



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Disposición**

**Número:** DI-2018-2603-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Lunes 19 de Marzo de 2018

**Referencia:** 1-0047-0000-004792-17-7

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-004792-17-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO DOSA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ABIRATERONA DOSA / ABIRATERONA ACETATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO, ABIRATERONA ACETATO 250 mg, aprobada por Certificado N° 57.526.

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 N° 4/13.

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

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

**DISPONE:**

**ARTICULO 1º.** – Autorízase a la firma LABORATORIO DOSA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ABIRATERONA DOSA / ABIRATERONA ACETATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO, ABIRATERONA ACETATO 250 mg. el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-01229110-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-01229167-APN-DERM#ANMAT.

**ARTICULO 2º.** – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 57.526, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

**ARTICULO 3º.** - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos.  
**Cumplido, archívese.**

**EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-004792-17-7**

Digitally signed by LEDE Roberto Luis  
Date: 2018.03.19 09:31:46 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Ledo  
Sub-Administrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
ou=MINISTERIO DE MODERNIZACION GO-Secretaria de  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUI1  
30715117564  
Date: 2018.03.19 09:31:47 -0300



# KIGAR® ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg

## Comprimidos

Industria Argentina

Venta bajo Receta Archivada

Administración por vía oral

**KIGAR® SE ENCUENTRA BAJO UN PLAN DE GESTIÓN DE RIESGOS**

### Fórmula cualicuantitativa

Cada comprimido contiene:

Acetato de abiraterona 250,00 mg

### Excipientes:

Lactosa, Croscarmelosa Sódica; Povidona; Lauril Sulfato de sodio; Celulosa Microcristalina; Dióxido de silicio Coloidal; Estearato de magnesio.

### Indicaciones terapéuticas

KIGAR® está indicado con prednisona o prednisolona para:

- El tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en hombres adultos que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de deprivación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aún clínicamente indicada.
- 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.

### Posología y forma de administración

#### Posología

La dosis recomendada es de 1.000 mg (cuatro comprimidos de 250 mg) en una sola dosis diaria que no se debe tomar con alimentos.

La toma de los comprimidos con alimentos aumenta la exposición sistémica a abiraterona, KIGAR® se debe tomar en combinación con prednisona o prednisolona a dosis bajas. La dosis recomendada de prednisona o prednisolona es de 10 mg al día.

Se debe mantener la castración médica con un análogo de la LHRH durante el tratamiento en los pacientes no sometidos a castración quirúrgica.

Se debe medir las concentraciones séricas de transaminasas antes de iniciar el tratamiento, cada dos semanas durante los tres primeros meses de tratamiento y posteriormente una vez al mes. Una vez al mes se debe monitorizar la presión arterial, el potasio sérico y la retención de líquidos. Sin embargo, se debe monitorizar a los pacientes con un riesgo significativo de insuficiencia cardíaca congestiva cada 2 semanas durante los primeros tres meses de tratamiento y posteriormente una vez al mes.

En los pacientes con hipopotasemia preexistente o en aquellos que desarrollan hipopotasemia durante el tratamiento con acetato de abiraterona, se debe considerar mantener el nivel de potasio del paciente  $\geq 4,0$  mM.

En cuanto a los pacientes que presenten toxicidades de Grado  $\geq 3$ , incluyendo hipertensión, hipopotasemia, edema y otras toxicidades no relacionadas con los mineralocorticoides, se debe suspender el tratamiento y establecer un control médico apropiado.

El tratamiento con acetato de abiraterona no se debe reanudar hasta que los síntomas de la toxicidad se hayan resuelto a Grado 1 o a la situación basal.

Si se olvida una dosis diaria de acetato de abiraterona, prednisona o prednisolona, se debe reanudar el tratamiento al día siguiente con las dosis diarias habituales.

### Hepatotoxicidad

En pacientes que desarrollan hepatotoxicidad durante el tratamiento (elevación de la alanina aminotransferasa [ALT] o elevación de la aspartato aminotransferasa [AST] más de 5 veces por encima del límite superior de la normalidad [LSN]), se debe suspender el tratamiento inmediatamente.



Una vez que las pruebas de la función hepática vuelvan a los valores basales del paciente, el tratamiento podrá reanudarse con una dosis reducida de 500 mg (dos comprimidos) una vez al día, en los pacientes que reanuden el tratamiento, se debe monitorizar las transaminasas séricas como mínimo una vez cada dos semanas durante tres meses y, posteriormente, una vez al mes. Si la hepatotoxicidad reaparece con la dosis reducida de 500 mg al día, se debe interrumpir el tratamiento.

Si los pacientes desarrollan hepatotoxicidad grave (ALT o AST 20 veces por encima del límite superior de la normalidad) en cualquier momento durante el tratamiento, se debe suspender el mismo y no se debe reanudar en estos pacientes.

#### *Insuficiencia hepática*

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve preexistente, Clase A de Child-Pugh.

La insuficiencia hepática moderada (Clase B de Child-Pugh), ha mostrado que aumenta la exposición sistémica a abiraterona aproximadamente cuatro veces después de una dosis única oral de 1.000 mg de acetato de abiraterona.

No hay datos clínicos de seguridad ni eficacia de dosis múltiples de acetato de abiraterona administrados a pacientes con insuficiencia hepática moderada grave (Child-Pugh Clase B o C). No se pueden predecir ajustes de dosis.

Se debe evaluar con precaución el uso de KIGAR® en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en los cuales el beneficio debe superar claramente el posible riesgo. KIGAR® no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave.

#### *Insuficiencia renal*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Sin embargo, no existe experiencia clínica en pacientes con cáncer de próstata e insuficiencia renal grave, por lo que se recomienda precaución en estos pacientes.

#### *Población pediátrica*

No existe una indicación específica para este medicamento en la población pediátrica, puesto que el cáncer de próstata no está presente en niños ni adolescentes.

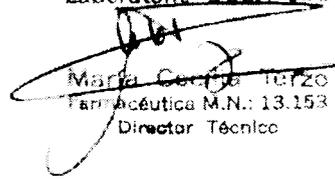
#### Forma de administración

Kigar® se debe tomar por lo menos dos horas después de las comidas y no ingerir ningún alimento hasta por lo menos una hora después. Los comprimidos se deben tragar enteros con agua.

#### **Contraindicaciones**

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

Laboratorio DOSA S.A.

  
María Concha Terzo  
Farmacéutica M.N.: 13.153  
Director Técnico

#### **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

##### Hipertensión, hipopotasemia, retención de líquidos e insuficiencia cardíaca por exceso de mineralocorticoides.

KIGAR® puede causar hipertensión, hipopotasemia y retención de líquidos como consecuencia del aumento de las concentraciones de mineralocorticoides resultantes de la inhibición del CYP17.

La administración simultánea de un corticosteroide suprime el efecto de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), reduciendo con ello la incidencia y la gravedad de estas reacciones adversas. Este medicamento se debe administrar con precaución a pacientes con enfermedades subyacentes que puedan verse agravadas por elevaciones de la presión arterial, hipopotasemia (p. ej., pacientes tratados con glucósidos cardíacos) o retención de líquidos (p. ej., pacientes con insuficiencia cardíaca), angina de pecho grave o inestable, infarto de miocardio reciente o arritmia ventricular y pacientes con insuficiencia renal grave.

KIGAR® se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular.

Los ensayos fase III realizados con acetato de abiraterona excluyeron a pacientes con hipertensión no controlada, cardiopatía clínicamente significativa evidenciada por infarto de miocardio, o episodios trombóticos arteriales en los últimos 6 meses, angina grave o inestable, insuficiencia cardíaca de Clase III o IV de la New York Heart Association (NYHA) (estudio 301) o insuficiencia cardíaca de Clase II a IV (estudio 302) o fracción de eyección cardíaca < 50%. En el estudio 302 se excluyó a los pacientes con fibrilación auricular u otras arritmias cardíacas con necesidad de tratamiento médico.

