República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-9867-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 5 de Diciembre de 2019

Referencia: EX-2019-85434478-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2019-85434478-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BIOPROFARMA BAGO S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada KESTAVA / ABIRATERONA ACETATO, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS / ABIRATERONA ACETATO 250 mg; aprobada por Certificado Nº 57.943.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

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° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma BIOPROFARMA BAGO S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada KESTAVA / ABIRATERONA ACETATO, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS /

ABIRATERONA ACETATO 250 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos IF-2019-100068937-APN-DERM#ANMAT y IF-2019-100068586-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-100069172-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-100069433-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 57.943, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección

de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-85434478-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.12.05 09:14:43 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.12.05 09:14:51 -03:00

PROYECTO DE ESTUCHE

KESTAVA®
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg

Comprimidos
Vía de administración: VO

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada.
120 comprimidos.

COMPOSICIÓN
Cada comprimido recubierto contiene: Abiraterona acetato 250 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato, Povidona K30, Croscarmelosa de magnesio, Dióxido de silicio coloidal, Celulosa microcristalina PH 101, Laurilsulfato de sodio

Lote: Vencimiento:

Conservación y almacenamiento: Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

Posología y forma de Administración: Ver prospecto adjunto.

MANTENER ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Dirección Técnica: Pablo G. Contino, Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº 57943

BIOPROFARMA BAGÓ S.A.
Terrada 1270 (C1416ARD)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

FARM. PABLO CONTINO
Director Técnico
M.N. 15527

BIOPROFARMA BAGÓ S.A.

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-100068937-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 7 de Noviembre de 2019

Referencia: EX-2019-85434478 ROT SEC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.07 12:54:47 -03:00

Eduardo Vedovato
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.07 12:54:48 -03:00

PROYECTO DE ETIQUETA

KESTAVA®
ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg

Comprimidos Recubiertos

Lote: Vencimiento:

Bioprofarma Bagó S.A.
Industria Argentina

FARM. PABLO CONTINO
Director Técnico
M.N. 15627
BIOPROFARMA BAGÓ S.A.

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-100068586-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 7 de Noviembre de 2019

Referencia: EX-2019-85434478 ROT PRIM

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.07 12:54:15 -03:00

Eduardo Vedovato
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.07 12:54:16 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

KESTAVA®
ACETATO DE ABIRATERONA
Comprimidos

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN
Cada comprimido de **KESTAVA®** contiene:
Abiraterona acetato..... 250,0 mg
Lactosa monohidrato..... 198,65 mg
Povidona K30..... 35,75 mg
Croscarmelosa sódica..... 42,90 mg
Estearato de magnesio..... 10,73 mg
Dióxido de silicio coloidal..... 7,15 mg
Celulosa microcritalina PH 101..... 141,23 mg
Laurilsulfato de sódio..... 28,60 mg

ACCION TERAPÉUTICA
Inhibidor de la biosíntesis de andrógenos.
Código ATC: L02BX03

INDICACIONES
KESTAVA®, en combinación con prednisona o prednisolona, está indicado para:
• El tratamiento en hombres adultos del cáncer de próstata hormonosensible metastásico de reciente diagnóstico, de alto riesgo, en combinación con terapia de deprivación de andrógenos (TDA).
• El tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en hombres adultos que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de supresión de andrógenos, en los cuales la quimioterapia no está aún clínicamente indicada.
• El tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en hombres adultos cuya enfermedad ha progresado durante o tras un régimen de quimioterapia basado en docetaxel.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Mecanismo de Acción
El acetato de abiraterona se convierte *in vivo* en abiraterona, un inhibidor de la síntesis de andrógenos, que inhibe a la 17α-hidroxilasa/C17,20-liasa (CYP17). Esta enzima se expresa en los tejidos tumorales testiculares, suprarrenales y prostáticos y es necesaria para la biosíntesis de andrógenos.

FARM. PABLO CONTINO
Director Técnico
M.N. 15527

BIOPROFARMA BAGÓ S.A.

La enzima CYP17 cataliza dos reacciones secuenciales: 1) la conversión de pregnenolona y progesterona en sus derivados 17α-hidroxilados por la actividad de la de la 17α-hidroxilasa y 2) la subsiguiente formación de la dihidroepiandrosterona (DHEA) y androstenediona, respectivamente, por la acción de la C17,20 liasa. La DHEA y la androstenediona son andrógenos y precursores de la testosterona.
La inhibición de la CYP17 por la abiraterona puede dar como resultado un aumento en la producción de mineralocorticoides en las glándulas suprarrenales.
El cáncer de próstata sensible a la acción de los andrógenos, responde al tratamiento que disminuye los niveles de andrógenos.
Las terapias de privación de andrógenos, como el tratamiento con agonistas de la LHRH o la orquiectomía, disminuyen la producción de andrógenos en los testículos, pero no afectan la producción de andrógenos por parte de las glándulas suprarrenales.
En ensayos clínicos, la abiraterona disminuyó la concentración de testosterona sérica y otros andrógenos. No es necesario monitorear los valores de testosterona sérica en pacientes en tratamiento con abiraterona.
Se observaron cambios en los valores séricos del antígeno prostático específico (APE o PSA – por sus siglas en inglés -), pero estos cambios no se correlacionaron, en los pacientes, con el beneficio clínico.

Farmacodinamia
El acetato de abiraterona reduce la concentración sérica de testosterona y otros andrógenos hasta niveles inferiores a los alcanzados utilizando solo agonistas LHRH o mediante orquiectomía. Esto se produce por la inhibición selectiva de la enzima CYP17, necesaria para la biosíntesis de andrógenos. El PSA sirve como biomarcador en pacientes con cáncer de próstata. En un estudio clínico, con pacientes en los que había fracasado un tratamiento previo de quimioterapia con taxanos, el 38% de los pacientes tratados con acetato de abiraterona presentó reducción de al menos el 50% del PSA con respecto al nivel basal, frente al 10% de los tratados con placebo.

Farmacocinética
Se estudió la farmacocinética de la abiraterona y del acetato de abiraterona en sujetos sanos y en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración. *In vivo*, el acetato de abiraterona se convierte rápidamente en abiraterona.

Absorción
Luego de la administración oral de acetato de abiraterona a pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, se tarda aproximadamente 2 horas en alcanzar la concentración plasmática máxima de absorción. Se observó acumulación de abiraterona en la fase de meseta, con una exposición dos veces mayor en el área bajo la curva

FARM. PABLO CONTINO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 15827
BIOPROFARMA BAGÓ S.A.

