



## DISPOSICIÓN N° 12706

BUENOS AIRES, 15 DE NOVIEMBRE DE 2016.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000419-15-7 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

### CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma ULTRA PHARMA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

## DISPOSICIÓN N° 12706

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

## DISPOSICIÓN N° 12706



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma ULTRA PHARMA S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial ULTRANA y nombre/s genérico/s ABIRATERONA ACETATO , la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION02.PDF / 0 - 06/07/2016 11:00:55, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION03.PDF / 0 - 26/09/2016 14:10:29, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION02.PDF / 0 - 06/07/2016 11:00:55, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION02.PDF / 0 - 06/07/2016 11:00:55 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación

## DISPOSICIÓN N° 12706



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5°.- Establécese que la firma ULTRA PHARMA S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION02.PDF / 0 - 26/09/2016 14:10:29 aprobado.

ARTÍCULO 6°.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8°.- Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000419



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

## INFORMACION PARA EL PACIENTE

### ULTRANA

#### ABIRATERONA ACETATO 250 mg

#### Comprimidos

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted personalmente y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier evento adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

#### Contenido de la información para el paciente:

1. ¿Qué es **ULTRANA** y para qué se utiliza?
2. Antes de usar **ULTRANA**
3. ¿Cómo utilizar **ULTRANA**?
4. Posibles eventos adversos.
5. Conservación de **ULTRANA**
6. Información adicional.

#### **1. ¿Qué es ULTRANA y para qué se utiliza?**

**ULTRANA** contiene Abiraterona Acetato, un éster de acetilo de abiraterona, que se utiliza para tratar el cáncer de próstata (una glándula del aparato reproductor masculino) en los varones adultos cuando el cáncer es metastásico (se ha propagado a otras partes del organismo).

**ULTRANA** se emplea en los siguientes casos:

- Cuando la castración terapéutica (inhibición de la producción de hormonas masculinas en el organismo utilizando para ello medicamentos) con un tratamiento llamado "terapia de privación de andrógenos" no ha funcionado o ha dejado de funcionar en varones que no tienen ningún síntoma o solo síntomas leves de la enfermedad, y que no precisan todavía quimioterapia (medicamentos anticancerosos);
- Cuando la castración terapéutica con docetaxel o quirúrgica no ha funcionado.

Este medicamento sólo se podrá dispensar con receta médica.

#### **¿Cómo actúa?**

El principio activo de **ULTRANA** Abiraterona Acetato, se transforma en el organismo en Abiraterona y hace que éste deje de producir testosterona, una hormona masculina. La Abiraterona actúa bloqueando una enzima llamada CYP17 que se encuentra en los testículos y otras partes del organismo. Como el cáncer necesita testosterona para poder sobrevivir y crecer, al reducir la producción de testosterona **ULTRANA** puede lentificar el desarrollo del cáncer de próstata.

#### **2. Antes de usar ULTRANA**

Este medicamento no debe administrarse a personas con hipersensibilidad (alérgicas) a Abiraterona Acetato o a cualquiera de los componentes de **ULTRANA**.

Los niveles en sangre de las enzimas hepáticas deberán controlarse antes de iniciar el tratamiento y periódicamente a partir de entonces. El tratamiento deberá interrumpirse si el paciente desarrolla

problemas hepáticos. Podrá retomarse a una dosis menor cuando la función hepática vuelva a ser normal pero deberá suspenderse si continúan los problemas. Cuando los pacientes presenten eventos adversos graves, puede ser necesario interrumpir el tratamiento, que podrá retomarse cuando los síntomas mejoren o desaparezcan.

### **3. ¿Cómo utilizar ULTRANA?**

Siga las instrucciones de su médico en relación con el tiempo, la dosis y la duración del tratamiento. **ULTRANA** 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 **ULTRANA**.

Los comprimidos deben tragarse enteros con agua.

La dosis recomendada es de cuatro comprimidos una vez al día, en combinación con 5 mg de prednisona administrados por vía oral dos veces por día.

Su médico es el responsable del control del esquema de administración. Si tiene dudas, pida a su médico o farmacéutico que lo oriente.

### **4. Posibles eventos adversos**

Los eventos adversos más frecuentes de Abiraterona Acetato (observados en más de uno de cada diez pacientes) fueron las infecciones urinarias, la hipopotasemia (niveles bajos de potasio en la sangre), la hipertensión (tensión arterial muy alta) y el edema periférico (hinchazón de las extremidades por retención de líquidos). Otros eventos adversos importantes fueron los trastornos cardíacos, la hepatotoxicidad (problemas de hígado) y las fracturas. Para consultar la lista completa de eventos adversos notificados sobre Abiraterona Acetato, ver el prospecto de prescripción en la página web de la Empresa [www.uplweb.com](http://www.uplweb.com). Abiraterona Acetato no se debe utilizar en personas que sean hipersensibles (alérgicas) al principio activo o a cualquiera de sus otros componentes. Tampoco debe administrarse a pacientes con problemas hepáticos graves. No está indicado en mujeres y no debe administrarse a mujeres que estén embarazadas.

### **5. Conservación de Abiraterona Acetato**

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

No utilice el medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase.

### **6. Información adicional**

**Composición de ULTRANA 250 mg comprimidos.**

**El principio activo es Abiraterona Acetato.**

**Los demás componentes son:** lactosa, croscarmelosa sódica, povidona, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio.

### **CONTENIDO 120 comprimidos.**

Envase conteniendo 12 blisters de 10 comprimidos cada uno

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

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:**

**HOSPITAL DE PEDIATRÍA R. GUTIERREZ: (01) 4962-6666/2247**

**HOSPITAL A. POSADAS: (01) 4654-6648/4658-7777**

**ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO  
PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.  
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº...

Director Técnico: Herminia Teresa Telli Farmacéutica.