No se ha establecido la seguridad en pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) < 50 % o insuficiencia cardíaca de Clase III o IV de la NYHA (en el estudio 301) o insuficiencia cardíaca de Clase II a IV de la NYHA (en el estudio 302).

Antes de tratar a pacientes con un riesgo significativo de insuficiencia cardíaca congestiva (p.ej., historia de

IE-2018-01229110-APN-DERM#ANMAT

293

insuficiencia cardíaca, hipertensión no controlada, o episodios cardíacos tales como cardiopatía isquémica), se debe considerar la obtención de una evaluación de la función cardíaca (p.ej., electrocardiograma).

Antes del tratamiento con acetato de abiraterona, se debe tratar la insuficiencia cardíaca y optimizar la función cardíaca. Se debe corregir y controlar la hipertensión, la hipopotasemia y la retención de líquidos. Durante el tratamiento, se debe monitorizar la presión arterial, la potasemia, la retención de líquidos (aumento de peso, edema periférico) y otros signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva cada dos semanas durante 3 meses, posteriormente una vez al mes y se deben corregir las anomalías.

Se debe evaluar la función cardíaca como está clínicamente indicado, establecer su manejo adecuado y considerar suspender el tratamiento con acetato de abiraterona si hay un descenso clínicamente significativo en la función cardíaca.

En pacientes que experimentan hipopotasemia asociada al tratamiento con acetato de abiraterona, se ha observado una prolongación del intervalo QT.

Hepatotoxicidad e Insuficiencia hepática

En ensayos clínicos controlados se observaron importantes elevaciones de las enzimas hepáticas que obligaron a suspender el tratamiento o a modificar la dosis. Se debe medir las concentraciones de transaminasas séricas antes de iniciar el tratamiento, cada dos semanas durante los tres primeros meses de tratamiento y posteriormente una vez al mes. Si aparecen síntomas o signos clínicos indicativos de hepatotoxicidad, se debe medir inmediatamente las transaminasas séricas. Si en cualquier momento la ALT o la AST aumentan más de 5 veces por encima del límite superior de la normalidad, 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 (ALT o AST 20 veces por encima del Límite superior de la normalidad) en cualquier momento durante el tratamiento, se debe suspender el mismo y no se debe reanudar en estos pacientes.

Los pacientes con hepatitis vírica activa o sintomática fueron excluidos de los ensayos clínicos; en consecuencia, no existen datos que respalden el uso de acetato 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 KIGAR® en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en los cuales el beneficio debe superar claramente el posible riesgo. KIGAR® no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Durante la comercialización se han notificado casos de toxicidad hepática severa asociadas al uso de acetato de abiraterona, incluyendo hepatitis fulminante, insuficiencia hepática aguda y muertes.

Retirada de corticosteroides y respuesta a situaciones de estrés

Se recomienda precaución y monitorizar la insuficiencia adrenocortical si los pacientes dejan de tomar prednisona o prednisolona. Si se mantiene el tratamiento con KIGAR® 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.

Hiper glucemia

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

Uso con quimioterapia

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

Intolerancia a los excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de

Laboratorio DOSA S.A

*[Handwritten signature]*  
María Cecilia Terzani  
13/11/2018  
IF-2018-01229110-APN-DERMA/ANMAT



lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

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.

#### Posibles riesgos

En hombres con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración puede aparecer anemia y disfunción sexual incluyendo a aquellos en tratamiento con acetato de abiraterona.

#### Efectos sobre el músculo esquelético

Se han notificado casos de miopatía en pacientes tratados con acetato de abiraterona. Algunos pacientes tuvieron rhabdomiólisis con insuficiencia renal. La mayoría de los casos se desarrollaron en el primer mes de tratamiento y se recuperaron tras la retirada del tratamiento con acetato de abiraterona.

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

#### Interacciones con otros medicamentos

Debido al riesgo de disminución de la exposición a acetato de abiraterona, durante el tratamiento se deben evitar los inductores potentes del CYP3A4 a menos que no exista alternativa terapéutica.

#### **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

##### Efecto de los alimentos sobre acetato de abiraterona

La administración con alimentos aumenta significativamente la absorción del acetato de abiraterona.

No se ha establecido la eficacia y la seguridad de acetato de abiraterona cuando se administra con alimentos.

Kigar® no se debe tomar con alimentos.

##### Posibilidad de que otros medicamentos afecten a la exposición de abiraterona

En un estudio clínico de interacción farmacocinética en sujetos sanos pretratados con rifampicina, un inductor potente del CYP3A4, 600 mg una vez al día durante 6 días seguido de una única dosis de acetato de abiraterona de 1000 mg, el AUC<sub>∞</sub> plasmática media de abiraterona se redujo un 55%.

Se recomienda evitar los inductores potentes del CYP3A4 (p.ej., fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital, Hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]) durante el tratamiento a menos que no exista alternativa terapéutica. En un estudio clínico donde se diferenció inducción de inhibición en interacción farmacocinética en sujetos sanos, la co-administración con ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A4, no tuvo un efecto clínico significativo en la farmacocinética de abiraterona.

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

Abiraterona es un inhibidor de las enzimas hepáticas metabolizadoras CYP2D6 y CYP2C8. En un estudio realizado para evaluar los efectos del acetato de abiraterona (administrado conjuntamente con prednisona) en una sola dosis de dextrometorfano, un sustrato del CYP2D6, la exposición sistémica (AUC) de dextrometorfano aumentó en aproximadamente 2,9 veces. El AUC<sup>24</sup> del dextrofano, el metabolito activo de dextrometorfano, aumentó aproximadamente un 33 %.

Se recomienda precaución cuando se administre conjuntamente con medicamentos activados o metabolizados por el CYP2D6, en especial medicamentos con un índice terapéutico estrecho. Se debe considerar la reducción de la dosis de medicamentos con un índice terapéutico estrecho que sean metabolizados por el CYP2D6. Algunos ejemplos de medicamentos metabolizados por el CYP2D6 son metoprolol, propranolol, desipramina, venlafaxina, haloperidol, risperidona, propafenona, flecainida, codeína, oxicodona y tramadol (estos tres últimos medicamentos requieren el CYP2D6 para formar sus metabolitos analgésicos activos).

En un estudio de interacción CYP2C8 fármaco-fármaco en sujetos sanos, el AUC de pioglitazona aumentó un 46% y los AUCs de M-III y M-IV, los metabolitos activos de pioglitazona, disminuyeron un 10% cada uno cuando pioglitazona se administró conjuntamente con una dosis única de 1.000 mg de acetato de abiraterona. Aunque estos resultados indican que no se espera un aumento clínicamente significativo en la exposición cuando se combina acetato de abiraterona con medicamentos que se eliminan principalmente por el CYP2C8, cuando se utilicen concomitantemente, se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos de toxicidad relacionados con un sustrato del CYP2C8 con un índice terapéutico estrecho.

In vitro, los metabolitos principales sulfato de abiraterona y N-óxido de sulfato de abiraterona demostraron que inhiben la absorción hepática del transportador OATP1B1 y como consecuencia esto puede aumentar las concentraciones de medicamentos eliminados por el OATP1B1. No hay datos clínicos disponibles para confirmar la interacción basada en el transportador.

##### Uso con medicamentos que prolongan el intervalo QT

Debido a que el tratamiento de privación de andrógenos puede prolongar el intervalo QT, se recomienda precaución cuando se administre acetato de abiraterona con medicamentos que prolongan el intervalo QT o medicamentos capaces de inducir torsades de pointes tales como antiarrítmicos de clase IA (p.ej. quinidina, disopiramida) o de clase

IF-2018-01229110-ABIRATERONA



III (p.ej. amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacino, antipsicóticos, etc.

#### Uso con Espironolactona

Espironolactona se une al receptor androgénico y puede elevar los niveles del antígeno prostático específico (PSA). No está recomendado el uso con acetato de abiraterona.

### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Mujeres en edad fértil

No hay datos relativos al uso de acetato de abiraterona en mujeres embarazadas, por lo que no se debe utilizar este medicamento en mujeres en edad fértil.

#### Anticoncepción en hombres y mujeres

Se desconoce si la abiraterona o sus metabolitos están presentes en el semen. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, debe utilizar un preservativo. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer en edad fértil, debe utilizar preservativo conjuntamente con otro método anticonceptivo eficaz.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción.

#### Embarazo

Kigar® no se debe utilizar en mujeres. Acetato de abiraterona está contraindicado en mujeres embarazadas o que puedan estarlo.

#### Lactancia

Kigar® no está indicado en mujeres.

#### Fertilidad

La abiraterona afectó a la fertilidad de ratas macho y hembra, pero estos efectos fueron totalmente reversibles.

### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

### **Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes observadas son edema periférico, hipopotasemia, hipertensión e infección urinaria. Otras reacciones adversas importantes incluyen, trastornos cardíacos, hepatotoxicidad, fracturas y alveolitis alérgica.

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 21 % frente al 11 %; hipertensión 16 % frente al 11 % y retención de líquidos (edema periférico) 26 % frente al 20 %, respectivamente. En los pacientes tratados con acetato de abiraterona, se observó hipopotasemia Grado 3 y 4 de CTCAE e hipertensión arterial Grado 3 y 4 de CTCAE en el 4 % y el 2 % de los pacientes, respectivamente. Las reacciones a los mineralocorticoides generalmente se controlaron bien con tratamiento médico. El uso simultáneo de un corticosteroide reduce la incidencia y la intensidad de estas reacciones adversas.

#### Resumen tabulado de 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 administró acetato de abiraterona a 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 postcomercialización se enumeran a continuación en orden de frecuencia.

Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ) y no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

**Tabla 1: Reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos y postcomercialización**

**Sistema de clasificación de órganos**  
**Infecciones e infestaciones**

**Trastornos endócrinos**

#### **Frecuencia**

Muy frecuentes: infección urinaria

Frecuentes: sepsis

Poco frecuentes: insuficiencia adrenal

Laboratorio DQS, S.A.

  
Angélica Cecilia Terzo  
Farmacéutica M.N.: 13.153  
Director Técnica

IF-2018-01229110-APN-DERM#ANMAT



<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Muy frecuentes: hipopotasemia Frecuentes: hipertrigliceridemia
<b>Trastornos cardíacos</b>	Frecuentes; insuficiencia cardíaca*, angina de pecho, arritmia, fibrilación auricular, taquicardia No conocida: infarto de miocardio, prolongación del intervalo QT
<b>Trastornos vasculares</b>	Muy frecuentes: hipertensión
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Raras: alveolitis alérgica*
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Muy frecuentes: diarrea Frecuentes: dispepsia
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	Frecuentes: elevación de la alanina aminotransferasa, elevación de la aspartato aminotransferasa Raras: hepatitis fulminante, insuficiencia hepática aguda.
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Frecuentes: exantema
<b>Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Poco frecuentes: miopatía, rabdomiólisis
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	Frecuentes: hematuria
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Muy frecuentes: edema periférico
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>	Frecuentes: fracturas **

\*Las insuficiencias cardíacas, incluyen en las insuficiencias cardíacas congestiva, disfunción ventricular izquierda y disminución de la fracción de eyección.

\*\*Fracturas incluyen todas las fracturas excepto la fractura patológica.

ª Notificaciones espontáneas procedentes de la experiencia postcomercialización.

En pacientes tratados con acetato de abiraterona se observaron las siguientes reacciones adversas Grado 3 de CTCAE: 3 % hipopotasemia; 2 % de infecciones urinarias, elevación de la alanina aminotransferasa, hipertensión, elevación de la aspartato aminotransferasa, y 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 edema periférico Grado 4 de CTCAE, hipopotasemia, infección urinaria, insuficiencia cardíaca y fracturas.

#### Descripción de algunas reacciones adversas

##### *Reacciones cardiovasculares*

En ambos 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 inestable, o insuficiencia cardíaca de Clase III o IV de la NYHA (estudio 301) o insuficiencia cardíaca de Clase II a IV (estudio 302) 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 privación de andrógenos, predominantemente con el uso de análogos de la LHRH, que se ha asociado a diabetes, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte cardíaca súbita.

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: hipertensión 14,5% frente al 10,5%, fibrilación auricular 3,4% frente al 3,4%, taquicardia 2,8% frente al 1,7%, angina de pecho 1,9 % frente al 0,9 %, insuficiencia cardíaca 1,9% frente al 0,6% y arritmia 1,1% frente al 0,4%.

##### *Hepatotoxicidad*

Se ha notificado hepatotoxicidad con elevación de ALT, aspartato transaminasa (AST) y bilirrubina total en pacientes tratados con acetato de abiraterona. En todos los ensayos clínicos se notificaron elevaciones en las pruebas de función hepática (un incremento de ALT o AST > 5 x LSN o incremento de bilirrubina > 1,5 x LSN) en aproximadamente el 4 % de los pacientes que recibieron acetato de abiraterona, generalmente en los 3 meses siguientes al inicio del tratamiento. En el ensayo clínico 301, los pacientes con valores basales ya elevados de ALT o AST tuvieron más probabilidades de presentar elevaciones en las pruebas de función hepática que los que empezaron el estudio con valores normales. Cuando los valores de ALT o AST 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 se produjeron importantes incrementos en las pruebas de función hepática. Estos dos pacientes con función hepática basal normal presentaron elevaciones de la ALT o la AST de 15 a 40 x LSN y elevaciones de

IF-2018-01229110-APN-DEPM#ANMAT, Laboratorio DOSS S.A.



la bilirrubina de 2 a 6 x LSN. Tras la retirada de acetato de abiraterona, 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 el estudio 302, se observaron elevaciones de la ALT o la AST de Grado 3 ó 4 en 35 (6,5 %) pacientes tratados con acetato de abiraterona. Las elevaciones de las aminotransferasas se resolvieron en todos los pacientes excepto en 3 casos (2 pacientes con nuevas metástasis hepáticas múltiples y 1 paciente con elevación de la AST alrededor de 3 semanas después de la última dosis de acetato de abiraterona). Se notificaron suspensiones del tratamiento debido a aumentos de la ALT y la AST en el 1,7 % y el 1,3 % de los pacientes tratados con acetato de abiraterona y en el 0,2 % y el 0 % de los tratados con placebo, respectivamente. No se notificaron muertes por episodios de hepatotoxicidad.

En los ensayos clínicos, el riesgo de hepatotoxicidad disminuyó al excluir a los pacientes con hepatitis basal o anomalías significativas basales de las pruebas de función hepática. En el ensayo 301, se excluyó a los pacientes con valores basales de ALT y AST  $\geq 2,5$  x LSN en ausencia de metástasis hepáticas y  $> 5$  x LSN en presencia de metástasis hepáticas. En el ensayo 302, no pudieron participar los pacientes con metástasis hepáticas y se excluyó a los que tenían valores basales de ALT y AST  $\geq 2,5$  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 normalizaban y retornaban a los valores basales del paciente. El tratamiento no se reanudó en pacientes con elevaciones de la ALT o la AST  $> 20$  x LSN. No se ha establecido la seguridad de la reanudación del tratamiento en dichos pacientes.

Se desconoce el mecanismo de hepatotoxicidad.

### **Sobredosis**

La experiencia de sobredosis con acetato de abiraterona en humanos es limitada.

No existe ningún antídoto específico. En caso de sobredosis, se debe interrumpir la administración y adoptar medidas de apoyo general, incluyendo la monitorización de arritmias, hipopotasemia y signos y síntomas debidos a la retención de líquidos.

Se debe evaluar también la función hepática.