IF-2019-80078492-APN-DNPM#ANMAT

(ABC) en comparación con una única dosis de 1 g de acetato de abiraterona.
Los valores obtenidos en la fase de meseta de C_{max} y ABC con una dosis de abiraterona de 1 g, no sufrieron modificaciones en un rango de dosis entre 250 a 1000 mg; sin embargo, la exposición no aumentó en forma significativa cuando la dosis se duplicó de 1000 a 2000 mg.
La exposición sistémica de abiraterona aumenta cuando el acetato de abiraterona se administra con las comidas. La C_{max} y $ABC_{0-\infty}$ fueron aproximadamente entre 7 y 5 veces mayores, respectivamente, cuando el acetato de abiraterona se administró con comidas con bajo contenido graso y aproximadamente entre 17 y 10 veces mayores, respectivamente, cuando el acetato de abiraterona se administró con comidas de alto contenido graso. Teniendo en cuenta que existe una variación en el contenido y composición de las comidas, la toma de **KESTAVA®** con las comidas puede dar como resultado exposiciones muy variables. Por lo tanto, **KESTAVA®** no se debe tomar con alimentos. **KESTAVA®** debe ingerirse por lo menos dos horas antes y una hora después de las comidas. Los comprimidos deben tragarse enteros con agua.

Distribución y unión a proteínas
Abiraterona tiene una alta unión a proteínas plasmáticas (>99%), fundamentalmente a la albúmina y a la glicoproteína ácida alfa 1. Estudios *in vitro* demostraron que en concentraciones clínicamente relevantes, el acetato de abiraterona y la abiraterona no son sustratos de la glicoproteína P (P-gp) y que la abiraterona es un inhibidor de la P-gp.

Metabolismo
Luego de la administración oral de ^{14}C-acetato de abiraterona en cápsulas, el acetato de abiraterona se hidroliza a abiraterona (el metabolito activo). Es probable que esta conversión se deba a la actividad de una esterasa (que aún no fue identificada) y que no esté mediada por el sistema de las citocromos. Posteriormente la abiraterona experimenta un metabolismo que incluye sulfatación, hidroxilación y oxidación principalmente en el hígado. Los principales metabolitos de la abiraterona son el sulfato de abiraterona y el N-óxido sulfato de abiraterona (ambos inactivos), que representan cerca del 43% de la exposición cada uno. La CYP3A4 y SULT2A1 son las enzimas involucradas en la formación del N-óxido sulfato de abiraterona y la SULT2A1 en la formación del sulfato de abiraterona.

Excreción
La vida media de la abiraterona en plasma de pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración es de aproximadamente 12 ± 5 horas. Luego de la administración oral de 1 g de ^{14}C-acetato de abiraterona, aproximadamente un 88% y un 5% de la dosis radiactiva se recupera en heces y orina, respectivamente. Los principales compuestos presentes en las heces son el acetato de abiraterona sin cambios y abiraterona

FARM. PABLO CONTINO
Director Técnico
BIOPROFARMA BAGÓ S.A.

(aproximadamente el 55% y 22% de la dosis administrada, respectivamente).

Poblaciones Especiales
Pacientes con deterioro hepático
Se evaluaron los parámetros farmacocinéticos de la abiraterona en pacientes con deterioro hepático leve (N=8/Child-Pugh clase A) o moderado (N=8/Child-Pugh clase B) y en la misma cantidad de voluntarios sanos con función hepática normal. La exposición sistémica de la abiraterona luego de una sola dosis oral de 1 g administrada en condiciones de ayuno, aumentó aproximadamente 1,1 veces y 3,6 veces en los sujetos con deterioro hepático leve y moderado, respectivamente. La vida media terminal aumentó a aproximadamente 18 horas en pacientes con deterioro hepático leve y a aproximadamente 19 horas en pacientes con deterioro hepático moderado.
En otro ensayo clínico se evaluaron los parámetros farmacocinéticos de abiraterona en pacientes con deterioro hepático severo (N=8/Child-Pugh clase C) comparados contra 8 voluntarios sanos con función hepática normal. El ABC de la abiraterona aumentó aproximadamente en siete veces en sujetos con deterioro hepático severo. Además, la unión a proteínas plasmáticas fue menor en pacientes con deterioro de la función hepática, dando como resultado un aumento en dos veces en la fracción de droga libre en pacientes con deterioro hepático severo.

Pacientes con deterioro de la función renal
Se examinaron los parámetros farmacocinéticos de la abiraterona en pacientes con enfermedad renal en estadio terminal en tratamiento estable con hemodiálisis (N=8) y en voluntarios sanos con función renal normal (N=8). En la cohorte de pacientes con función renal terminal, recibieron una dosis de abiraterona (1 gramo) en ayunas una hora después de la diálisis y con muestras de sangre recolectadas hasta 96 horas posteriores a la dosis. No se observó un aumento en la exposición sistémica en pacientes con deterioro renal, en comparación con sujetos con función renal normal.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada de **KESTAVA®** es de 1g (cuatro comprimidos de 250 mg) administrado por vía oral una vez por día en combinación con 5 mg de prednisona o prednisolona por vía oral dos veces por día.
KESTAVA® se debe tomar por lo menos dos horas antes de las comidas y no ingerir ningún alimento hasta por lo menos una hora después de la toma del medicamento. Los comprimidos se deben tragar enteros con agua.

Ajuste de dosis
Deterioro hepático

FARM. PABLO CONTINO
Director Técnico
M.N. 15527
BIOPROFARMA BAGÓ S.A.

En pacientes con deterioro hepático moderado (Child-Pugh clase B), se recomienda la disminución en la dosis de **KESTAVA®** a 250 mg/día. Esta dosis (250 mg/día), puede alcanzar un ABC similar al que se observa en pacientes con función hepática normal que recibieron una dosis de abiraterona de 1.000 mg/día. Sin embargo, no hay datos clínicos con una dosis de 250 mg/día en pacientes con deterioro hepático moderado, por lo cual, se sugiere especial precaución. En estos pacientes se debe controlar los valores de ALAT, ASAT y bilirrubina antes de iniciar la terapia, en forma semanal durante el primer mes, cada dos semanas los dos meses siguientes y luego en forma mensual. Si el paciente con deterioro hepático moderado presenta un aumento en los valores de ASAT y/o ALAT mayor de 5 x el valor superior normal (VSN) o la bilirrubina total mayor que 3 x VSN, se debe discontinuar **KESTAVA®** en forma permanente. NO SE DEBEN TRATAR NUEVAMENTE A ESTOS PACIENTES CON **KESTAVA®**.