Razón Social: ULTRA PHARMA S.A

Dirección Completa: Avenida Iriarte 2727, C1291ACK, C.A.B.A, Argentina

Teléfono: + 54 11 4302 4666

Página Web: [www.uplweb.com](http://www.uplweb.com)

Elaboración y Acondicionamiento Primario en Laboratorio ECZANE PHARMA S.A, Laprida 43, Avellaneda,  
Buenos Aires, Argentina

Acondicionamiento Secundario en ULTRA PHARMA S.A, Avenida Iriarte 2727, C.A.B.A, Argentina

Fecha de última revisión: ...



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

  
anmat

TELLI Herminia Teresa  
CUIL 27251400593

## PROYECTO DE PROSPECTO

### ULTRANA ABIRATERONA ACETATO 250 mg Comprimidos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Administración por vía oral

#### **FÓRMULA CUALI Y CUANTITATIVA:**

Cada comprimido de ULTRANA contiene: Acetato de Abiraterona..... 250,00 mg.  
Excipientes: Lactosa, Croscarmelosa sódica, Povidona, Celulosa microcristalina, Dióxido de silicio coloidal, Laurilsulfato de sodio y Estearato de magnesio..... cs.

#### **DESCRIPCIÓN**

El Acetato de Abiraterona, el principio activo de ULTRANA, es el éster de acetilo de Abiraterona. La Abiraterona es un inhibidor del CYP17 (17  $\alpha$ -hidroxilasa/ C17, 20- liasa). Cada comprimido de ULTRANA contiene 250 mg de Acetato de Abiraterona. El Acetato de Abiraterona está denominado químicamente como acetato de (3 $\beta$ )-17-(3-piridinil) androsta-5,16-dien-3-il y su estructura es la siguiente:

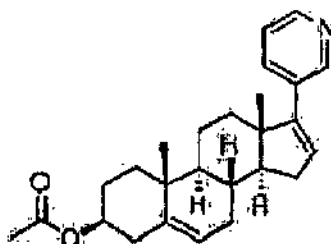
El Acetato de Abiraterona es un polvo cristalino de color blanco a blanquecino no higroscópico. Su fórmula molecular es C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>2</sub> su peso molecular es 391,55. El Acetato de Abiraterona es un compuesto lipofílico con un coeficiente de partición octanol-agua de 5,12 (Log P) y es prácticamente insoluble en agua.

El pKa de nitrógeno aromático es 5,19.

Los excipientes de los comprimidos son lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, povidona, laurilsulfato de sodio, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio.

#### **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Inhibidor de la biosíntesis de andrógenos; código ATC: L02BX03.



#### **INDICACIONES**

ULTRANA en combinación con prednisona está indicado para:

El tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que son asintomáticos o levemente sintomáticos después del fracaso de la terapia de privación androgénica.

El tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CRPC, por sus siglas

en inglés) que han recibido previamente quimioterapia con docetaxel.

#### **FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

##### **Mecanismo de acción**

El Acetato de Abiraterona (ULTRANA) se convierte in vivo en Abiraterona, un inhibidor de la biosíntesis de andrógenos, que inhibe la 17  $\alpha$ -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  $\alpha$ -hidroxi por la actividad de la  $\alpha$ -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 LHRH o la orquiectomía, disminuyeron la producción de andrógenos en los testículos pero no afectan la producción de andrógenos por las glándulas suprarrenales o en el tumor.

Abiraterona disminuyó los niveles de testosterona sérica y otros andrógenos en los pacientes del estudio clínico de fase 3 controlado con placebo. No es necesario controlar Abiraterona Acetato en los niveles séricos de testosterona.

Se pueden observar cambios en los niveles del antígeno prostático específico (PSA, por sus siglas en inglés) pero no han indicado correlación con un beneficio clínico en cada paciente en particular.

### **Farmacocinética**

La farmacocinética de Abiraterona y del Acetato de Abiraterona se ha estudiado en individuos sanos y en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CRPC).

In vivo la el Acetato de Abiraterona se convierte en Abiraterona. En los estudios clínicos, las concentraciones plasmáticas del Acetato de Abiraterona se encontraron debajo de los niveles detectables (< 0,2 ng/ml) en > 99% de las muestras analizadas.

### **Absorción**

La mediana del tiempo para alcanzar concentraciones plasmáticas máximas de Abiraterona es de 2 horas luego de la administración oral del 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  $\pm$  DS) de la C<sub>max</sub> fueron de 226 $\pm$ 178 ng/ml y del AUC fueron 1173 $\pm$ 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 1000 mg.

La exposición sistémica de la Abiraterona aumenta cuando el Acetato de Abiraterona se administra con alimentos. La C<sub>max</sub> y el AUC<sub>0- $\infty$</sub>  de la Abiraterona fueron aproximadamente 7 y 5 veces mayores, respectivamente, cuando Abiraterona Acetato se administró con una comida de bajo contenido graso (7% de grasa, 300 calorías) y aproximadamente 17 y 10 veces mayores, respectivamente, cuando el Acetato de Abiraterona se administró con una comida de alto contenido graso (57% de grasa, 825 calorías). Dada la variación normal en el contenido y la composición de las comidas, la administración de Acetato de Abiraterona con las comidas puede dar lugar a exposiciones elevadas y altamente variables. Por lo tanto, no se deben consumir alimentos durante por lo menos dos horas antes y una hora después de tomar la dosis de Acetato de Abiraterona. 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 glucoproteína ácida alfa 1. El volumen de distribución aparente en el estado de equilibrio (media  $\pm$  DS) 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-glucoproteína (P-gp) y que el Acetato de Abiraterona es un inhibidor de la P-gp. No se han realizado estudios con otras proteínas transportadoras.

### **Metabolismo**

Luego de la administración oral de <sup>14</sup>C-acetato de Abiraterona en cápsulas, el Acetato de Abiraterona se hidroliza a Abiraterona (metabolito activo). Es probable que la conversión se realice a través de la actividad esterasa (no se han identificado las esterasas) 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 N-óxido sulfato de Abiraterona (inactivo), que representan alrededor del 43% de la exposición cada uno. CYP3A4 y SULT2A1 son las enzimas que intervienen en la formación N-óxido sulfato de Abiraterona y SULT2A1 está involucrada en la formación de sulfato de Abiraterona.

