductiva y de Desarrollo

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.

IF-2019-110366099-APN-DGA#ANMAT

En un estudio de toxicidad sobre 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 sobre 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.

Carcinogenicidad

El 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.

Interacción con otros fármacos

Según datos obtenidos in vitro, el 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 la Abiraterona con fármacos que son sustratos del CYP2C8.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada de Acetato de Abiraterona 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. 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 Acetato de Abiraterona. 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 Birat 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 Birat y no tratar nuevamente a los pacientes con Birat (Véase Uso en Poblaciones Específicas Y Farmacología Clínica).

Evitar Abiraterona en pacientes con insuficiencia hepática grave inicial (Clase C de Child-Pugh) ya que el Acetato de Abiraterona no se ha estudiado en esta población y no se puede predecir un ajuste de dosis.

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 500mg 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 500mg al día, se debe interrumpir el tratamiento. Si los pacientes desarrollan hepatotoxicidad grave (ALT o AST 20 veces por encima del LSN) en cualquier momento durante el tratamiento, se debe suspender el mismo y no se debe

IF-2019-110366099-APN-DGA#ANMAT

reanudar en estos pacientes.

CONTRAINDICACIONES

● **Embarazo**

Birat puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Birat 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.

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de sus excipientes
- Insuficiencia hepática grave

● Insuficiencia Hepática Grave.

- La abiraterona con prednisona o prednisolona está contraindicada en combinación con Ra-223.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Hipertensión, hipocalcemia y retención de líquidos debido a exceso de mineralocorticoides

Utilizar Birat con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular. Abiraterona puede causar hipertensión, hipocalcemia y retención de líquidos cardiovascular. Abiraterona 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 adrenocorticotropina (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 hipocalcémica o retención de líquidos; como por ejemplo, aquellos con insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio reciente o arritmia ventricular. No se estableció la seguridad de Acetato de Abiraterona en pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda <50% o insuficiencia cardíaca de Clase III o IV según la New York Heart Association (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 Birat.

Insuficiencia corticosuprarrenal

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

Hepatotoxicidad e insuficiencia hepática:

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. Si aparecen síntomas o signos clínicos indicativos de hepatotoxicidad, se debe medir inmediatamente las transaminasas séricas. Si en cualquier momento la ALT o la AST aumentan más de 5 veces por encima del LSN, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento y monitorizar muy estrechamente la función hepática. Una vez que las pruebas de la función hepática vuelvan al valor basal del paciente, se podrá reanudar el tratamiento a dosis reducidas. Si los pacientes desarrollan

IF-2019-110366099-APN-DGA#ANMAT

hepatotoxicidad grave (ALT o AST 20 veces por encima del LSN) en cualquier momento durante el tratamiento, se debe suspender el mismo y no se debe reanudar en estos pacientes.

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 acetato de abiraterona en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en los cuales el beneficio debe superar claramente el posible riesgo. El acetato de abiraterona no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave. Durante la comercialización se han notificado casos raros de insuficiencia hepática aguda y hepatitis fulminante, algunos con desenlace mortal.

Efectos sobre el músculo esquelético

Se han notificado casos de miopatía en pacientes tratados con acetate de abiraterona. Algunos pacientes tuvieron rhabdomiólisis con insuficiencia renal. La mayoría de los casos se desarrollaron en los primeros seis meses de tratamiento y se recuperaron tras la retirada del tratamiento.

Se recomienda precaución en los pacientes tratados simultáneamente con medicamentos asociados con casos de miopatía/rhabdomiólisis.

Efectos en los alimentos

Birat 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 Birat, C_{max} y el $AUC_{0-\infty}$ (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 sobre las enzimas metabolizadoras de fármacos

Acetato de Abiraterona es un inhibidor de la enzima hepática metabolizadora de fármacos CYP2D6. En un estudio de interacción fármaco-fármaco de CYP2D6, la 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 margen terapéutico estrecho. 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 y ensayos pre-clínicos).

Fármacos que inhiben o inducen las enzimas CYP3A4

Basado en los datos in vitro, Acetato de Abiraterona 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 Acetato de Abiraterona (Véase farmacología Clínica).

USO DE POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

(Véase contraindicaciones) Categoría X.