Toxicidad hepática
Se debe suspender el tratamiento con **KESTAVA®** en aquellos pacientes que durante el tratamiento presenten aumento en los valores ALAT y/o ASAT mayor a 5 x VSN. El tratamiento puede reanudarse con una dosis reducida de 500 mg/día una vez que los valores de la función hepática retornen a los valores basales. En los pacientes que reinician el tratamiento, se deben controlar los valores de transaminasas, como mínimo, cada 15 días durante los primeros tres meses y luego en forma mensual.
De ocurrir, nuevamente, un episodio de toxicidad hepática con una dosis de 500 mg/día, se debe interrumpir el tratamiento.
Si los pacientes desarrollan hepatotoxicidad grave (ALAT o ASAT 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.

Pacientes en tratamiento con inductores de la CYP3A4
Se debe evitar el uso concomitante de inductores de la CYP3A4 (por ejemplo: Fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital) en forma conjunta con **KESTAVA®**. Aunque no hay datos clínicos de ajuste de dosis en pacientes que reciben inductores potentes de la CYP3A4, debido a la potencialidad de esta interacción; si un inductor potente de la CYP3A4 se administra en forma concurrente con **KESTAVA®**, se debe duplicar la frecuencia de la dosis (por ejemplo: de 1.000 mg una vez por día a 1.000 mg dos veces por día). Si se suspende el inductor de la CYP3A4, se debe disminuir la dosis de **KESTAVA®** a la previa.

CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de la formulación.
Mujeres embarazadas o que puedan estarlo.
Insuficiencia hepática grave [Clase C de Child-Pugh].

FARM. PABLO CONTINO
Director Técnico
M.N. 13527
BIOPROFARMA BAGÓ S.A.

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Hipertensión, hipocalemia y retención hídrica por el exceso de mineralocorticoides

Abiraterona puede causar hipertensión, hipocalemia y retención de líquidos como consecuencia del aumento de mineralocorticoides, provocado por la inhibición de la CYP17.

La administración en forma conjunta de un corticoide que suprime la hormona adrenocorticotrofa (ACTH), disminuye la incidencia y severidad de estas reacciones adversas. Se debe tener un especial cuidado en aquellos pacientes con antecedentes de hipertensión arterial, hipocalemia y retención hídrica (por ejemplo: falla cardíaca, infarto de miocardio o arritmia ventricular). **KESTAVA®** se debe utilizar con precaución en aquellos pacientes con historia de enfermedad cardiovascular. No se demostró la seguridad de la abiraterona en pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda <50% o insuficiencia cardíaca clase III o IV según la *New York Heart Association* (NYHA) o insuficiencia cardíaca clase II a IV según la NYHA, dado que estos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos. Se sugiere el control de la presión arterial, de los valores de potasio y la evaluación de la retención líquida por lo menos una vez por mes. Se debe controlar la presión arterial y los valores de potasio antes y durante el tratamiento con **KESTAVA®**.

Insuficiencia suprarrenal

Se comunicó insuficiencia suprarrenal en los estudios clínicos realizados a pacientes tratados con abiraterona + prednisona, luego de la interrupción de los esteroides diarios y/o infecciones concurrentes o estrés. Este medicamento se debe utilizar con precaución y se debe controlar los signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal, particularmente en pacientes a quienes se suspenden los corticoides, disminuyen la dosis de prednisona o tienen episodios de estrés inusuales.

Los signos y síntomas de la insuficiencia suprarrenal pueden ser enmascarados por las reacciones adversas asociadas con el exceso de mineralocorticoides que se pueden observar en los pacientes tratados con abiraterona. De estar clínicamente indicado, se pueden realizar los análisis para confirmar el diagnostico de insuficiencia adrenocortical. Se puede indicar un aumento en la dosis de corticoides antes, durante y después de las situaciones de estrés.

Toxicidad hepática 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 por mes. Si

aparecen síntomas o signos clínicos indicativos de hepatotoxicidad, se debe medir inmediatamente las transaminasas séricas. Si en cualquier momento la ALAT o la ASAT 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 hepatotoxicidad grave (ALAT o ASAT 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.
Los pacientes con hepatitis vírica activa o sintomática fueron excluidos de los ensayos clínicos, en consecuencia, no existen datos que respalden el uso de abiraterona en esta población.
No hay datos sobre la seguridad ni eficacia clínica de dosis múltiples de acetato de abiraterona cuando se administra a pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Clase B o C de Child-Pugh). Se debe evaluar con precaución el uso de abiraterona a pacientes con insuficiencia hepática moderada, en los cuales el beneficio debe superar claramente el posible riesgo. KESTAVA® no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave.
Se ha reportado con el uso de abiraterona casos, raros, de insuficiencia hepática aguda y hepatitis fulminante, algunos con desenlace mortal.
Retirada de corticosteroides y respuesta a situaciones de estrés
Se recomienda precaución y monitorizar la insuficiencia adrenocortical si los pacientes dejar de tomar prednisona o prednisolona. Si se mantiene el tratamiento con KESTAVA ® después de retirar los corticosteroides, se debe controlar en los pacientes la aparición de síntomas por exceso de mineralocorticoides.
En pacientes tratados con prednisona o prednisolona que se vean sometidos a más estrés de lo habitual, puede estar indicado un aumento de la dosis de corticosteroides antes, durante y después de la situación estresante.
Densidad ósea
En los hombres con cáncer de próstata metastásico avanzado (cáncer de próstata resistente a castración) la densidad ósea puede estar reducida. El uso de acetato de abiraterona en combinación con un glucocorticoide puede aumentar este efecto

Uso previo de ketoconazol
En pacientes previamente tratados con ketoconazol para cáncer de próstata se pueden esperar menores tasas de respuesta

Hiperglucemia
El uso de glucocorticoides puede aumentar la hiperglucemia, por lo que se debe medir con frecuencia la glucemia en pacientes diabéticos.

Uso con quimioterapia

FARM. PABLO CONTINO
Director Técnico
M.N. 15357

BIOPROFARMA BAGÓ S.A.

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del uso concomitante de abiraterona con quimioterapia.