### **Excreción**

En los pacientes con CRPC metastásico, la vida media de Abiraterona en el plasma (media  $\pm$  DS) es de 12  $\pm$  5 horas. Luego de la administración oral de <sup>14</sup>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 Abiraterona (aproximadamente el 55% y 22% de la dosis administrada, respectivamente).

#### **Pacientes con Insuficiencia hepática**

La farmacocinética de Abiraterona fue examinada en individuos con insuficiencia hepática inicial leve (n=8) o moderada (n=8) (clase A y B de Child-Pugh, respectivamente) y en 8 individuos de control sanos con función hepática normal. La exposición sistémica a la Abiraterona después de una dosis oral única de 1.000 mg administrada en ayunas, aumentó aproximadamente 1,1 veces 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 aproximadamente a 19 horas en individuos con insuficiencia hepática moderada. **ULTRANA** no se ha estudiado en pacientes con Insuficiencia hepática inicial grave (clase C de Child-Pugh) (véase *Posología y Administración y Uso en Poblaciones Específicas*)

#### **Pacientes con Insuficiencia renal**

La farmacocinética de Abiraterona se estudió en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) en hemodiálisis (n=8) y en individuos de control con función renal normal (n=8). El cohorte ESRD del estudio recibió una dosis única de 1.000 mg 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 1.000 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 en 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  $C_{máx}$  y el AUC del dextrometorfano (sustrato de CYP2D6) aumentaron 2,8 y 2,9 veces respectivamente, cuando se administraron 30 mg de dextrometorfano con 1.000 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 33% (véase *Interacciones Medicamentosas*).

No se observó aumento en la exposición sistémica de la teofilina en un estudio clínico que determinó los efectos de 1.000 mg de Acetato de Abiraterona diarios (más de 5 mg de prednisona dos veces al día) sobre una dosis única de 100 mg de teofilina, el sustrato de CYP1A2.

Abiraterona es un sustrato del CYP3A4, *in vitro*. No se han evaluado *in vivo* los efectos de los potentes inhibidores o inductores del CYP3A4 sobre la farmacocinética de la Abiraterona. Deben evitarse o utilizarse con precaución los potentes inhibidores e inductores del CYP3A4 (véase *Interacciones Medicamentosas*).

#### **Prolongación del Intervalo QT**

En un estudio abierto, multicéntrico, de grupo único, 33 pacientes con CRPC metastásico recibieron **Abiraterona** por vía oral en una dosis de 1.000 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 2 veces al día. Las evaluaciones hasta el Día 2 del Ciclo 2 no indicaron grandes cambios en el intervalo QTc (es decir <10 ms) debido a Acetato de Abiraterona a causa de las limitaciones del diseño del estudio.

#### **Toxicología PRECLÍNICA**

##### **Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad**

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico del Acetato de Abiraterona.

El Acetato de Abiraterona y la Abiraterona no indujeron mutagénesis en el ensayo de mutagénesis microbiana (Ames) y no fue clastogénico en el ensayo citogenético *in vitro* con linfocitos humanos primarios ni en el ensayo ni en el ensayo *in vivo* de micronúcleos en ratas.

Estudios de fertilidad y estudios toxicológicos de desarrollo fueron conducidos con Acetato de Abiraterona en ratas. En ratas machos dosificadas por 4 semanas a  $\geq 30$  mg/kg/día fueron observados una reducción en los pesos de los órganos del sistema reproductivo, una disminución en el recuento de esperma, motilidad de espermatozoides reducida, morfología del espermatozoide alterada y una disminución en la fertilidad. Una recuperación completa de la fertilidad fue observada después de 8 semanas, mientras que la motilidad y la morfología del esperma se recuperaron completamente luego de 16 semanas. En ratas hembras dosificadas por 2 semanas hasta el día 7 del embarazo a  $>30$  mg/kg/día, Acetato de Abiraterona redujo la fertilidad, la cual se revirtió completamente después de un período de recuperación de 4 semanas.

Los hallazgos de los estudios de fertilidad en ratas machos y hembras fueron consistentes con la actividad farmacológica de la Abiraterona.

En un estudio toxicológico de desarrollo en la rata, dosificadas en el día 6 hasta el día 17 del embarazo, Acetato de Abiraterona no fue teratogénica a niveles de dosis de hasta 100 mg/kg/día (aproximadamente 40% de la exposición clínica humana basada en AUC). Acetato de Abiraterona a 10 mg/kg/día (aproximadamente 3% de la exposición clínica humana basada en AUC) resultó en reducción de supervivencia fetal, peso fetal y cambios a órganos genitales externos que fueron relacionados al efecto farmacológico de la Abiraterona.

#### **Toxicología y/o farmacología en animales**

En los estudios de 13 y 26 semanas realizados en ratas y en los estudios de 39 semanas realizados en monos, se presentó una reducción en los niveles circulantes de testosterona con Acetato de Abiraterona en aproximadamente la mitad de la exposición clínica humana basada en el AUC. Como resultado, se observaron disminuciones en el peso de los órganos y toxicidades en el aparato reproductor masculino y femenino, las glándulas suprarrenales, hígado, glándula pituitaria (ratas solamente) y las glándulas mamarias masculinas. Los cambios en los órganos reproductores son compatibles con la actividad farmacológica antiandrogénica del Acetato de Abiraterona. Se observó un aumento en la incidencia de cataratas en ratas, dependiente de la dosis, a las 26 semanas a partir de  $\geq 50$  mg/kg/día (1,14 veces la exposición clínica humana basada en el AUC). En el estudio de 39 semanas con monos, no se observaron cataratas con las dosis más elevadas (2 veces la exposición clínica basada en el AUC). Todas las otras toxicidades asociadas con el Acetato de Abiraterona se revirtieron o resolvieron parcialmente después de un período de recuperación de 4 semanas.

#### **POSOLOGIA Y ADMINISTRACION**

La dosis recomendada de **ULTRANA** es de 1.000 mg administrados por vía oral una vez al día en combinación con 5 mg de prednisona administrados por vía oral dos veces al día. **ULTRANA** 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 **ULTRANA** (véase Farmacología Clínica). Los comprimidos deben tragarse enteros con agua.