Acetato de Abiraterona puede causar daño al feto cuando es administrado a mujeres embarazadas, basado en el mecanismo de acción y hallazgos producidos en animales. No existen estudios adecuados y bien controlados del uso de Acetato de Abiraterona en mujeres embarazadas y el Acetato de Abiraterona no está indicado para su uso en mujeres, es importante saber que el uso en mujeres embarazadas de un inhibidor de CYP17 podría afectar el desarrollo del feto. El Acetato de Abiraterona causa toxicidad sobre el desarrollo en ratas preñadas que fueron expuestas a dosis menores a las recomendadas en humanos. Birat puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Birat está contraindicado en mujeres que están o pueden quedar embarazadas. Si se utiliza este

IF-2019-110366099-APN-DGA#ANMAT

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.

Madres lactantes

Acetato de Abiraterona no está indicado para su uso 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 Acetato de Abiraterona 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

Birat no está indicado para su uso en niños.

Uso geriátrico

De la cantidad total de pacientes en un estudio de fase 3 con Acetato de Abiraterona, 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 Acetato 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 Birat a 250 mg una vez al día en los pacientes con insuficiencia hepática inicial moderada (Clase B de Child-Pugh). Suspender el tratamiento con Birat 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 Acetato de Abiraterona en pacientes con insuficiencia hepática inicial grave. Estos pacientes no deben recibir Birat.

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) en hemodiálisis (N=8) luego de una dosis oral única de 1000 mg de Acetato de Abiraterona. 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, Hipocalemia, Hipertensión e infección tracto urinaria.

Otras reacciones adversas importantes incluyen, trastornos cardíacos, hepatotoxicidad, fracturas y alveolitis alérgica.

Acetato de Abiraterona puede causar hipertensión, hipopotasemia, retención de líquidos como una consecuencia farmacodinámica del mecanismo de acción. En estudios clínico, los efectos adversos mineralocorticoides fueron visto más comúnmente en los pacientes tratados con Acetato de Abiraterona que en pacientes tratados con placebo: hipopotasemia 21% versus 11%, hipertensión 16% versus 11% y retención de líquidos (edema periférico) 26% versus 20%, respectivamente. En pacientes tratados con Acetato de Abiraterona, hipopotasemia CTCAE (versión 3.0) Grado 3 y 4 e hipertensión CTCAE (versión 3.0) Grados 3 y 4 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 sección 4.4)

IF-2019-110366099-APN-DGA#ANMAT

Resumen tabulado de reacciones adversas

En estudios de pacientes con cáncer de próstata metastásico avanzado que estaban usando una luteinizante liberadora de hormona análoga (LHRH), o fueron previamente tratados con orquiectomía, el Acetato de Abiraterona fue administrado a una dosis de 1.000 mg diarios en combinación con una dosis baja de prednisona o prednisolona (10 mg diarios).

Las reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos son listadas a continuación por categoría de frecuencia. Son definidas como las siguientes: muy comunes ($\geq 1/10$); comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); 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 común: Infección tracto urinario Común: sepsis
Trastornos endocrinos	Infrecuentes: insuficiencia suprarrenal
Trastornos del metabolismo y nutrición	Muy común: hipopotasemia. Común: Hipertriglicerinemia
Trastornos cardíacos	Común: Insuficiencia cardíaca*, angina de pecho, arritmia, fibrilación arterial, taquicardia. No conocida: prolongación del interval QT.
Trastornos vasculares	Muy común: Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Rara: alveolitis alérgica
Trastornos gastrointestinales	Muy Común: diarrea Común: dispepsia
Trastornos hepatobiliares	Común: Alaninaaminotransferasa aumentada, aspartatoaminotransferasa aumentada Rara: hepatitis fulminante e insuficiencia hepática aguda.
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Común: rash
Trastornos del tejido conectivo y músculo esquelético	Poco frecuentes: Miopatía, rabdomiólisis
Trastornos renales y urinarios	Común: Hematuria
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Muy común: edema periférico
Lesiones traumáticas y complicaciones del procedimiento terapéutico	Común: Fracturas. Fracturas incluyen osteoporosis y todas las fracturas excepto las fracturas patológicas.

* Insuficiencia cardíaca también incluye insuficiencia congestiva, disfunción ventricular izquierda y fracción de eyección disminuida.