### **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Tratamiento endocrino, antagonistas de hormonas y agentes relacionados, código ATC: L02BX03

#### Mecanismo de acción

El acetato de abiraterona se convierte in vivo a abiraterona, un inhibidor de la biosíntesis de los andrógenos. En concreto, abiraterona es un inhibidor selectivo de la enzima 17 $\alpha$ -hidroxilasa/C17,20-liasa (CYP17). La expresión de esta enzima es necesaria para la biosíntesis de andrógenos en los tejidos testiculares, suprarrenales y tejidos prostáticos tumorales. El CYP17 cataliza la conversión de pregnenolona y progesterona a los precursores de la testosterona, DHEA y androstenediona, respectivamente, por 17 $\alpha$ -hidroxilación y rotura del enlace C17,20. La inhibición del CYP17 produce también un aumento de la producción de mineralocorticoides por las glándulas suprarrenales.

El carcinoma de próstata sensible a los andrógenos responde al tratamiento que reduce los niveles de andrógenos. Los tratamientos de privación de andrógenos, como el tratamiento con análogos de la LHRH o la orquiectomía, disminuyen la producción de andrógenos en los testículos, pero no afectan a la producción de andrógenos en las glándulas suprarrenales o en el tumor.

El tratamiento con acetato de abiraterona reduce la testosterona sérica hasta niveles indetectables (utilizando análisis comerciales) cuando se administra conjuntamente con análogos de la LHRH (u orquiectomía).

#### Efectos farmacodinámicos

Acetato de abiraterona reduce la concentración sérica de testosterona y otros andrógenos hasta niveles inferiores a los logrados con solo análogos de la LHRH o con orquiectomía. Esto es consecuencia de la inhibición selectiva de la enzima CYP17 necesaria para la biosíntesis de andrógenos. El antígeno prostático específico (PSA) actúa como un biomarcador en pacientes con cáncer de próstata. En un estudio clínico fase III con pacientes en los que había fracasado la quimioterapia previa con taxanos, el 38 % de los pacientes tratados con acetato de abiraterona, frente al 10 % de los que recibieron placebo, registraron una reducción de al menos el 50 % respecto a los valores basales del PSA.

#### Eficacia clínica y seguridad

La eficacia quedó demostrada en dos ensayos clínicos fase III multicéntricos, aleatorizados y controlados con placebo (estudios 301 y 302), realizados en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración. El estudio 302 incluyó a los pacientes que estaban recibiendo docetaxel; mientras que el estudio 301 incluyó pacientes que habían recibido previamente docetaxel. Los pacientes estaban

Laboratorio DOSA S.A.  
  
María Cecilia Terzo  
Farmacéutica M.N.: 13.154  
Director Técnico  
#ANMAT



recibiendo un análogo de la LHRH o se habían sometido previamente a una orquiectomía.

En el grupo de tratamiento activo se administró acetato de abiraterona a dosis de 1.000 mg al día en combinación con prednisona o prednisolona a dosis bajas, 5 mg dos veces al día. Los pacientes del grupo control recibieron placebo y prednisona o prednisolona en dosis bajas, 5 mg dos veces al día.

Los cambios en la concentración sérica de PSA de forma independiente, no siempre predicen un beneficio clínico. Por lo tanto, en ambos estudios se recomendó que los pacientes siguieran tomando los tratamientos en estudio hasta que se cumplieron los criterios de suspensión que se especifican más adelante para cada estudio.

En ambos ensayos, el uso de espironolactona no estaba permitido ya que la espironolactona se une al receptor androgénico y puede elevar los niveles de PSA.

### Estudio 302 (pacientes que no habían recibido quimioterapia)

El estudio 302, incluyó a pacientes, que no habían recibido quimioterapia que eran asintomáticos o levemente sintomáticos y en los cuales la quimioterapia no estaba aún clínicamente indicada. Se consideró asintomático una puntuación de 0-1 en la escala de dolor Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) del peor dolor en las últimas 24 horas, y se consideró levemente sintomático una puntuación de 2-3. En el estudio 302, (n=1.088) la mediana de edad de los pacientes incluidos era de 71 años en el grupo tratado con acetato de abiraterona más prednisona o prednisolona y de 70 años en el grupo tratado con placebo más prednisona o prednisolona.

El número de pacientes tratados con acetato de abiraterona por grupo racial era 520 de raza caucásica (95,4%), 15 de raza negra (2,8%), 4 asiáticos (0,7%) y 6 de otras razas (1,1%). El estado funcional ECOG era de 0 en el 76% de los pacientes y de 1 en el 24% de los pacientes de ambos grupos.

El 50% de los pacientes tenían solo metástasis óseas, otro 31% de los pacientes presentaban metástasis óseas y de tejidos blandos o ganglios linfáticos y el 19% de los pacientes tenía únicamente metástasis de tejidos blandos o ganglios linfáticos.

Se excluyó a los pacientes con metástasis viscerales. Los co-objetivos primarios de eficacia fueron la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr). Además de los co-objetivos primarios, también se determinó el beneficio en base al tiempo hasta el uso de opiáceos para el dolor oncológico, el tiempo hasta el comienzo de quimioterapia citotóxica, el tiempo hasta el deterioro de la puntuación funcional ECOG en  $\geq 1$  punto y el tiempo hasta la progresión del PSA basado en los criterios del Prostate Cancer Working Group-2 (PCWG2).

Los tratamientos en estudio se suspendieron cuando se produjo progresión clínica inequívoca. Los tratamientos también se podían suspender a criterio del investigador en el momento de progresión radiológica confirmada. La supervivencia libre de progresión radiológica se evaluó mediante el uso de estudios de imagen secuenciales, definidos por los criterios PCWG2 (para las lesiones óseas) y los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) modificados (para las lesiones de tejidos blandos). El análisis de la SLPr se realizó mediante revisión centralizada de la determinación de progresión radiológica.

En el momento del análisis previsto de la SLPr había 401 eventos, 150 (28%) de los pacientes tratados con acetato de abiraterona y 251 (46%) de los tratados con placebo mostraban evidencia radiológica de progresión o habían fallecido. Se observó una diferencia significativa en la SLPr entre los grupos de tratamiento (Ver Tabla 2 y Figura 1).

**Tabla 2: Estudio 302: Supervivencia libre de progresión radiológica de los pacientes tratados con acetato de abiraterona o placebo en combinación con prednisona o prednisolona más análogos de la LHRH u orquiectomía previa**

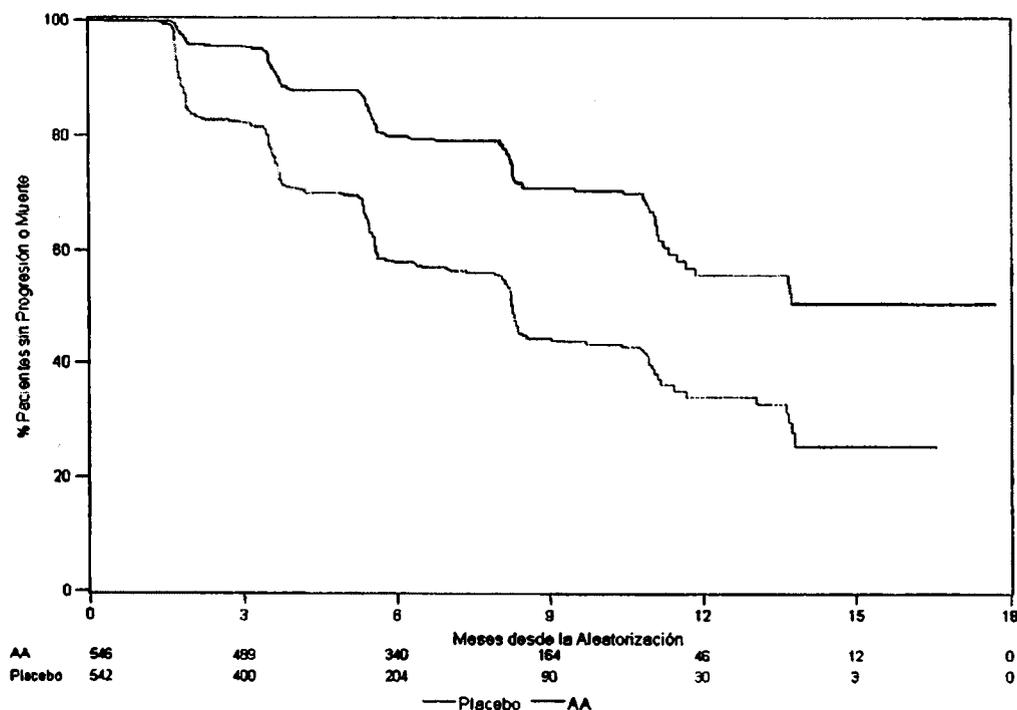
	ACETATO DE ABIRATERONA (N=546)	PLACEBO (N=542)
<b>Supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr)</b>		
Progresión o muerte	150 (28%)	251 (46%)
Mediana de SLPr en meses (IC del 95%)	No alcanzada (11,66; NE)	8,3 (8,12; 8,54)
Valor p*	<0,0001	
Hazard ratio ** (IC del 95%)	0,425 (0,347;0,522)	