#### **Lineamientos para la modificación de la dosis**

##### **Insuficiencia hepática**

En el caso de pacientes con Insuficiencia hepática inicial moderada (clase B de Child-Pugh), reducir la dosis recomendada de Abiraterona acetato 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 función hepática normal que reciben 1.000 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 la ALT y 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 **ULTRANA** y no tratar nuevamente a los pacientes con **ULTRANA** (véase *Uso en Poblaciones Específicas y Farmacología Clínica*).

Evitar **ULTRANA** en pacientes con Insuficiencia hepática grave inicial (clase C de Child-Pugh) ya que **ULTRANA** no se ha estudiado en esta población y no se puede predecir un ajuste de dosis.

#### **Hepatotoxicidad**

En el caso de pacientes que desarrollan hepatotoxicidad durante el tratamiento con **ULTRANA** (alanina aminotransferasa [AST] mayores a 5 veces el LSN o bilirrubina total mayor a 3 veces el LSN), interrumpir el tratamiento de **ULTRANA** (véase *Advertencia y Precauciones*). El tratamiento se puede reiniciar a una dosis reducida de 750 mg una vez luego de que los valores de las pruebas de la función hepática hayan regresado a los iniciales del paciente o a la AST y ALT menor o igual a 2,5 veces el LSN y la bilirrubina total menor o igual a 1,5 veces el LSN. En el caso de pacientes que reanudan el tratamiento, monitorear la transaminasas séricas y la bilirrubina con una frecuencia mínima de una vez cada dos semanas durante tres meses y una vez por mes en lo sucesivo.

Si se vuelve a manifestar hepatotoxicidad con la dosis de 750 mg una vez al día, se puede reiniciar el tratamiento con una dosis reducida de 500 mg una vez al día luego de que los valores de las pruebas de la función hepática hayan regresado a los iniciales del paciente o a la AST y ALT menor o igual a 2,5 veces el LSN y la bilirrubina total menor o igual a 1,5 veces el LSN.

Si se vuelve a manifestar hepatotoxicidad con la dosis reducida de 500 mg una vez al día, suspender el tratamiento con **ULTRANA**. Se desconoce la seguridad del reinicio del tratamiento en pacientes que desarrollan valores de AST o ALT mayores o iguales a 20 veces el LSN y/o de la bilirrubina mayores o iguales a 10 veces el LSN.

#### **CONTRAINDICACIONES**

##### **Embarazo**

**ULTRANA** puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. **ULTRANA** está contraindicado en mujeres que están o pueden estar 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 problema potencial para el feto.

#### **ADVERTENCIA Y PRECAUCIONES**

**Hipertensión, Hipocalemia y retención de líquidos debido a exceso de mineralocorticoides.**

**ULTRANA** puede causar hipertensión, hipocalemia y retención de líquidos como consecuencia de un aumento en el nivel de mineralocorticoides provocados por la inhibición del CYP17 (véase *Reacciones Adversas y Farmacología Clínica*). La administración concomitante con un corticoesteroide inhibe la acción de la corticotropina (ACTH), lo cual provoca una reducción en la incidencia y gravedad de estas reacciones adversas. Se debe utilizar con cuidado al tratar pacientes con enfermedad subyacentes que puedan verse afectadas con aumentos en la presión arterial, hipocalemia o retención de líquidos; como por ejemplo, aquellos con insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio reciente o arritmia ventricular. **ULTRANA** debe ser utilizado con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular. No se estableció la seguridad de **ULTRANA** en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular. No se estableció la seguridad de Abiraterona en pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda (FEV) <50% o insuficiencia cardíaca de Clase III o IV según la Asociación del Corazón de Nueva York (NYHA) (en el estudio 301) o insuficiencia cardíaca de Clase II a IV de la NYHA (en el estudio 302) ya que estos pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos aleatorizados. Monitorear a los pacientes por hipertensión, hipocalemia y retención de líquidos por lo menos una vez al mes. Controlar la hipertensión y la correcta hipocalemia antes y durante el tratamiento con **ULTRANA**.

##### **Insuficiencia corticosuprarrenal**

Se ha informado insuficiencia corticosuprarrenal en los estudios clínicos realizados en los pacientes que recibieron Abiraterona en combinación con prednisona luego de la interrupción de esteroides diarios y/o con estrés y/o infección concurrente. Utilizar con cuidado y monitorear por síntomas y signos de insuficiencia corticosuprarrenal, especialmente a los pacientes 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 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 Advertencia y Precauciones*)

#### **Hepatotoxicidad**

Han ocurrido aumentos marcados en las enzimas hepáticas que llevaron a la interrupción del fármaco o modificación de la dosis (*véase Reacciones Adversas*). Medir los niveles de las transaminasas séricas (ALT y AST) y de la bilirrubina antes de comenzar el tratamiento con **ULTRANA**, cada dos semanas durante los primeros tres meses de tratamiento y una vez por mes en lo sucesivo. En el caso de pacientes con Insuficiencia hepática moderada inicial que reciben una dosis reducida de **ULTRANA** de 250 mg, medir los niveles de ALT, AST y bilirrubina antes de comenzar el tratamiento, una vez por semana durante el primer mes, cada dos semanas durante los siguiente dos meses de tratamiento y una vez por mes en lo sucesivo. Medir inmediatamente los niveles séricos totales de bilirrubina, AST y ALT si se desarrollan síntomas o signos clínicos que sugieran hepatotoxicidad. Las elevaciones de AST, ALT o bilirrubina con respecto a los niveles iniciales del paciente debe monitorearse con mayor frecuencia. Si los valores de AST o ALT se elevan en algún momento por encima de cinco veces el LSN o si los valores de bilirrubina se elevan por encima de tres veces el LSN, interrumpir el tratamiento con **ULTRANA** y monitorear de cerca la función hepática.

Solamente se puede reiniciar el tratamiento con **ULTRANA** en un nivel de dosis reducido luego de que los valores de las pruebas de la función hepática hayan regresado a los iniciales del paciente o a la AST y ALT menor o igual a 2,5 veces el LSN y la bilirrubina total menor o igual a 1,5 veces el LSN (*véase Posología y Administración*).