Las siguientes son reacciones adversas CTCAE (versión 3.0) Grado 3 ocurridas en pacientes tratados con Acetato de Abiraterona: Hipotaseimia 3% infección tracto urinario, alaninaaminotransferasa aumentada, hipertensión, aspartatoaminotransferasa aumentada, fracturas 2%; edema periférico, insuficiencia cardíaca y fibrilación arterial 1% cada uno. Hipertriglicerinemia y angina de pecho CTCAE (versión 3.0) Grado 3 ocurrieron en el 1% de los pacientes. Edema Periférico CTCAE (versión 3.0) Grado 4, hipocalemia, infección tracto urinario, insuficiencia cardíaca y fracturas ocurridas en menos del 1% de los pacientes.

SOBREDOSIFICACIÓN

La experiencia en sobredosis en humanos es limitada.

No existe un antídoto específico. En el caso de una sobredosis, detener la administración de Birat y tomar las medidas generales de respaldo, incluyendo el monitoreo por arritmias, hipotaseimia y signos y síntomas de retención de fluidos. La función hepática debe ser evaluada.

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

PRESENTACION

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

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Almacenar entre 15°C a 30°C.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación (ANMAT).

Certificado N° 57819

Director Técnico: Silvia A. Manuel – Farmacéutica

Laboratorios ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.S.A- García de Cossio 6160, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

Elaborado en:

Laprida N°43 – Avellaneda, Provincia de Buenos Aires - Argentina

Rev. 07-2019

IF-2019-110366099-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-98085085- -APN-DGA#ANMAT PROSPECTO prod BIRAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.14 08:36:41 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.14 08:36:40 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**BIRAT ABIRATERONA ACETATO 250 mg
Comprimidos**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Lea este folleto cuidadosamente antes de tomar este medicamento porque contiene información importante para usted.

Mantenga esta información con usted puede que necesite leerlo otra vez.

En caso de dudas, pregunte a su médico o farmacéutico.

Este medicamento ha sido prescrito para usted exclusivamente. No debe administrárselo a otros. Puede hacer daño, incluso si los síntomas de enfermedad son iguales que los suyos.

Si tiene algunos efectos secundarios hable con su médico o farmacéutico. Incluya cualquier efecto secundario no mencionado en aquí.

Qué contiene este folleto:

1. Que es Birat y para que se utiliza
2. Que necesita saber antes de tomar Birat
3. Como tomar Birat
4. Posibles efectos secundarios
5. Como almacenar Birat
6. Contenido del envase y otra información

1. Qué es Birat y para que se utiliza

Birat contiene un medicamento llamado acetato de abiraterona. El Acetato de Abiraterona es utilizado para el tratamiento en hombres de cáncer de próstata resistente a la castración (cáncer de próstata que es resistente a tratamiento médico o quirúrgico que disminuye los niveles de testosterona) que ese haya diseminado a otras partes el cuerpo.

Cuando usted toma este medicamento su médico le recetará también otro medicamento llamado prednisona o prednisolona. Este reduce las probabilidades de desarrollar hipertensión arterial, disminuir la retención de líquidos, o reducir los niveles de potasio en su sangre.

2. Qué necesita saber antes de tomar Birat

No tome Birat

- Si es alérgico al acetato de abiraterona o a cualquiera de las otras sustancias que contengan el medicamento (enumerados en la sección 6).
- Si usted puede estar embarazada. Birat no es para uso en mujeres.
- Si usted tiene daño hepático severo.

No tome este medicamento si alguna de las mencionadas aplica en usted. Si no está seguro, hable con su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.

IF-2019-110366099-APN-DGA#ANMAT

Advertencias y precauciones

Informe a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento:

Si usted tiene problemas hepáticos

Si ha tenido hipertensión arterial o insuficiencia cardíaca o nivel bajo de potasio en sangre

Si ha tenido otros problemas de corazón o en los vasos sanguíneos

Si tiene un ritmo cardíaco irregular o rápido

Si tiene dificultad para respirar

Si ha ganado peso rápidamente

Si tiene hinchazón en los pies, tobillos o piernas

Si ha tomado un medicamento conocido como ketoconazol en el pasado para el cáncer de próstata Si no estás seguro si algún punto mencionado aplica a usted

Si tiene algún otro problema médico

Informe a su médico si le han dicho que tiene cualquier trastorno del corazón o de los vasos sanguíneos, incluyendo problemas del ritmo cardíaco (arritmia), o está siendo tratado con medicamentos para estos trastornos.