NE=No Estimado

\*El valor p se deriva de una prueba de rangos logarítmicos estratificada de acuerdo a la puntuación ECOG basal (0 ó 1)

\*\*Un hazard ratio < 1 favorece a acetato de abiraterona

**Figura 1: Curvas de Kaplan Meier de la supervivencia libre de progresión radiológica en los pacientes tratados con acetato de abiraterona o placebo en combinación con prednisona o prednisolona más análogos de la LHRH u orquiectomía previa**



AA= acetato de abiraterona

No obstante, se continuó con la recolección de datos de los sujetos hasta la fecha del segundo análisis intermedio de la supervivencia global (SG). En la Tabla 3 y en la Figura 2 se presenta la revisión radiológica de la SLPr por el investigador realizada como un análisis de sensibilidad de seguimiento.

Seiscientos siete (607) sujetos mostraban progresión radiológica o habían fallecido: 271 (50%) en el grupo de acetato de abiraterona y 336 (62%) en el grupo placebo. El tratamiento con acetato de abiraterona disminuyó el riesgo de progresión radiológica o de muerte en un 47% en comparación con el placebo (HR=0,530; IC del 95%: [ 0,451; 0,623]; p<0,0001). La mediana de la SLPr fue de 16,5 meses en el grupo de acetato de abiraterona y de 8,3 meses en el grupo placebo.

**Tabla 3: Estudio 302: Supervivencia libre de progresión radiológica de los pacientes tratados con acetato de abiraterona o placebo en combinación con prednisona o prednisolona más análogos de la LHRH u orquiectomía previa (en el segundo análisis intermedio de la SG – revisión del investigador)**

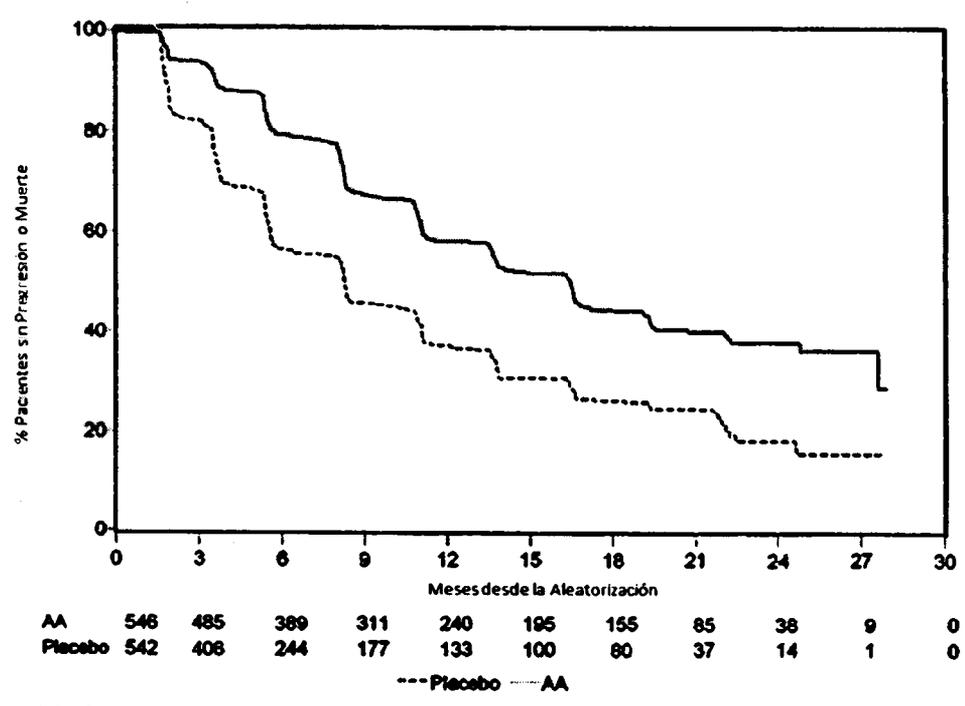
	ACETATO DE ABIRATERONA (N=546)	PLACEBO (N=542)
<b>Supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr)</b>		
Progresión o muerte	271 (50%)	36 (62%)
Mediana de SLPr en meses (IC del 95%)	16,5 (13,80; 16,79)	8,3 (8,05; 9,43)
Valor p*	<0,0001	
Hazard ratio ** (IC del 95%)	0,530 (0,451;0,623)	

\*El valor p se deriva de una prueba de rangos logarítmicos estratificada de acuerdo a la puntuación ECOG basal (0 ó 1).

\*\* Un hazard ratio < 1 favorece a acetato de abiraterona.



Figura 2: Curvas de Kaplan Meier de la supervivencia libre de progresión radiológica en los pacientes tratados con acetato de abiraterona o placebo en combinación con prednisona o prednisolona más análogos de la LHRH u orquiectomía previa (En el segundo análisis intermedio de la SG - revisión del investigador)



AA= acetato de abiraterona

Se llevó a cabo el análisis planeado de la supervivencia global tras observarse 333 muertes. Se procedió a la apertura del doble ciego del estudio debido a la magnitud del beneficio clínico observado. Y a los pacientes del grupo placebo se les ofreció el tratamiento con acetato de abiraterona. El 27% (147 de 546) de los pacientes tratados con acetato de abiraterona, en comparación con el 34% (186 de 542) de los tratados con placebo, habían fallecido. La supervivencia global fue más prolongada con acetato de abiraterona que con el placebo, con una reducción del 25% en el riesgo de muerte (HR = 0,752; IC del 95 %: [0,606; 0,934]). El valor p fue de 0,0097 y no cumplió el valor pre-especificado para la significación Estadística (ver Tabla 4 y Figura 3). Después de este análisis se siguió realizando seguimiento de supervivencia.

Se llevó a cabo el análisis final planificado de la SG tras observarse 741 muertes (mediana de seguimiento de 49 meses). El 65% (354 de 546) de los pacientes tratados con acetato de abiraterona, en comparación con el 71% (387 de 542) de los pacientes tratados con placebo, habían fallecido. Se demostró un beneficio estadísticamente significativo en la SG a favor del grupo tratado con acetato de abiraterona con una reducción del riesgo de muerte del 19,4% (HR=0,806; IC del 95%: [0,697; 0,931], p=0,0033) y una mejora en la mediana de la SG de 4,4 meses (acetato de abiraterona 34,7 meses, placebo 30,3 meses) (ver Tabla 4 y Figura 3). Esta mejora se demostró a pesar que el 44% de los pacientes en el grupo placebo recibieron acetato de abiraterona como terapia posterior.