Posibles riesgos
En hombres con cáncer de próstata metastásico puede aparecer anemia y disfunción sexual incluyendo a aquellos en tratamiento con abiraterona.

Prolongación del QT
En un estudio multicéntrico, abierto, de una sola rama, 33 pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración recibieron abiraterona (1 gramo/día) en combinación con prednisona 5 mg dos veces por día. La evaluación en el segundo ciclo (día 2) demostró que no se detectaron cambios en el intervalo QT corregido (>20 ms) con referencia al estudio basal. Sin embargo, pequeños aumentos del intervalo QT corregido (<10 ms), que pueden deberse al acetato de abiraterona no pueden ser excluidos por las limitaciones en el diseño del estudio.

Lactosa
Este medicamento contiene lactosa en su composición. Los pacientes con problemas de intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción a la glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Sodio
Este medicamento también contiene más de 1 mmol (o 27,2 mg) de sodio por dosis de cuatro comprimidos, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Efectos sobre el músculo esquelético
Se han notificado casos de miopatía en pacientes tratados con abiraterona. Algunos pacientes tuvieron rabdomiólisis con insuficiencia renal. La mayoría de los casos se desarrollaron en los primeros seis meses de tratamiento y se recuperaron tras la retirada del mismo. Se recomienda precaución en los pacientes tratados simultáneamente con medicamentos asociados con casos de miopatía/rabdomiólisis.

Combinación con abiraterona y prednisona /prednisolona con Ra-223
El tratamiento con abiraterona y prednisona /prednisolona en combinación con Ra-223 está contraindicado, debido a un aumento del riesgo de fracturas y una tendencia a una mayor mortalidad entre los pacientes con cáncer asintomáticos o levemente sintomáticos tal y como se observó en ensayos clínicos.

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

FARM. PABLO CONTINO
Director Técnico
M.N. 15527

BIOPROFARMA BAGÓ S.A.

Embarazo
Categoría X.
La abiraterona puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas basándose en su mecanismo de acción y los hallazgos en animales. Mientras no existan ensayos clínicos bien controlados y adecuados de abiraterona en mujeres embarazadas, **KESTAVA®** no esta indicado en mujeres.

Lactancia
KESTAVA® no esta indicado para su uso en mujeres. Se desconoce si el acetato de abiraterona se excreta por la leche materna. Habida cuenta que muchas drogas se eliminan por leche materna y por el potencial de reacciones adversas serias en lactantes, se debe tomar la decisión de discontinuar la lactancia o discontinuar la droga, tomando en cuenta la importancia de la droga para la madre.

Uso pediátrico
No se estableció la seguridad y efectividad de abiraterona en población pediátrica.

Uso geriátrico
En estudios clínicos no hubo diferencias en la seguridad y efectividad entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes. Otros reportes clínicos no identificaron diferencias en la respuesta entre los ancianos y jóvenes. Pero, no puede ser descartada, una mayor sensibilidad en pacientes mayores.

Deterioro hepático
No se debe utilizar Kestava® en pacientes con deterioro hepático severo (Child-Pugh clase C).

Deterioro renal
No se requiere ajuste de dosis en pacientes con deterioro renal.

Interacciones
Drogas que inhiben o inducen a las enzimas CYP3A4
En base a datos *in vitro*, la abiraterona es un substrato de la CYP3A4.
En un estudio clínico de interacciones de drogas, la administración de rifampicina (un fuerte inductor de la CYP3A4) 600 mg/día durante 6 días seguido por una dosis simple de 1000 mg de acetato de abiraterona, disminuyó la exposición a la abiraterona en un 55%. Se debe evitar la administración de inductores de la CYP3A4 (por ejemplo: fenitoina, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital), durante el tratamiento con **KESTAVA®**. De no poder evitarse esta situación, se debe aumentar la frecuencia de la dosis de **KESTAVA®**.

FARM. PABLO CONTINO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 15527

BIOPROFARMA BAGÓ S.A.

En la situación contraria, la administración concurrente de un fuerte inhibidor de CYP3A4, no tuvo efectos clínicamente importantes sobre la farmacocinética de la abiraterona.

Efectos de la abiraterona sobre otras drogas.
La abiraterona es un inhibidor de las enzimas hepáticas CYP2D6 y CYP2C8. En un ensayo de interacciones entre drogas, la Cmax y ABC del dextrometorfano (sustrato de la CYP2D6) aumentó 2,8 y 2,9 veces; respectivamente cuando se administró con una dosis de acetato de abiraterona de 1.000 mg/día y prednisona 5 mg dos veces por día. Se debe evitar la administración conjunta del acetato de abiraterona con sustratos de la CYP2D6 con un índice terapéutico estrecho (por ejemplo tioridazina). De no existir tratamientos alternativos o de no poder utilizarse, se debe tener una extrema precaución o se debe considerar la disminución en la dosis de la droga substrato de la CYP2D6.

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad
En un estudio de carcinogénesis de dos años en ratas el acetato de abiraterona de 5, 15 y 50 mg/kg/día machos y de 15, 50 y 150 mg/kg/día para hembras. El acetato de abiraterona aumentó la incidencia de adenomas de células intersticiales en todos los niveles estudiados. Estos hallazgos son consistentes con la actividad farmacológica de la abiraterona. Las ratas son más sensibles que los humanos a desarrollar tumores intersticiales en los testículos. El acetato de abiraterona no fue carcinogénica en ratas hembras con valores de exposición hasta 0,8 veces la exposición en los humanos basándose en el ABC.
El acetato de abiraterona no fue carcinogénico en un estudio de 6 meses en ratón transgénico (Tg.rasH2).
El acetato de abiraterona y la abiraterona no indujeron mutaciones en el ensayo de mutagénesis microbiana (test de Ames) y no fueron clastogénicos tanto en test *in vitro* como *in vivo* con linfocitos humanos primarios ni en el ensayo *in vivo* de micronúcleos en ratas.
El acetato de abiraterona puede deteriorar las funciones reproductivas y la fertilidad en humanos, basándonos en hallazgos animales. En estudios de toxicidad en ratas machos (entre 13 a 25 semanas) y en monos (39 semanas), se reportaron atrofia, aspermia/hipoespermia e hiperplasia en el sistema reproductivo. Se utilizó una dosis de ≥50 mg/kg/día en ratas y ≥250 mg/kg/día en monos y fue consistente con la actividad antiandrogénica de la abiraterona. Estos efectos fueron observados en ratas con una exposición sistémica similar a los humanos y en monos con una exposición aproximada de 0,6 veces la observada en los humanos basándose en el ABC.
En estudios de fertilidad en ratas macho tratados durante 4 semanas con una dosis ≥30 mg/kg/día, se reportó, una disminución en el peso de los órganos del sistema reproductivo, una reducción en el recuento de esperma, motilidad de esperma reducida, alteración en la morfología de esperma y disminución en la fertilidad. El apareamiento entre hembras no