Se desconoce la seguridad del reinicio de tratamiento con **ULTRANA** en pacientes que desarrollan valores de AST o ALT mayores o iguales a 20 veces el LSN y/o de bilirrubina mayores o iguales a 10 veces el LSN.

#### **Efecto de los alimentos**

**ULTRANA** 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 **ULTRANA**. La C<sub>max</sub> y el AUC<sub>0-∞</sub> (exposición) aumentaron hasta 17 y 10 veces más, respectivamente, cuando se administró una dosis única de **ULTRANA** 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 **ULTRANA** con alimentos. (*véase Posología y Administración y Farmacología Clínica*).

#### **Uso con quimioterapia**

La seguridad y eficacia del uso concomitante de **ULTRANA** con quimioterapia citotóxica no se ha establecido.

#### **Interacciones Medicamentosas**

##### **Efectos de Abiraterona sobre las enzimas metabolizadoras de fármacos.**

Abiraterona es un inhibidor de la enzima hepática metabolizadora de fármacos CYP2D6. En un estudio de interacción fármaco-fármaco de CYP2D6, la C<sub>max</sub> y el AUC del dextrometorfano (sustrato de CYP2D6) aumentaron 2,8 y 2,9 veces, respectivamente, cuando se administró dextrometorfano con 1.000 mg de Acetato de Abiraterona y 5 mg de prednisona dos veces al día. Evitar la administración concomitante de Acetato de Abiraterona con sustratos del CYP2D6 que posean un índice terapéutico estrecho (es decir, tioridazida). 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*).

*In vitro*, Abiraterona ha demostrado inhibir la enzima metabolizadora de fármacos CYP2C8. No existe información clínica en el uso de Abiraterona con fármacos sustratos de CYP2C8.

### **Fármacos que inhiben o inducen las enzimas CYP3A4**

Basados en los datos *in vitro*, Abiraterona es un sustrato de CYP3A4. No se han evaluado *in vivo* los efectos de fuertes inhibidores (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, nefazodona, saquinavir, telitromicina, ritonavir, Indinavir, nelfinavir, voriconazol) o inductores del CYP3A (por ejemplo; fenitoína, carbamazepina, rifampina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital) sobre la farmacocinética de Abiraterona. Evitar o usar con precaución fuertes inhibidores o inductores del CYP3A4 durante el tratamiento con **ULTRANA** (véase *Farmacología Clínica*).

### **Disfunción sexual, disminución de la libido e impotencia**

Se observó la ocurrencia potencial de disfunción sexual, disminución de la libido e impotencia en los hombres con mCRPC. El uso del acetato de abiraterona en combinación con un glucocorticoide podría aumentar este efecto. La administración de acetato de abiraterona disminuyó los niveles de testosterona sérica y otros andrógenos en los pacientes del estudio de fase 3 controlado con placebo, lo cual podría causar una reducción del impulso sexual, disfunción eréctil e insuficiente esperma.

### **Uso en poblaciones específicas**

#### **Embarazo**

(Véase *Contraindicaciones*)

**ULTRANA** está contraindicado en mujeres que están o pueden quedar embarazadas mientras reciben el medicamento. Si se utiliza este medicamento durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras toma este medicamento, se le debe advertir sobre el peligro potencial para el feto y el riesgo potencial de perder el embarazo. Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas durante el tratamiento con **ULTRANA**.

#### **Madres lactantes**

**ULTRANA** no está indicado para usarse 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 **ULTRANA** 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**

**ULTRANA** no está indicado en niños.

#### **Uso geriátrico**

De la cantidad total de pacientes en los estudios de fase 3 con Abiraterona, el 73% tenían 65 años o más, y el 30% tenían 75 años o 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 (AUC) de la Abiraterona luego de una dosis diaria oral de 1.000 mg, aumentó aproximadamente 1,1 veces y 3,6 veces en pacientes con insuficiencia hepática inicial leve y moderada, respectivamente.

No se necesita ajuste de la dosis para los pacientes con insuficiencia hepática inicial leve.

Reducir la dosis de **ULTRANA** recomendada a 250 mg una vez al día en los pacientes con insuficiencia hepática inicial moderada (clase B de Child-Pugh). Suspender el tratamiento con **ULTRANA** 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 han estudiado la seguridad de Abiraterona en pacientes con insuficiencia hepática inicial grave. Estos pacientes no deben recibir **ULTRANA**. 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 etapa terminal (ESRD, por sus siglas en inglés) o hemodiálisis (N=8) luego de una dosis oral única de 1.000 mg de **ULTRANA**. No se necesita un ajuste de dosis para los pacientes con insuficiencia renal. (Véase *Posología y Administración y Farmacología Clínica*).

### **REACCIONES ADVERSAS**

Lo siguiente se trata más detalladamente en otras secciones del prospecto.

- Hipertensión, hipocalcemia y retención de líquidos debido a exceso de mineralocorticoides (véase *Advertencias y Precauciones*)
- Insuficiencia cortico suprarrenal (véase *Advertencias y Precauciones*)
- Hepatotoxicidad (véase *Advertencias y Precauciones*)
- Efecto de los alimentos (véase *Advertencias y Precauciones*)
- Uso con quimioterapia (véase *Advertencias y Precauciones*)

### **Experiencia de los estudios clínicos**

Debido a que los estudios clínicos se llevaron a cabo bajo condiciones ampliamente variadas, las tasas de reacciones adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

**Abiraterona** se administró en una dosis de 1.000 mg diarios en combinación con 5 mg de prednisona dos veces al día en las ramas de tratamiento activo de estudios clínicos de fase 3 multicéntrico y controlado con placebo realizado en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que se encontraban usando un antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) o fueron tratados previamente con orquiectomía. Se administró placebo más de 5 mg de prednisona dos veces al día para controlar a los pacientes. Pacientes enrolados en el estudio 301 habían recibido quimioterapia previa con doxetacel; pacientes enrolados en el estudio 302 eran asintomáticos o levemente sintomáticos. La mediana de la duración del tratamiento con **Abiraterona** fue de 8 meses en el estudio 301 y de 13,8 meses en el estudio 302.

Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 5\%$ ) informadas en los estudios clínicos fueron inflamación o malestar de las articulaciones, hipocalcemia, edema, malestar muscular, sofocos, diarrea, infección de las vías urinarias, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento aspartato aminotransferasa, dispepsia, tos, hematuria, hipertensión, arritmia, poliaquiuria, nicturia, fracturas e infección de las vías respiratorias altas.

Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la suspensión del fármaco en los datos combinados de estudios de fase 3 fueron aumento de la aspartato aminotransferasa y, aumento de la alanina aminotransferasa (cada una en  $<1\%$  de los pacientes que recibieron **Abiraterona**).

Las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio relacionadas con efectos mineralocorticoides se informan frecuentemente en los pacientes tratados con **Abiraterona** que en los pacientes tratados con placebo: hipocalcemia 18%, versus 11%, hipertensión 15% versus 11%, retención de líquidos (edema) 26% versus 20% respectivamente. En los pacientes tratados con **Abiraterona**, la hipocalcemia de grados 3 a 4 tuvo lugar en el 4% de pacientes y la hipertensión de grados 3 a 4 se informó en el 2% de los pacientes (véase *Advertencias y Precauciones*).

La Tabla 1 indica las reacciones adversas debido a **Abiraterona** en el estudio 301 que ocurrieron con un aumento absoluto  $\geq 2\%$  en la frecuencia de comparación con el placebo o fueron eventos de especial interés (exceso de mineralocorticoides, reacciones adversas cardíacas y toxicidades hepáticas).

**Tabla 1: Reacciones adversas debido a ULTRANA en un estudio fase 3 controlado con placebo (estudio 301)**

	<b>ABIRATERONA Acetato con Prednisona (n=791)</b>	<b>Placebo con Prednisona (n= 394)</b>
--	---	--

Clasificación por sistema y órgano	Todos los Grados %	Grado 3-4 %	Todos los Grados %	Grado 3-4 %
<b>Reacciones adversas</b>				
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del sistema conjuntivo</b>				
Inflamación/malestar de las articulaciones <sup>2</sup>	29,5	4,2	23,4	4,1
Malestar muscular <sup>3</sup>	26,2	3,0	23,1	2,3
<b>Trastornos generales</b>				
Edema <sup>4</sup>	26,7	1,9	18,3	0,8
<b>Trastornos vasculares</b>				
Sofocos	19,0	0,3	16,0	0,3
Hipertensión	8,5	1,3	6,9	0,3
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Diarrea	17,6	0,6	13,5	1,3
Dispepsia	6,1	0	3,3	0
<b>Infecciones e Infestaciones</b>				
Infección de las vías urinarias	11,5	2,1	7,1	0,5
Infecciones de las vías respiratorias altas	5,4	0	2,5	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Tos	10,6	0	7,6	0
<b>Trastornos renales y urinarios</b>				
Poliaquiuria	7,2	0,3	5,1	0,3
Nicturia	6,2	0	4,1	0
<b>Trastornos cardíacos</b>				
Arritmia <sup>5</sup>	7,2	1,1	4,6	1,0
Dolor o malestar en el pecho <sup>6</sup>	3,8	0,5	2,8	0
Insuficiencia cardíaca <sup>7</sup>	2,3	1,9	1,0	0,3

<sup>1</sup>Eventos adversos clasificados según CTCAE versión 3.0

<sup>2</sup>Incluye los términos artritis, artralgia, inflamación de las articulaciones.

<sup>3</sup>Incluye los términos espasmos musculares, dolor musculoesquelético, mialgia, malestar musculoesquelético y rigidez musculoesquelética.

<sup>4</sup>Incluye los términos edema, edema periférico, edema con fóvea y edema generalizado.

<sup>5</sup>Incluye los términos arritmia, taquicardia, fibrilación auricular, taquicardia supraventricular, taquicardia auricular, taquicardia ventricular, aleteo auricular, bradicardia, bloqueo auriculoventricular completo, trastorno de la conducción, bradiarritmia.

<sup>6</sup>Incluye los términos angina pectoris, dolor de pecho y angina inestable. El infarto o isquemia de miocardio ocurrió con mayor frecuencia en el grupo placebo que en el grupo de **Abiraterona** (1,3% versus 1,1%, respectivamente). Incluye los términos insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, disfunción ventricular izquierda, shock cardiogénico, cardiomegalia, cardiomiopatía y disminución de la fracción de eyección. Las reacciones adversas debidas a **Abiraterona** en estudio 302 que ocurrieron con un aumento absoluto  $\geq 2\%$  en la frecuencia en comparación con el placebo son mostradas en la Tabla 2.

**Tabla 2: Reacciones adversas debidas a Abiraterona en el estudio 302 de fase 3 controlado con placebo<sup>a</sup>.**

<sup>a</sup>Todos los pacientes estaban usando un agonista LHRH o se habían sometido a la orquiectomía.

<sup>b</sup>n=pacientes evaluados para seguridad

Clasificación por clase y órgano	ABIRATERONA Acetato con Prednisona (n=542) <sup>b</sup>		Placebo con Prednisona (n=540) <sup>b</sup>	
	Todos los Grados %	Grado 3-4 %	Todos los Grados %	Grado 3-4 %



Reacción adversa al fármaco				
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Dispepsia	11,1	0	5,0	0,2
<b>Trastornos hepatobiliares</b>				
Aumento de alanina aminotransferasa	11,5	5,4	5,0	0,7
Aumento de aspartato aminotransferasa	10,7	3,0	4,8	0,9
<b>Trastornos renales y urinarios</b>				
Hematuria	10,3	1,3	5,6	0,6

#### Reacciones Adversas Cardiovasculares

En los estudios fase III 301 y 302 la mayoría de las arritmias fueron de grado 1 o 2. Hubo una muerte asociada con arritmia y un paciente con muerte súbita del grupo ULTRANA y ninguna muerte en el grupo placebo. Hubo 7 muertes por paro cardio-respiratorio o paro cardíaco en el grupo ULTRANA y 3 muertes en el grupo placebo. La isquemia de miocardio o infarto de miocardio produjo la muerte en 3 pacientes del grupo placebo y 2 muertes en el grupo ULTRANA. La insuficiencia cardíaca que provocó muerte tuvo lugar en 2 pacientes en el grupo de ULTRANA y 1 paciente en el grupo placebo.