Tabla 4: Estudio 302: Supervivencia global de los pacientes tratados con acetato de abiraterona o placebo en combinación con prednisona o prednisolona más análogos de la LHRH u orquiectomía previa

	ACETATO DE ABIRATERONA (N=546)	PLACEBO (N=542)
<b>Análisis intermedio de la supervivencia</b>		
Muertes (%)	147 (27%)	186 (34%)
Mediana de la supervivencia (meses)	No alcanzada	27,2
(IC del 95%)	(NE; NE)	(25,95; NE)
Valor p*	0,0097	
Hazard ratio ** (IC del 95%)	0,752 (0,606; 0,934)	
<b>Análisis final de la supervivencia</b>		
Muertes (%)	354 (65%)	387 (71%)
Mediana de la supervivencia global en meses (IC del 95%)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
Valor p*	0,0033	
Hazard ratio ** (IC del 95%)	0,806 (0,697; 0,931)	

LABORATORIA ANMATA  
 María Cecilia Terzo  
 Farmacéutica M.N.: 13.119  
 Director Técnico





Dolor: el tratamiento con acetato de abiraterona redujo significativamente el riesgo de progresión de la intensidad media del dolor en un 18% en comparación con el placebo ( $p=0,0490$ ). La mediana del tiempo hasta la progresión fue de 26,7 meses en el grupo de acetato de abiraterona y de 18,4 meses en el grupo placebo.

Tiempo hasta el empeoramiento de la escala FACT-P (Puntuación Total): el tratamiento con acetato de abiraterona disminuyó el riesgo de empeoramiento de la FACT-P (Puntuación Total) en un 22% en comparación con el placebo ( $p=0,0028$ ). La mediana del tiempo hasta el empeoramiento de la FACT-P (Puntuación Total) fue de 12,7 meses en el grupo de acetato de abiraterona y de 8,3 meses en el grupo placebo.

**Estudio 301 (pacientes que habían recibido quimioterapia previa)**

En el estudio 301, participaron pacientes que habían recibido docetaxel previamente. No fue necesario que los pacientes mostraran progresión de la enfermedad durante el tratamiento con docetaxel, ya que la toxicidad debida a esta quimioterapia podría haber conducido a la suspensión del tratamiento. Se mantuvo a los pacientes con los tratamientos en estudio hasta la progresión del PSA (aumento confirmado del 25 % con respecto al valor basal/mínimo del paciente) conjuntamente con progresión radiológica y progresión sintomática o clínica según definición del protocolo. En este ensayo se excluyó a los pacientes que ya habían recibido tratamiento previo con ketoconazol para el cáncer de próstata. La variable principal de eficacia fue la supervivencia global.

La mediana de edad de los pacientes seleccionados fue de 69 años (intervalo de 39-95). El número de pacientes tratados con acetato de abiraterona por distribución de raza fue 737 caucásicos (93,2 %), 28 de raza negra (3,5 %), 11 asiáticos (1,4 %) y 14 de otras razas (1,8 %). El 11 % de los pacientes seleccionados obtuvieron una valoración del estado funcional del ECOG de 2; el 70 % presentaron signos radiológicos de progresión de la enfermedad con o sin progresión del PSA; el 70 % habían recibido una quimioterapia citotóxica previa y 30 % habían recibido. El 11 % de los pacientes tratados con acetato de abiraterona presentaban metástasis hepáticas.

En un análisis previo realizado después de observar 552 fallecimientos, el 42 % (333 de 797) de los pacientes tratados con acetato de abiraterona, en comparación con el 55 % (219 de 398) de los pacientes tratado con placebo, habían fallecido. En los pacientes tratados con acetato de abiraterona se observó una mejora estadísticamente significativa de la mediana de la supervivencia global (ver Tabla 5).

**Tabla 5: Supervivencia global de los pacientes tratados con acetato de abiraterona o placebo en combinación con prednisona o prednisolona más análogos de la LHRH u orquiectomía previa**

	ACETATO DE ABIRATERONA (N=797)	PLACEBO (N=398)
<b>Análisis Principal de la Supervivencia</b>		
Muertes (%)	333 (42%)	219 (55%)
Mediana de supervivencia (meses) (IC del 95%)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
Valor p*	<0,0001	
Hazard ratio (IC del 95%) **	0,646 (0,543; 0,768)	
<b>Análisis Actualizado de la Supervivencia</b>		
Muertes (%)	501 (63%)	274 (69%)
Mediana de supervivencia (meses) (IC del 95%)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
Hazard ratio (IC del 95%) **	0,740 (0,638; 0,859)	

\* El valor-p deriva de una prueba de rangos logarítmicos estratificada según el índice del estado funcional ECOG (0-1 vs 2), la valoración del dolor (ausente vs presente), el número de esquemas previos de quimioterapia (1 vs 2) y el tipo de progresión de la enfermedad (PSA solo vs radiológica).

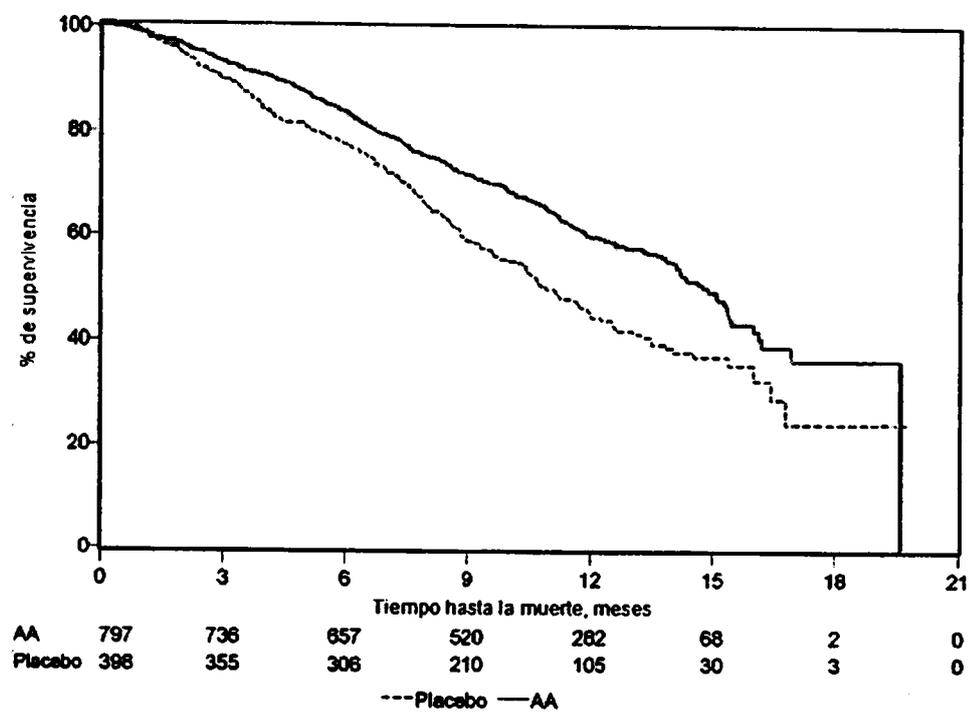
\*\* El hazard ratio deriva de un modelo proporcional estratificado de riesgos. Hazard ratio <1 favorece a acetato de abiraterona.

En todos los puntos temporales evaluados después de los primeros meses de tratamiento, una mayor proporción de los pacientes tratados con acetato de abiraterona seguían vivos, en comparación con los pacientes que recibieron placebo (Ver Figura 4).

IF-2018-01229110-APN-DE-AMMAT  
Laboratorio DUSA S.A.



Figura 4: Curvas de supervivencia de Kaplan Meier de los pacientes tratados con acetato de abiraterona o placebo en combinación con prednisona o prednisolona más análogos de la LHRH u orquiectomía previa



AA= acetato de abiraterona  
 Los análisis de supervivencia por subgrupos revelaron un efecto beneficioso constante en la supervivencia con el tratamiento con acetato de abiraterona (Ver Figura 5).