IF-2019-80070042-APN-DNPM#ANMAT
PABLO CONTINO
Director Técnico
M.N. 15527
BIOPROFARMA BAGÓ S.A.

tratadas con machos que recibieron 30 mg/kg/día de acetato de abiraterona resultó en una disminución en el número de cuerpos lúteos, implantes y embriones vivos y en un aumento en la incidencia de pérdidas de implantaciones. Los efectos en rata macho fueron reversibles luego de 16 semanas desde la última administración de abiraterona.
Se reportó un aumento en la incidencia de ciclos estrogénicos irregulares o extendidos y pérdidas previas a la implantación (dosis 300 mg/kg/día) en ratas hembras tratadas durante dos semanas hasta el séptimo día del embarazo con una dosis ≥30 mg/kg/día. No hubo diferencia en el apareamiento, fertilidad y camadas en ratas hembras que recibieron abiraterona. Los efectos en las ratas hembras fueron reversibles luego de 4 semanas de la última administración de abiraterona. La dosis de 30 mg/kg /día en ratas es de aproximadamente 0,3 veces la dosis recomendada de 1.000 mg/día en base al área de superficie corporal.

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 disminución en los niveles circulantes de testosterona con acetato de abiraterona en aproximadamente la mitad de la exposición clínica humana basada en el ABC. Como resultado, se observaron disminuciones en el peso de los órganos y toxicidades en el aparato reproductor masculino y femenino, las glándulas suprarrenales, hígado y 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 partes de ≥ 50 mg/kg/día (1,14 veces la exposición clínica humana basada en el ABC). En el estudios de 39 semanas con monos, no se observaron cataratas con las dosis más elevadas (2 veces la exposición clínica basada en el ABC). Todas las otras toxicidades asociadas con el acetato de abiraterona se resolvieron o revirtieron parcialmente después de un período de recuperación de 4 semanas.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes observadas son edema periférico, hipopotasemia, hipertensión e infección urinaria.
Otras reacciones adversas importantes incluyen, trastornos cardíacos, hepatotoxicidad, fracturas y alveolitis alérgica.
El acetato de abiraterona puede causar hipertensión, hipopotasemia y retención de líquidos como consecuencia farmacodinámica de su mecanismo de acción. En los ensayos clínicos, las reacciones adversas esperadas a los mineralocorticoides se observaron con más frecuencia en los pacientes tratados con acetato de abiraterona que en los que recibieron placebo: hipopotasemia 18% frente al 8%; hipertensión 22% frente al 16% y retención de líquidos (edema periférico) 23% frente al 17%, respectivamente. En los pacientes tratados con acetato de abiraterona, se

FARM. PABLO CONTINO
Director Técnico
M.N. 15527
BIOPROFARMA BAGÓ S.A.

observó hipopotasemia grado 3 y 4 de CTCAE (versión 4.0) e hipertensión arterial grado 3 y 4 de CTCAE en el 8% y el 5% de los pacientes, respectivamente. Las reacciones a los mineralocorticoides generalmente se controlaron bien con tratamiento médico. El uso simultáneo de un corticosteroide reduce la incidencia y la intensidad de estas reacciones adversas.
En los estudios de pacientes con cáncer de próstata avanzado metastásico que estaban tomando un análogo de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), o que se habían sometido a una orquiectomía, se les administró acetato de abiraterona en una dosis de 1.000 mg diarios en combinación con prednisona o prednisolona a dosis bajas (10 mg al día).
Las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos y durante la experiencia pos comercialización se enumeran a continuación en orden de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000) y no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos y pos comercialización

Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes: infección urinaria. Frecuentes: sepsis.
Trastornos endócrinos	Poco frecuentes: insuficiencia adrenal.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes: hipopotasemia. Frecuentes: hipertrigliceridemia.
Trastornos cardíacos	Frecuentes: insuficiencia cardíaca*, angina de pecho, arritmia, fibrilación auricular, taquicardia no conocida, infarto de miocardio. Frecuencia no conocida: prolongación del intervalo QT.
Trastornos vasculares	Muy frecuentes: hipertensión.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Raras: alveolitis alérgica.[a]
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes: diarrea. Frecuentes: dispepsia.
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes: aumento ALAT/ASAT. Raras: hepatitis fulminante, insuficiencia hepática aguda
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Frecuentes: exantema.
Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes: miopatía, rabdomiólisis.
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes: hematuria.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes: edema periférico.

FARM. PABLO CONTINO
Director Técnico
M.N. 15527

BIOPROFARMA BAGÓ S.A.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuentes: fracturas.**

* La insuficiencia cardíaca incluye insuficiencia cardíaca congestiva, disfunción ventricular izquierda y disminución de la fracción de eyección.
** Fracturas incluyen todas las fracturas excepto la fractura patológica y osteoroporosis.
[a] Notificaciones espontáneas procedentes de la experiencia pos comercialización.

En pacientes tratados con acetato de abiraterona se observaron las siguientes reacciones adversas grado 3 de CTCAE: 5% hipopotasemia; 2% de infecciones urinarias, 4% aumento de la ALAT/ASAT, 6% hipertensión, y 2% fracturas; edema periférico, insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular, un 1% en cada caso. En < 1% de los pacientes se observó hipertrigliceridemia grado 3 de CTCAE y angina de pecho. En < 1% de los pacientes se observó infección urinaria, elevación de la alanina aminotransferasa y/o elevación de la aspartato aminotransferasa, hipopotasemia, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular y fracturas Grado 4 de CTCAE.
Se observó una mayor incidencia de hipertensión e hipopotasemia en la población hormonosensible. Se notificó hipertensión en el 36,7% de los pacientes en la población hormonosensible en comparación con otros estudios (11,8% y 20,2%). Se comunicó hipopotasemia en el 20,4% de los pacientes en la población hormonosensible en un ensayo clínicos, en comparación con otros, donde el porcentaje fue del 19,2% y 14,9%.
La incidencia y la gravedad de los efectos adversos fue mayor en el subgrupo de pacientes con un estado funcional basal ECOG 2 y también en los pacientes de edad avanzada (≥ 75 años).