Informe a su médico si tiene la piel u ojos amarillentos, orina oscurecida, náuseas o vómitos graves, ya que estos pueden ser signos o síntomas de problemas en el hígado. Raramente, puede aparecer fallo en el funcionamiento del hígado (llamada insuficiencia hepática aguda), que puede conducir a la muerte.

Puede aparecer un descenso en el número de glóbulos rojos de la sangre, reducción del deseo sexual (líbido) y casos de debilidad muscular y/o dolor muscular.

Si no está seguro si algo de lo anterior le aplica a usted, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.

Monitoreo de sangre

Birat puede afectar su hígado, y no presentar síntomas. Durante el tratamiento con Birat, su médico le realizará análisis de sangre en busca de efectos sobre el hígado.

Otros medicamentos y Birat

Pida a su médico o farmacéutico consejos antes de tomar cualquier medicamento.

Dígale a su médico o farmacéutico si está tomando, recientemente ha tomado o podría tomar otros medicamentos. Esto es importante porque Abiraterona Oriental puede aumentar los efectos de una serie de medicamentos, incluyendo medicamentos de corazón, tranquilizantes y otros. Su médico puede cambiar la dosis de estos medicamentos. También, algunos medicamentos pueden aumentar o disminuir los efectos de Birat. Esto puede provocar efectos secundarios o que Birat no funcione como debería.

El tratamiento de privación de andrógenos puede aumentar el riesgo de problemas del ritmo cardíaco.

Informe a su médico si usted está en tratamiento con medicamentos:

- Usados para tratar problemas del ritmo cardíaco (por ejemplo, quinidina, procainamida, amiodarona y sotalol);

IF-2019-110366099-APN-DGA#ANMAT

- Que aumentan el riesgo de problemas del ritmo cardíaco (por ejemplo metadona, usado para el alivio del dolor y como parte de la desintoxicación de la adicción a drogas), moxifloxacin (un antibiótico); antipsicóticos (usados para enfermedades mentales graves).

Consulte con su médico si está tomando alguno de los medicamentos listados arriba.

Abiraterona acetato con alimentos

Este medicamento no debe tomarse con alimentos (ver sección 3, "Tomando esta medicina"). Tomar Birat con alimentos puede provocar efectos secundarios.

Embarazo y lactancia

Birat no es para uso en mujeres.

Este medicamento puede causar daño al feto si es tomado por mujeres embarazadas y no deben ser tomados por las mujeres que están amamantando. Las mujeres que están embarazadas o que puede estar embarazada deben usar guantes si necesitan tocar o manipular Birat.

Si usted con una mujer que puede quedar embarazada, utilice un preservativo y otro método anticonceptivo efectivo. Si usted es sexualmente activo feto.

Conducción y uso de máquinas

Este medicamento es poco probable que afecte la habilidad de conducir o utilizar herramientas o máquinas.

Birat contiene lactosa y sodio

Birat contiene lactosa (un tipo de azúcar). Si su médico le ha dicho que tiene una intolerancia a algunos azúcares, comuníquese con su médico antes de tomar este medicamento.

Este medicamento también contiene aproximadamente 27 mg de sodio en una dosis diaria de cuatro tabletas. Debe ser considerado por los pacientes con una dieta controlada de sodio.

Puede aparecer un descenso en el número de glóbulos rojos de la sangre, reducción del deseo sexual y casos de debilidad muscular y/o dolor muscular.

3. Cómo tomar Birat

Siempre tome este medicamento exactamente como su médico le haya indicado. Consulte con su médico o farmacéutico ante cualquier duda.

La dosis de recomendada es 1.000 mg, (cuatro comprimidos) una vez al día.

Como tomar Birat

Tomar este medicamento por vía oral. No tome Birat con alimentos.

Birat debe tomarse al menos dos horas después de comer y no ingerir alimento por lo menos una hora después de tomar Birat (véase la sección 2, "Abiraterona con la comida").

Tragar los comprimidos enteros con agua.

No morder ni partir los comprimidos.