Figura 5: Supervivencia global por subgrupos: hazard ratio e intervalo de confianza del 95%

Variable	Subgrupo	Mediana (meses)		HR	IC del 95 %	N
		AA	Placebo			
Todos los sujetos	TODOS	14,8	10,9	0,66	(0,56; 0,79)	1195
ECOG basal	0-1	15,3	11,7	0,64	(0,53; 0,78)	1068
	2	7,3	7	0,81	(0,53; 1,24)	127
BPI basal	<4	16,2	13	0,64	(0,50; 0,82)	659
	≥4	12,6	8,9	0,68	(0,53; 0,85)	536
Nº de esquemas previos de quimioterapia	1	15,4	11,5	0,63	(0,51; 0,78)	833
	2	14	10,3	0,74	(0,55; 0,99)	362
Tipo de progresión	PSA solo	NE	12,3	0,59	(0,42; 0,82)	363
	Radiológica	14,2	10,4	0,69	(0,56; 0,84)	832
Enfermedad visceral en el momento de la inclusión	SI	12,6	8,4	0,70	(0,52; 0,94)	353
	NO	15,4	11,2	0,62	(0,50; 0,76)	842

0,5 0,75 1 1,5  
 A favor de AA ← → A favor de Placebo

AA = acetato de abiraterona; BPI = Cuestionario de dolor abreviado; IC = Intervalo de Confianza; ECOG = Valoración del estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group; HR= hazard ratio; NE = no evaluable

IF-2018-01229110-APN-DE-1035M.A.T.





### Distribución

La unión a proteínas plasmáticas de <sup>14</sup>C-abiraterona en el plasma humano es del 99,8 %. El volumen aparente de distribución es de aproximadamente 5,630 l, lo que indica que la abiraterona se distribuye ampliamente a los tejidos periféricos.

### Biotransformación

Tras la administración oral de acetato de <sup>14</sup>C-abiraterona en cápsulas, el acetato de abiraterona se hidroliza a abiraterona, que experimenta un metabolismo que incluye sulfatación, hidroxilación y oxidación principalmente en el hígado.

La mayor parte de la radiactividad circulante (aproximadamente el 92 %) se encuentra en forma de metabolitos de abiraterona. De los 15 metabolitos detectables, dos metabolitos principales, el sulfato de abiraterona y el N-óxido de sulfato de abiraterona, representan cada uno de ellos aproximadamente el 43 % de la radiactividad total.

### Eliminación

La semivida media de la abiraterona en el plasma es de aproximadamente 15 horas, según los datos obtenidos en sujetos sanos. Tras la administración oral de 1.000 mg de acetato de <sup>14</sup>C-abiraterona, aproximadamente el 88 % de la dosis radiactiva se recupera en las heces y el 5 % aproximadamente en la orina. Los principales compuestos presentes en las heces son acetato de abiraterona inalterado y abiraterona (aproximadamente el 55 % y el 22 % de la dosis administrada, respectivamente).

### Pacientes con insuficiencia hepática

La farmacocinética del acetato de abiraterona se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática preexistente leve o moderada (Clases A y B de Child-Pugh, respectivamente) y en sujetos control sanos. La exposición sistémica a la abiraterona después de una dosis oral única de 1.000 mg aumentó en aproximadamente un 11 % y un 260 % en pacientes con insuficiencia hepática preexistente leve y moderada, respectivamente.

La semivida media de la abiraterona se prolonga a aproximadamente 18 horas en pacientes con insuficiencia hepática leve y a aproximadamente 19 horas en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

En otro ensayo, se evaluó la farmacocinética de abiraterona en pacientes (n=8) con insuficiencia hepática preexistente grave (Clase C de Child-Pugh) y en 8 sujetos control sanos con función hepática normal. El AUC a la abiraterona aumentó en aproximadamente un 600% y la fracción libre del medicamento aumentó en un 80% en los pacientes con insuficiencia hepática grave en comparación con los sujetos con función hepática normal.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática preexistente leve. Se debe evaluar con precaución el uso de acetato de abiraterona en pacientes con insuficiencia hepática moderada en los cuales el beneficio debe superar claramente el posible riesgo. Acetato de abiraterona no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave.

En los pacientes que desarrollan hepatotoxicidad durante el tratamiento, es posible que haya que interrumpir el mismo y ajustar la dosis.

### Pacientes con insuficiencia renal

Se comparó la farmacocinética del acetato de abiraterona en pacientes con enfermedad renal crónica terminal en tratamiento estable con hemodiálisis con sujetos control pareados que tenían una función renal normal. La exposición sistémica a la abiraterona después de una dosis oral única de 1.000 mg no aumentó en sujetos con enfermedad renal crónica en diálisis. La administración en pacientes con insuficiencia renal, incluso grave, no precisa una reducción de la dosis. Sin embargo, no hay experiencia clínica en pacientes con cáncer de próstata e insuficiencia renal grave. Se recomienda precaución en estos pacientes.

### Datos preclínicos sobre seguridad

En todos los estudios de toxicidad en animales, las concentraciones de testosterona circulante se redujeron de forma significativa. Como resultado, se observó una reducción del peso de los órganos y cambios morfológicos y/o histopatológicos en los órganos reproductores, las glándulas suprarrenales, la hipófisis y las glándulas mamarias.

Todos los cambios fueron total o parcialmente reversibles. Los cambios en los órganos reproductores y los órganos sensibles a los andrógenos son compatibles con la farmacología de abiraterona. Todos los cambios hormonales relacionados con el tratamiento fueron reversibles o remitieron tras un período de recuperación de 4 semanas.

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

En un estudio de toxicidad para el desarrollo en la rata, acetato de abiraterona afectó al embarazo, incluyendo una disminución del peso fetal y de la supervivencia.

Se observaron efectos en los genitales externos, si bien acetato de abiraterona no fue teratogénico.

En estos estudios de toxicidad para la fertilidad y desarrollo realizados en ratas, todos los efectos estuvieron totalmente reversibles en 4 a 16 semanas tras la suspensión del acetato de abiraterona.



relacionados con la actividad farmacológica de abiraterona.

Además de los cambios en los órganos reproductores observados en todos los estudios toxicológicos realizados en animales, los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénesis.

Acetato de abiraterona no fue carcinógeno en un estudio de 6 meses en ratón transgénico (Tg.rash2).

En un estudio de carcinogénesis de 24 meses en rata, acetato de abiraterona aumentó la incidencia de neoplasias de célula intersticial de testículos. Este hallazgo se considera relacionado con la acción farmacológica de abiraterona y específico de rata. Acetato de abiraterona no fue carcinógeno en ratas hembras.

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

**Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez- Tel: (011) 4962-6666 / 2247**

**Hospital A. Posadas- Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777**

#### **Presentación**

Los comprimidos de Kigar® se presentan en un frasco de plástico con un cierre de seguridad a prueba de niños. Cada frasco contiene 120 comprimidos. Cada caja contiene un frasco.

#### **Condiciones de almacenamiento**

Almacenar de 20° C a 25° C con oscilaciones permitidas de 15° C a 30° C.

#### **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Debido a su mecanismo de acción, acetato de abiraterona puede perjudicar el desarrollo fetal; por consiguiente, las mujeres embarazadas o que pudieran estarlo no deben manipular Kigar® sin protección, p.ej., guantes.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

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

#### **INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:**

*"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"*

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

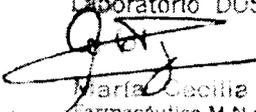
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 57.526

#### **Fecha de última actualización:**

Elaborado en:

Laprida 43, Avellaneda. Provincia de Buenos Aires.

Laboratorio DOSA S.A.  
  