Descripción de algunas reacciones adversas

Reacciones cardiovasculares

En los tres ensayos fase III se excluyó a los pacientes con hipertensión no controlada, cardiopatía clínicamente significativa manifestada por infarto de miocardio o episodios trombóticos arteriales en los últimos 6 meses, angina grave o inestables o insuficiencia cardíaca de clase III o IV de la NYHA o insuficiencia cardíaca de clase II a IV o fracción de eyección cardíaca < 50%. Todos los pacientes incluidos en el estudio (tanto los que recibieron principio activo como placebo) recibieron simultáneamente tratamiento de deprivación de andrógenos, predominantemente con el uso de análogos de la LHRH, que se ha asociado a diabetes, infarto de miocardio, accidente cerebro vascular y muerte súbita cardíaca. La incidencia de reacciones adversas cardiovasculares en los estudios de fase III en los pacientes tratados con acetato de abiraterona frente a los tratados con placebo fue: fibrilación auricular 2,6% frente al 2 %; taquicardia 1,9% frente al 1 %; angina de pecho 1,7% frente al 0,8%; insuficiencia cardíaca 0,7% frente al 0,2% y arritmia 0,7% frente al 0,5%.

Hepatoxicidad

FARM. PABLO CONTINO
Director Técnico
M.N. 15527

BIOPROFARMA BAGÓ S.A.

Se ha notificado hepatotoxicidad con aumento de ALAT, ASAT y bilirrubina total en pacientes tratados con acetato de abiraterona. En los ensayos clínicos fase III se notificó hepatotoxicidad de grado 3 y 4 (por ejemplo un aumento de ALAT o ASAT < 5 x LSN o aumento de la bilirrubina > 1,5 x LSN) en aproximadamente el 6% de los pacientes que recibieron acetato de abiraterona, generalmente en los 3 meses siguientes al inicio del tratamiento. En uno de los ensayos, se observó hepatotoxicidad de grado 3 o 4 en el 8,4% de los pacientes tratados con abiraterona. Diez pacientes tratados con abiraterona suspendieron el tratamiento por hepatotoxicidad, dos presentaron hepatotoxicidad de grado 2, seis tuvieron toxicidad hepática de grado 3 y dos de grado 4. Ningún paciente falleció por toxicidad hepática en uno de los ensayos clínicos. En otros estudios clínicos en fase III, los pacientes con valores basales elevados de ASAT y ALAT tuvieron más probabilidades de presentar aumentos en la pruebas de función hepática que los que empezaron el estudio con valores normales. Cuando los valores de ALAT y ASAT se elevaron > 5 x LSN o la bilirrubina se elevó > 3 x LSN, se interrumpió o se suspendió el tratamiento con acetato de abiraterona. En dos casos pacientes con función hepática basal normal presentaron elevaciones de la ALAT o la ASAT de 15 a 40 x LSN y aumento de la bilirrubina de 2 a 6 x LSN. Tras la suspensión del tratamiento, se normalizaron los resultados de las pruebas de la función hepática de ambos pacientes y en un paciente se pudo reanudar el tratamiento sin que reaparecieran las elevaciones. En otro estudio clínico, se comunicaron aumentos de la ASAT o la ALAT de grado 3 o 4 en 35 pacientes (6,5%) tratados con acetato de abiraterona. Los aumentos de las aminotransferasas se resolvieron en todos los pacientes en todos los pacientes excepto en 3 casos (dos pacientes con nuevas metástasis hepáticas múltiples y 1 paciente con aumento de la ASAT alrededor de 3 semanas después de la última dosis de acetato de abiraterona). En los ensayos clínicos de fase III se notificaron suspensiones del tratamiento debido a aumentos de la ALAT y la ASAT o función hepática anormal en el 1,1% de los pacientes tratados con acetato de abiraterona y en el 0,6% de los tratados con placebo; no se notificaron muertes por episodios de toxicidad hepática.

En los ensayos clínicos, el riesgo de toxicidad hepática disminuyó al excluir a los pacientes con hepatitis basal o anomalías significativas basales de las pruebas de función hepática. En uno de los ensayos, se excluyeron los pacientes con valores basales de ASAT y ALAT > 2,5 x LSN, bilirrubina > 1,5 x LSN o aquellos con hepatitis vírica activa o sintomática o enfermedad hepática crónica; ascitis o trastornos hemorrágicos secundarios a disfunción hepática. En uno de los ensayos, se excluyó a los pacientes con valores basales de ALAT y ASAT ≥ 2,5 x LSN en ausencia de metástasis hepáticas y > 5 x LSN en presencia de metástasis hepáticas y se excluyó a los que tenían valores basales de ALAT y ASAT ≥ 2,5 x LSN. Los resultados anormales en las pruebas de función hepática obtenidos en pacientes que participaron en ensayos clínicos recibieron una respuesta contundente, consistente en la interrupción del tratamiento y su reanudación

únicamente cuando las pruebas de la función hepática se normalizaron y retornaron a los valores basales del paciente. El tratamiento no se reanudó en pacientes con elevaciones de la ALAT y ASAT > 20 x LSN. No se ha establecido la seguridad de la reanudación del tratamiento en dichos pacientes. Se desconoce el mecanismo de hepatotoxicidad.

Experiencia pos mercadeo
Las siguientes reacciones adversas fueron identificadas luego de la aprobación de acetato de abiraterona. Habida cuenta que estas reacciones fueron reportadas en forma voluntaria desde una población de un tamaño incierto, no siempre fue posible estimar la frecuencia o establecer la relación causal con la exposición a la droga.
Desordenes respiratorios, torácicos o mediastinales: neumonitis no infecciosa.
Desordenes músculo esqueléticos y del tejido conectivo: miopatía, incluso rabdomiólisis.