IF-2019-110366099-APN-DGA#ANMAT

Birat se toma con un medicamento llamado prednisona o prednisolona. Tome la prednisona o prednisolona exactamente como su médico le haya indicado.

Siempre se debe tomar prednisona o prednisolona cada día mientras se esté tomando Birat.

La cantidad de la prednisolona o prednisona puede variar según prescripción médica. Su médico le informará al respecto. No deje de tomar prednisona o prednisolona, a menos que su médico lo indique.

Su médico puede prescribirle otros medicamentos mientras esté tomando Birat y prednisona o prednisolona.

Uso en niños

Este medicamento no es para uso en niños y adolescentes.

Recomendaciones

Si usted toma una dosis mayor de Birat que la prescrita por su médico debe consultar con su médico o dirigirse a un centro médico inmediatamente.

Si olvidó de tomar Birat o prednisona o prednisolona, tome su dosis habitual al día siguiente.

Si olvido tomar Birat o prednisona o prednisolona por más de un día, comuníquese con su médico sin demora.

No interrumpa su tratamiento con Birat o prednisona o prednisolona, a menos que su doctor lo indique

4. Posibles efectos secundarios

Como todos los medicamentos, este medicamento puede causar efectos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos secundarios que puede causar incluyen:

- Presión alta (Hipertensión), bajos niveles de potasio en sangre (hipopotasemia) y retención de líquidos (edema).

Informe a su médico o farmacéutico si sufre los siguientes síntomas:

- Mareos
- Latidos del corazón
- Desvanecimiento o sensación de debilidad
- Dolor de cabeza
- Confusión
- Debilidad muscular
- Dolor en las piernas
- Hinchazón de piernas y pies
- Problemas suprarrenales pueden ocurrir si deja de tomar prednisona, tiene una infección o si esta bajo estrés.
- Problemas de hígado: pueden producirse cambios en el análisis de sangre sobre la función del hígado. Su médico le realizará análisis de sangre para chequear el estado de su hígado antes del tratamiento con Birat y durante el tratamiento.
- Los efectos secundarios más comunes incluyen:

IF-2019-110366099-APN-DGA#ANMAT

- Debilidad
- Inflamación en las articulaciones o dolor
- Acaloramientos
- Diarrea
- Vómitos
- Tos
- Presión arterial alta
- Falta de aire al respirar
- Infección del tracto urinario
- Recuento bajo de glóbulos rojos (anemia) y niveles de potasio bajos en sangre
- Altos niveles de azúcar, colesterol y triglicéridos en sangre
- Otros análisis de sangre anormales
- Fracturas

Informe a su médico si presenta cualquier efecto secundario que lo incomode o que sea permanente.

Estos no son los únicos posibles efectos secundarios que pueden presentarse. Para mayor información consulte a su médico o farmacéutico.

5. Cómo almacenar Birat

Mantenga este medicamento fuera de la vista y alcance de los niños.

No utilizar este medicamento después de la fecha de caducidad que se indica en la caja y la etiqueta de la botella. La fecha de caducidad se refiere al último día de ese mes.

Almacenar entre 15° y 30° C.

Pregúntele a su farmacéutico cómo deshacerse de medicamentos que ya no vaya a utilizar. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase y otra información

Qué contiene Birat.

Ingrediente activo: acetato de abiraterona.

Componentes inactivos: son Lactosa monohidrato, Croscarmelosa sódica, Povidona, Lauril sulfato de sodio, Celulosa microcristalina, Dióxido de silicio coloidal y Estearato de magnesio.

Cada envase contiene un frasco de plástico blanco con 120 comprimidos elípticos de color blanco.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT Responde
0800-333-1234”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación (ANMAT).

Certificado N° 57819

Director Técnico: Silvia A. Manuel – Farmacéutica

Laboratorios ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.S.A- García de Cossio 6160, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

IF-2019-110366099-APN-DGA#ANMAT

Elaborado en:

Laprida N°43 – Avellaneda, Provincia de Buenos Aires - Argentina

Rev. 07-2019

IF-2019-110366099-APN-DGA#ANMAT

Página 15 de 37



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-98085085- -APN-DGA#ANMAT INFORMACION PACIENTE prod BIRAT.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.14 08:36:14 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.14 08:36:14 -03:00