María Cecilia Terzo  
Farmacéutica M.N.: 13.153  
Director Técnica

Fraccionado en:

**LABORATORIO  
DOSA S.A.**

GIRARDOT 1369 - (C1427AKC)

Ciudad de Buenos Aires

Dir. Téc.: María C. Terzo - Farmacéutica

BRT-P-01-02

IF-2018-01229110-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2018-01229110-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Lunes 8 de Enero de 2018

**Referencia:** prospectos 4792-17-7 Certif 57526

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION  
ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUI\* 30715117564  
Date: 2018.01.08 10:32:44 -0300

Valeria Pallavicini  
Jefe 1  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUI\*  
30715117564  
Date: 2018.01.08 10:32:45 -0300

## PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE



# KIGAR® ACETATO DE ABIRATERONA 250 mg

Comprimidos

### INFORMACION PARA EL PACIENTE

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- 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 solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es KIGAR® y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar KIGAR®
3. Cómo tomar KIGAR®
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de KIGAR®
6. Contenido del envase e información adicional

#### Qué es KIGAR® y para qué se utiliza

KIGAR® contiene un medicamento llamado Acetato de Abiraterona que hace que su organismo deje de producir testosterona; de esta forma puede retrasar el crecimiento del cáncer de próstata. 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 una sustancia química llamada potasio en su sangre.

#### Qué necesita saber antes de empezar a tomar KIGAR®

##### No tome KIGAR®

- Si es alérgico a Acetato de Abiraterona a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- Si está embarazada o cree que pudiera estarlo. KIGAR® se debe utilizar sólo en pacientes varones.
- Si tiene una enfermedad grave en el hígado.

No tome este medicamento si algo de lo anterior le aplica a usted. Si tiene dudas, consulte a su médico antes de tomarlo.

#### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar este medicamento:

- si tiene problemas de hígado
- si ha tenido la tensión arterial alta o insuficiencia cardíaca o niveles bajos de potasio en sangre (los niveles bajos de potasio en sangre pueden aumentar el riesgo de problemas del ritmo cardíaco)
- si ha tenido otros problemas de corazón o de los vasos sanguíneos
- si tiene un ritmo cardíaco rápido o irregular
- si tiene dificultad para respirar
- si ha engordado rápidamente

Laboratorio DOSA S.A.

IF-2018-01759167-ABN-DEEM#ANMAT  
Farmacéutica M.M.: 13.153  
Director Técnico

- si tiene hinchazón en los pies, tobillos o piernas
- si 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
- si tiene un nivel alto de azúcar en sangre

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

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

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

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

### **Análisis de sangre**

KIGAR® 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.

### **Otros medicamentos y KIGAR®**

Consulte a su médico antes de tomar algún medicamento.

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto es importante porque KIGAR® puede aumentar los efectos de una serie de medicamentos incluyendo medicamentos para el corazón, tranquilizantes y otros. Su médico puede considerar cambiar la dosis de estos medicamentos. Además, algunos medicamentos pueden aumentar o disminuir los efectos de KIGAR®. Esto puede dar lugar a efectos adversos o a que no actúe tan bien como debería.

### **Otros medicamentos tomados con KIGAR®**

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 (p.ej. quinidina, procainamida, amiodarona y sotalol); - que aumentan el riesgo de problemas del ritmo cardíaco (p.ej. metadona (usado para el alivio del dolor y como parte de la desintoxicación de la adicción a drogas), moxifloxacin (un antibiótico), antipsicóticos (usados para las enfermedades mentales graves).

### **KIGAR® con alimentos**

- Este medicamento no se debe tomar con alimentos (ver ítem, "Cómo tomar este medicamento").
- La toma de este medicamento con alimentos puede provocar efectos adversos.

### **Embarazo y lactancia**

KIGAR® no está indicado en las mujeres.

- Este medicamento puede ser perjudicial para el feto si lo toma una mujer embarazada.
- Las mujeres embarazadas o que crean que puedan estarlo deben llevar guantes si necesitan tocar o manipular KIGAR®.
- Si mantiene relaciones sexuales con una mujer en edad fértil, debe utilizar preservativo y otro método anticonceptivo eficaz. Si mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, debe utilizar un preservativo para proteger al feto.

### **Conducción y uso de máquinas**

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

### **KIGAR® contiene lactosa y sodio**

- KIGAR® 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 sodio algo que deben tener en cuenta los pacientes que sigan una dieta pobre en sodio.

### **Cómo tomar KIGAR®**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico.

En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

IF-2018-01229167-APN-DEBMANMAT  
Laboratorio BOISA S.A.



### **Cuánto debe tomar**

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

### **Cómo tomar este medicamento**

- Tome este medicamento por vía oral.
- No tome KIGAR® con alimentos.
- Tome KIGAR® como mínimo dos horas después de tomar cualquier alimento y no tome ningún alimento hasta al menos una hora después de tomar KIGAR®.
- Trague los comprimidos enteros con agua.
- No parta los comprimidos.
- KIGAR® se administra junto con un medicamento llamado prednisona o prednisolona. Tome prednisona o prednisolona siguiendo exactamente las instrucciones de su médico.
- Tendrá que tomar prednisona o prednisolona todos los días mientras esté tomando KIGAR®.
- 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 KIGAR® y prednisona o prednisolona.

### **Uso en niños y adolescentes**

Este medicamento no se debe administrar a niños ni adolescentes.

Si un niño o un adolescente ingiere accidentalmente KIGAR®, debe acudir inmediatamente al hospital y llevar el prospecto con usted para enseñárselo al médico de urgencia.

### **Si toma más KIGAR® del que debiere**

Consulte a su médico o acuda al hospital inmediatamente.

### **Si olvidó tomar KIGAR®**

- Si olvidó tomar KIGAR® o prednisona o prednisolona, tome la dosis habitual al día siguiente.
- Si olvidó tomar KIGAR® o prednisona o prednisolona durante más de un día, consulte a su médico inmediatamente.

### **Si interrumpe el tratamiento con KIGAR®**

No deje de tomar KIGAR® o prednisona o prednisolona a menos que su médico se lo indique.

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

### **Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, KIGAR® puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Deje de tomar KIGAR® y acuda a su médico inmediatamente si presenta algunos de los efectos siguientes:**

- Debilidad muscular, contracciones musculares o aceleración del latido cardiaco (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, elevaciones en las pruebas de la función hepática, dolor en el pecho, trastornos del ritmo cardiaco, insuficiencia cardíaca, taquicardia, infecciones graves llamadas sepsis, fracturas de hueso, indigestión, sangre en la orina, erupción cutánea.

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

Problemas de las glándulas suprarrenales (relacionados con problemas con la sal y el agua), 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 conocidas** (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Ataque al corazón, cambios en el electrocardiograma-ECG (prolongación QT).

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

Laboratorio DUSA S.A.  
Marta Cecilia Terzo  
Buenos Aires, N.º 13.153  
Directora Médica

IF-2018-01229167-APN-DERM#ANMAT



Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

#### Conservación de KIGAR®

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta del frasco. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Conservar por debajo de 30°C.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su médico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

#### Contenido del envase e información adicional

##### Composición de KIGAR®

- El principio activo es Acetato de Abiraterona. Cada comprimido contiene 250 mg de acetato de Abiraterona.
- Los demás componentes son celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, povidona K90, sílice coloidal anhidra y lauril sulfato sódico.

##### Aspecto del producto y contenido del envase

- Los comprimidos de KIGAR® son blancos o casi blancos, de forma oblonga.
- Los comprimidos se presentan en un frasco de plástico con un cierre de seguridad a prueba de niños. Cada frasco contiene 120 comprimidos. Cada caja contiene un frasco.

#### MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

#### INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:

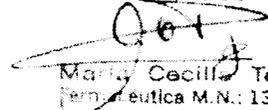
"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 57.526

Laboratorio DOSA S.A.

  
María Cecilia Terzo  
Farmacéutica M.N.: 13.153  
Directora Técnica

**LABORATORIO  
DOSA S.A.**

GIRARDOT 1369 - (C1427AKC)

Ciudad de Buenos Aires

Dir. Tec.: M. C. Terzo 22916740N-DERM#ANMAT

BRT-G-01-02



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2018-01229167-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Lunes 8 de Enero de 2018

**Referencia:** inf pacientes 4792-17-7 Certif 57526

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 4 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.01.08 10:32:53 -0300

Valeria Pallavicini  
Jefe I  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.01.08 10:32:54 -0300