SOBREDOSIFICACIÓN
Es limitada la experiencia con sobredosis por acetato de abiraterona.
No existe un antídoto específico. De ocurrir un evento de sobredosis, se debe suspender la terapia con **KESTAVA®** y tomar las medidas de soporte generales, incluyendo el monitoreo de arritmias, la falla cardiaca 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:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: 0800-444-8694
(011) 4962-6666 / 2247.
Hospital A. Posadas: 0800-333-0160
(011) 4654-6648 / 4658-7777

PRESENTACIONES
Envase conteniendo 120 comprimidos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO
Consérvese a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

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

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

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS
Si considera que alguno de los efectos adversos es grave o no está mencionado en este prospecto, informe a:
Bioprofarma Bagó S.A.
(011) 4016-6200

FARM. PABLO CONTINO
Director Técnico
Mat. 15524

BIOPROFARMA BAGÓ S.A.

farmacovigilancia@bioprofarma.com
Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede también llamar o completar la ficha que se encuentra en la web de
ANMAT
0800-333-1234

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico.

Elaborado en: Ernesto de las Carreras Nº 2469/71 esquina Uruguay Nº 3688, Beccar, San Isidro, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 57.943

Prospecto Aprobado por la ANMAT Disp. Nº

BIOPROFARMA BAGÓ S.A.
Terrada 1270 (C1416ARD)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Tel: (54-11) 4016-6200
Fax: (54-11) 4016-6222
www.bioprofarma-bago.com.ar
farmacovigilancia@bioprofarma.com

Fecha última revisión:

FARM. PABLO CONTINO
Director Técnico
MN 15527
BIOPROFARMA BAGÓ S.A.

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-100069172-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 7 de Noviembre de 2019

Referencia: EX-2019-85434478 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.07 12:55:14 -03:00

Eduardo Vedovato
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.07 12:55:14 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

KESTAVA®
ACETATO DE ABIRATERONA
Comprimidos
Vía de administración: VO

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su médico. Guarde esta información, puede necesitar leerla nuevamente. Verifique que este medicamento corresponda exactamente al indicado por su médico.
Este producto se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas que tengan los mismos síntomas ya que puede perjudicarles.
Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si este no se encuentra mencionado en este folleto, informe a su médico.

¿Qué es KESTAVA® (ACETATO DE ABIRATERONA) y para que se utiliza?

KESTAVA® es un medicamento que contiene acetato de abiraterona como principio activo. Funciona provocando que su organismo deje de producir testosterona pudiendo retrasar el crecimiento del cáncer de próstata.
KESTAVA® se utiliza para el tratamiento del cáncer de próstata en hombres adultos que se ha extendido a otras partes del cuerpo.
Cuando tome este medicamento, su médico le recetará además otro medicamento llamado prednisona o prednisolona, para disminuir la posibilidad de sufrir un aumento de la tensión arterial, que acumule demasiada cantidad de agua en su cuerpo (retención de líquidos) o que disminuya los niveles de potasio en su sangre.

ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO

KESTAVA® sólo debe ser prescripto por un médico con experiencia en tratamientos oncológicos. Siga las indicaciones de su médico cuidadosamente, aun si éstas difieren de la información general que contiene este prospecto.

No debe recibir éste medicamento si:

- Es alérgico al acetato de abiraterona o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- Está embarazada o cree que pudiera estarlo. **KESTAVA®** no se debe utilizar en mujeres.

FABIÁN PABLO CONTINO
Director Técnico
M.N. 15527

BIOPROFARMA BAGÓ S.A.

- Si tiene una enfermedad grave en el hígado.
- En combinación con Ra-223 (que se usa para el tratamiento del cáncer de próstata).

Consulte a su médico antes de empezar a usar KESTAVA® si:

- Tiene problemas de hígado
- Ha tenido la tensión arterial alta o insuficiencia cardíaca o niveles bajos de potasio en sangre (los valores bajos de potasio en sangre pueden aumentar el riesgo de problemas en el ritmo cardíaco).
- Ha tenido otros problemas de corazón o de los vasos sanguíneos
- Tiene un ritmo cardíaco rápido o irregular
- Tiene dificultad para respirar
- Ha engordado rápidamente
- Tiene hinchazón en los pies, tobillos o piernas
- Ha tomado en el pasado un medicamento conocido como ketoconazol para el cáncer de próstata
- Sobre la necesidad de tomar este medicamento con prednisona o prednisolona
- Sobre posibles efectos adversos en sus huesos
- Tiene un nivel alto de azúcar en sangre

Informe a su médico si 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 o nauseas 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 en la sangre, disminución del deseo sexual y casos de debilidad muscular y/o dolor muscular.
KESTAVA® no se debe administrar en combinación con Ra-223 debido a un posible aumento del riesgo de fractura ósea o fallecimiento.
Si planea tomar Ra-223 después del tratamiento con KESTAVA® y prednisona/prednisolona, usted debe esperar 5 días antes de empezar el tratamiento con Ra-223.

Si tiene dudas sobre algunas de las condiciones mencionadas, consulte con su médico.
Su médico decidirá si **KESTAVA®** es adecuado para usted.

Análisis de sangre
El acetato de abiraterona puede afectar a su hígado aunque no tenga ningún síntoma. Mientras esté tomando este medicamento, su médico le hará análisis de sangre para controlar los efectos en su hígado.

FARM. PABLO CONTINO
M.N. 15527
BIOPROFARMA BAGÓ S.A.

Niños y Adolescentes
KESTAVA® no está recomendado en personas menores de 18 años. Si un niño o un adolescente ingiere accidentalmente KESTAVA®, debe acudir inmediatamente al hospital y llevar el prospecto con usted para enseñárselo al médico de urgencia.

Uso de KESTAVA® con otros medicamentos.
Informe a su médico si está recibiendo, ha recibido recientemente o podría tener que recibir cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta médica y las plantas medicinales. Esto es importante porque el acetato de abiraterona puede aumentar los efectos de una serie de medicamentos incluyendo medicamentos para el corazón, tranquilizantes, medicamentos a base de plantas medicinales (p. ej., Hierba de San Juan.) y otros. Su médico puede considerar cambiar la dosis de estos medicamentos. Además, algunos medicamentos pueden aumentar o disminuir los efectos del acetato de abiraterona. Esto puede dar lugar a efectos adversos o a que el acetato de abiraterona no actúe tan bien 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);
Que aumenten 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 -), moxifloxacino (un antibiótico), antipsicóticos (usados para las enfermedades mentales graves).
Consulte a su médico si está tomando alguno de los medicamentos listado arriba.

Uso de KESTAVA® con alimentos
Este medicamento ***no se debe tomar con alimentos*** La toma del acetato de abiraterona con alimentos puede provocar efectos adversos.

<u>Embarazo y lactancia</u>
KESTAVA® no está indicado en las mujeres.