#### Hepatotoxicidad

Se ha informado hepatotoxicidad asociada al fármaco con elevación de ALT, AST y bilirrubina total en los pacientes tratados con Abiraterona. En todos los estudios clínicos se informaron elevaciones en los valores de las pruebas de la función hepática (aumentos de ALT o AST >5 veces el LSN). En el 3,5% de los pacientes que recibieron Abiraterona, generalmente durante los primeros 3 meses luego de iniciado el tratamiento. En el estudio 301, fase 3, los pacientes con valores iniciales elevados de ALT o AST tuvieron más probabilidades de experimentar elevaciones en los valores de las pruebas de la función hepática que aquellos que comenzaron con valores normales. Se dejó de administrar o se suspendió Abiraterona cuando se observaron elevaciones en los niveles de la ALT o AST >5 veces el LSN o elevaciones en los valores de bilirrubina >3 veces el LSN. En dos oportunidades se presentaron aumentos marcados en las pruebas de la función hepática (véase *Advertencias y Precauciones*). Estos dos pacientes con una función hepática normal al inicio, experimentaron elevaciones en los niveles de ALT o AST 15 a 40 veces el LSN y elevaciones en los niveles de bilirrubina de 2 a 6 veces el LSN. Al discontinuar Abiraterona, ambos pacientes tuvieron normalización de sus pruebas de función hepática y un paciente fue tratado nuevamente con Abiraterona sin recurrencia de las elevaciones. En el estudio 302, las elevaciones grado 3 o 4 de ALT o AST fueron observadas en 35 (6,5%) pacientes tratados con Abiraterona. Las elevaciones de aminotransferasas se resolvieron en todos menos en 3 pacientes (2 con nuevas metástasis hepáticas múltiples y 1 con elevaciones de AST aproximadamente 3 semanas después de la última dosis de Abiraterona). Las suspensiones del tratamiento debido al aumento de ALT y AST fueron reportadas en 1,7% y 1,3% de pacientes tratados con Abiraterona y 0,2% y 0% de pacientes tratados con placebo, respectivamente. No se reportaron muertes debido al evento de hepatotoxicidad.

En el estudio 301 se excluyeron los siguientes pacientes de los estudios clínicos: pacientes con hepatitis o anomalías significativas de las pruebas de la función hepática, ALT y/o AST  $\geq 2,5$  veces el LSN con ausencia de metástasis hepática y pacientes con niveles de ALT y/o AST >5 veces el LSN con presencia de metástasis hepáticas. En el estudio 302 pacientes con metástasis hepáticas no fueron elegibles y pacientes con niveles iniciales de ALT y/o AST  $\geq 2,5$  veces el LSN fueron excluidos. Las pruebas anormales de la función hepática que se desarrollaron en los pacientes que participaron de los estudios clínicos, se abordaron con la interrupción del tratamiento, modificación de la dosis y/o suspensión (véase *Posología y Administración y Advertencias y Precauciones*). Los pacientes con elevaciones de la ALT o AST >20 veces el LSN no fueron tratados nuevamente.

#### Otras reacciones adversas

Se presentó insuficiencia adrenal en una tasa de 0,5% de los pacientes de la rama de Abiraterona y a una tasa de 0,2% en los pacientes que tomaron placebo en los estudios de fase 3.

### **Anomalías de laboratorio de interés**

Las Tablas 3 y 4 indican los valores de laboratorio de interés de los estudios clínicos fase 3 controlado con placebo. En el estudio 301 los valores séricos bajos de fósforo (7,2%) y potasio (5,3%) grado 3-4 ocurrieron más frecuentemente en el grupo de **Abiraterona** que en el grupo placebo. En el estudio 302 la alanina aminotransferasa incrementada (5,7%) de grado 3-4, valores séricos bajos de fósforo (4,8%) ocurrieron más frecuentemente en el grupo de **Abiraterona** que en el grupo placebo.

**Tabla 3: Anomalías de laboratorio de interés en el estudio 301**

Anomalía de laboratorio	ABIRATERONA N=791		Placebo N=394	
	Todos los Grados %	Grado 3-4 %	Todos los Grados %	Grado 3-4 %
Triglicéridos elevados	62,5	0,4	53,0	0
AST elevada	30,6	2,1	36,3	1,5
Bajo nivel de potasio	28,3	5,3	19,8	1,0
Bajo nivel de fósforo	23,8	7,2	15,7	5,8
ALT elevada	11,1	1,4	10,4	0,8
Bilirrubina total elevada	6,6	0,1	4,6	0

**Tabla 4: Anomalías de laboratorio de interés en el estudio 302**

Anomalía de laboratorio	ALBIRATERONA N=791		Placebo N=394	
	Todos los Grados %	Grado 3-4 %	Todos los Grados %	Grado 3-4 %
Triglicéridos elevados	21,6	0	17,4	0
AST elevada	36,2	2,6	26,5	0,6
Bajo nivel de potasio	14,4	1,7	8,1	1,1
Bajo nivel de fósforo	25,5	4,8	13,7	1,2
ALT elevada	40,8	5,7	28,0	0,7
Bilirrubina total elevada	11,3	0,2	4,4	0,2

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

No hubo informes de sobredosis de **Abiraterona** durante los estudios clínicos.

No existe un antídoto específico. En el caso de sobredosis detener la administración de **ULTRANA** y tomar las medidas generales de respaldo, incluyendo el monitoreo por arritmias e insuficiencia cardíaca y la evaluación de la función hepática.