- Este medicamento puede ser perjudicial para el feto si lo toma una mujer embarazada, y no se debe administrar a mujeres durante el período de lactancia del niño.
- Las mujeres embarazadas o que crean que puedan estarlo deben llevar guantes si necesitan tocar o manipular acetato de abiraterona. Si mantiene relaciones sexuales con una mujer en edad fértil, debe utilizar un preservativo y otro método anticonceptivo eficaz. Si mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, debe utilizar un preservativo para proteger al feto.

FARM. PABLO CONTINO
Director Técnico
BIOPROFARMA BAGÓ S.A.

Conducción y uso de máquinas
Es poco probable que este medicamento afecte a su capacidad para conducir o utilizar herramientas o máquinas.

KESTAVA® contiene lactosa y sodio
- **KESTAVA®** contiene lactosa (un tipo de azúcar). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.
- Este medicamento también contiene aproximadamente 27 mg de sodio en una dosis diaria de cuatro comprimidos, algo que deben tener en cuenta los pacientes que sigan una dieta pobre en sodio.

USO APROPIADO DEL MEDICAMENTO
Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico.
En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

¿Cómo se administra KESTAVA®?
Siga exactamente las instrucciones de administración de **KESTAVA®** indicadas por su médico. Consulte a su médico o al equipo de salud si tiene dudas.
La dosis recomendada es de 1.000 mg, (cuatro comprimidos) una vez al día.

¿Cómo y cuándo tomarlo?
No tome **KESTAVA®** con alimentos. Tómelo al menos dos horas después de la comida o una hora antes de la misma. Por ejemplo, puede tomarlo dos horas después del desayuno o una hora antes del almuerzo o cena. Tome **KESTAVA®** a la misma hora del día.
Trague los comprimidos enteros con agua, y uno detrás de otro. No rompa o triture los comprimidos ya que esto afecta a la manera en la que el medicamento se absorbe y puede aumentar la posibilidad de producir efectos indeseables.

FARM. PABLO CONTINO
Director Técnico
M.N. 15527
BIOPROFARMA BAGO S.A.

KESTAVA® se administra junto con un medicamento llamado prednisona o prednisolona. Tome estos siguiendo exactamente las instrucciones de su médico.
Tendrá que tomar prednisona o prednisolona todos los días mientras esté tomando **KESTAVA®**.
Si tiene una urgencia médica, es posible que haya que ajustar la cantidad de prednisona o prednisolona que toma. Su médico le indicará si es necesario modificar la cantidad de prednisona o prednisolona que toma. No deje de tomar prednisona o prednisolona a menos que se lo indique su médico.
Es posible también que su médico le recete otros medicamentos mientras esté tomando **KESTAVA®** y prednisona o prednisolona.

Si toma más KESTAVA® del que debe
Si toma más del que debiera, consulte a su médico o acuda al hospital inmediatamente.

¿Qué sucede si me salteo una dosis?
Si olvidó tomar **KESTAVA®** o prednisona o prednisolona, tome la dosis habitual al día siguiente.
Si olvidó tomar **KESTAVA®** o prednisona o prednisolona durante más de un día, consulte a su médico inmediatamente.
Tome **KESTAVA®** durante el tiempo que le haya recomendado su médico. No interrumpa el tratamiento a menos que su médico se lo aconseje.

Durante cuánto tiempo tomar **KESTAVA®**
Su médico le indicará cuanto tiempo debe tomar el medicamento.

Si interrumpe el tratamiento con KESTAVA®
No deje de tomar KESTAVA® o prednisona o prednisolona a menos que su médico se le indique.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

FARM. PABLO CONTINO
Director Técnico
M.N. 15527

EFECTOS INDESEABLES
Al igual que todos los medicamentos, **KESTAVA®** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.
Deje de tomar **KESTAVA®** y acuda a su médico inmediatamente si presenta algunos de los efectos siguientes: Debilidad muscular, contracciones musculares o aceleración del latido cardíaco (palpitaciones). Pueden ser signos de un nivel bajo de potasio en su sangre.

Otros efectos adversos son:

- **Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):
  Retención de líquidos en las piernas o los pies, disminución del nivel de potasio en sangre, tensión arterial alta, infección urinaria, diarrea.
- **Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):
  Niveles altos de grasas en sangre, , dolor en el pecho, trastornos del ritmo cardíaco, insuficiencia cardíaca, taquicardia, infecciones graves llamadas sepsis, fracturas de hueso, indigestión, sangre en la orina, erupción cutánea.
- **Poco frecuente** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):
  Problemas de las glándulas suprarrenales (relacionados con problemas con la sal y el agua), ritmo cardíaco anormal (arritmia), debilidad muscular y/o dolor muscular.
- **Raras** (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):
  Irritación en el pulmón (también llamado alveolitis alérgica).
  Fallo en el funcionamiento del hígado (también llamada insuficiencia hepática aguda)
- **No conocida** (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):
  Ataque al corazón, cambios en el electrocardiograma – ECG (prolongación del QT).

Puede producirse pérdida de densidad del hueso en hombres que reciben tratamiento para el cáncer de próstata. El acetato de abiraterona en combinación con prednisona o prednisolona puede aumentar esta pérdida de densidad del hueso.

RECORDATORIO
Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

PRESENTACIONES
Frasco plástico conteniendo 120 comprimidos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO
KESTAVA® debe conservarse a temperatura ambiente entre 15ºC y 30ºC.

FARM. PABLO CONTINO
Director Técnico
BIOPROFARMA BAGÓ S.A.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o no está mencionado en este prospecto, informe a su médico; o al laboratorio Bioprofarma Bagó S.A., teléfono (011) 4016-6200; e-mail: farmacovigilancia@bioprofarma.com

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede también llamar o completar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: Tel: 0800-333-1234 .

No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico

Elaborado en: Ernesto de las Carreras Nº 2469/71 esquina Uruguay Nº 3688, Beccar, San Isidro, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 57.943

Prospecto Aprobado por ANMAT Disp. Nº

BIOPROFARMA BAGÓ S.A.
Terrada 1270 (C1416ARD)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Tel: (54-11) 4016-6200
Fax: (54-11) 4016-6222
www.bioprofarma-bago.com.ar

Fecha última revisión:
Código:

FARM. PABLO CONTINO
Director Técnico
M.N. 15527

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-100069433-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 7 de Noviembre de 2019

Referencia: EX-2019-85434478 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.07 12:55:39 -03:00

Eduardo Vedovato
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.07 12:55:40 -03:00