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA DE:**

**HOSPITAL DE PEDIATRÍA R. GUTIERREZ: (01) 4962-6666/2247**

**HOSPITAL A. POSADAS: (01) 4654-6648/4658-7777**

### **PRESENTACIÓN**

Los comprimidos de **ULTRANA** (acetato de abiraterona) 250 mg son de color blanco a blanquecino, ovalado. Los comprimidos de **ULTRANA** 250 mg se encuentran disponibles en blíster Alu/PVC-PCTFE (ACLAR) Anti UV, en envase conteniendo 120 comprimidos en 12 blisters de 10 comprimidos cada uno.

### **CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO**

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C

### **INSTRUCCIONES PARA EL USO Y MANIPULACION**

Basado en su mecanismo de acción, ULTRANA puede dañar al feto en desarrollo. Por lo tanto, las mujeres que están o pueden estar embarazadas no deben manipular ULTRANA sin protección, por ejemplo, guantes (véase *Uso en Poblaciones Específicas*).

### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

*Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano comunicarse con los centros de Toxicología:*

HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011)4962-6666/2247

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011)4654-6648/6458-7777

*Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.*

*Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños.*

*Conservar a temperatura ambiente entre 15 y 30° C.*

*"Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT:*

*<http://www.anmat.gob.ar/farmacovigilancia/notificar.asp> o llamar a ANMAT responde*

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°...

Director Técnico: Herminia Teresa Telli Farmacéutica.

Razón Social: ULTRA PHARMA S.A

Dirección Completa: Avenida Iriarte 2727, C1291ACK, C.A.B.A, Argentina

Teléfono: + 54 11 4302 4666

Página Web: [www.uplweb.com](http://www.uplweb.com)

Elaboración y Acondicionamiento Primario en Laboratorio ECZANE PHARMA S.A, Laprida 43, Avellaneda, Buenos Aires, Argentina

Acondicionamiento Secundario en ULTRA PHARMA S.A, Avenida Iriarte 2727, C.A.B.A, Argentina

Fecha de última revisión: ...



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

  
anmat

TELLI Herminia Teresa  
CUIL 27251400593

**PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO**

**ULTRANA**  
**ABIRATERONA ACETATO 250 mg**  
**Comprimidos**

Lote:

Vencimiento:



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



TELLI Herminia Teresa  
CUIL 27251400593

**PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE SECUNDARIO**

**ULTRANA**

**ABIRATERONA ACETATO 250 mg**

**Comprimidos**

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Cada comprimido de ULTRANA contiene: Acetato de Abiraterona..... 250,00 mg.  
Excipientes: Lactosa, Croscarmelosa sódica, Povidona, Celulosa microcristalina, Dióxido de silicio coloidal, Laurilsulfato de sodio y Estearato de magnesio..... cs.

**ACCION TERAPEUTICA**

Inhibidor de la biosíntesis de andrógenos; código ATC: L02BX03

**CONSERVACION**

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C

**CONTENIDO 120 comprimidos.**

Envase conteniendo 12 blisters de 10 comprimidos cada uno

Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción médica.

No puede repetirse sin una nueva receta. "Ante cualquier duda consulte a su médico"

**MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

LOTE:

VENCIMIENTO:

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado Nº...

Director Técnico: Herminia Teresa Telli Farmacéutica.

Razón Social: ULTRA PHARMA S.A

Dirección Completa: Avenida Iriarte 2727, C1291ACK, C.A.B.A, Argentina

Teléfono: + 54 11 4302 4666

Página Web: [www.uplweb.com](http://www.uplweb.com)

Elaboración y Acondicionamiento Primario en Laboratorio ECZA

Buenos Aires, Argentina

Acondicionamiento Secundario en ULTRA PHARMA S.A, Avenida

Fecha de última revisión: ...



GUILLERMO CAVEA ALBERTO  
CUIL 20120911113

..B.A, Argentina

anmat

TELLI Herminia Teresa  
CUIL 27251400593



15 de noviembre de 2016

**DISPOSICIÓN N° 12706**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 58204**

**TROQUELES**

**EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000419-15-7**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

ABIRATERONA ACETATO 250 mg - COMPRIMIDO

644184

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480

INAME  
Av. Caballito 2191

INAL  
Estados Unidos 25

Edificio Central  
Av. de Mayo 869



SORANNA SANTIAGO Matias  
Horacio  
CUIL 20345159798



Buenos Aires, 15 DE NOVIEMBRE DE 2016.-

**DISPOSICIÓN N° 12706**

**ANEXO**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 58204**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Razón Social: ULTRA PHARMA S.A.

Representante en el país: No corresponde.

N° de Legajo de la empresa: 7455

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: ULTRANA

Nombre Genérico (IFA/s): ABIRATERONA ACETATO

Concentración: 250 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 669  
(C1084AAD), CABA





porcentual

**Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)**

ABIRATERONA ACETATO 250 mg

**Excipiente (s)**

LACTOSA 223,32 mg NÚCLEO 1  
CROSCARMELOSA SODICA 14,3 mg NÚCLEO 1  
POVIDONA 35,75 mg NÚCLEO 1  
CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 101) 85 mg NÚCLEO 1  
CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 200) 85,75 mg NÚCLEO 1  
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 7,15 mg NÚCLEO 1  
LAURIL SULFATO DE SODIO 3 mg NÚCLEO 1  
ESTEARATO DE MAGNESIO 10,73 mg NÚCLEO 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR) ANTI UV

Contenido por envase primario: 10 COMPRIMIDOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 12 BLISTERS

Presentaciones: 120

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L02BX03

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

Acción terapéutica: INHIBIDOR DE LA BIOSINTESIS DE ANDROGENOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: PACIENTES CON CANCER DE PROSTATA METASTASICO RESISTENTE A LA CASTARACION QUE : - SON ASINTOMTAICOS O LEVEMENTE SINTOMATICOS DESPUES DEL FRACASO DE LA TERAPIA DE DEPRIVACION ANDROGENICA - HAN RECIBIDO PREVIAMENTE QUIMIOTERAPIA CON DOCETAXEL

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ULTRA PHARMA S.A.	8965/15	AVENIDA IRIARTE 2727	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

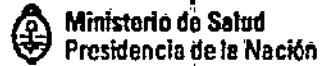
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Tecnología Médica**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Edificio Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Expediente N°: 1-0047-2000-000419-15-7



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA