

DISPOSICIÓN N° 6687



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

BUENOS AIRES, 18 DE SEPTIEMBRE DE 2014.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-0001-000314-13-3 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

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

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

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

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



DISPOSICIÓN N° 6687



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

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

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

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

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

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

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 1271/13.

Por ello,

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

DISPONE:



DISPOSICIÓN N° 6687



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

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

ARTÍCULO 2º.- Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF - 15/08/2014 10:59:39, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION04.PDF - 15/08/2014 10:59:39, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION04.PDF - 15/08/2014 15:29:24, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION04.PDF - 15/08/2014 15:29:24.

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

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la



DISPOSICIÓN N° 6687



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT*

elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

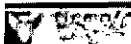
ARTÍCULO 5°.- Establécese que la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado

PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF - 18/12/2013 09:50:06
aprobado.

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

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

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



DISPOSICIÓN N° 6687



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000314-13-3



CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT





LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

ROTERONA

**ABIRATERONA ACETATO 250 MG
COMPRIMIDOS**

Prospecto: Información al Usuario

ROTERONA 250 mg comprimidos Acetato de Abiraterona

Este medicamento está sujeto a un Plan de Gestión de Riesgos lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que Usted pudiera tener a su médico.

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

- Conserve esta guía, ya que puede tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico que le prescribió este medicamento.
- 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 o farmacéutico incluso si se trata de

Efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido de esta Guía Informativa

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

1. Qué es ROTHERONA y para qué se utiliza

ROTERONA contiene un medicamento llamado acetato de abiraterona. ROTHERONA 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.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar ROTERONA

No tome este medicamento:

- si es alérgico al acetato de abiraterona o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento
- si está embarazada o cree que pudiera estarlo. ROTERONA no se debe utilizar en mujeres.
- 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 tomar este medicamento.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico 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
- 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
- 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

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

Análisis de sangre

ROTERONA 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 ROTERONA

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar algún medicamento.

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto es importante porque ROTERONA 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 de ROTERONA. Esto puede dar lugar a efectos adversos o a que ROTERONA no actúe tan bien como debería.

ROTERONA con alimentos

- Este medicamento no se debe tomar con alimentos (ver sección 3, "Cómo tomar este medicamento").
- La toma de ROTERONA con alimentos puede provocar efectos adversos.

Embarazo y lactancia

ROTERONA 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 ROTERONA.
- 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.

Conducción y uso de máquinas

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

ROTERONA contiene lactosa y sodio

- ROTERONA 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.

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

3. Cómo tomar ROTERONA

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

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

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 ROTERONA con alimentos.
 - Tome ROTERONA como mínimo dos horas después de ingerir cualquier alimento y no consuma ningún alimento hasta al menos una hora después de tomar ROTERONA.
 - Trague los comprimidos enteros con agua.
 - No parta los comprimidos.
 - ROTERONA 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 ROTERONA.
 - 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 ROTERONA y prednisona o prednisolona.

Uso en niños

Este medicamento **no** se debe administrar a niños ni adolescentes.

Si toma más ROTERONA del que debe

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

Si olvidó tomar ROTERONA

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

Si interrumpe el tratamiento con ROTERONA

No deje de tomar ROTERONA 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 o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

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

Deje de tomar ROTERONA 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.



Juncal 4484 3° Piso - Buenos Aires – Argentina – C1425BAB
Tel./Fax: 4775-2640 y 4775-2869
Email: info@fpclinicalpharma.com.ar
Web site: www.fpclinicalpharma.com.ar

PLAN DE GESTION DE RIESGOS

Molécula: Abiraterona Acetato

Compañía Farmacéutica: Laboratorios Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 2469
(B1643AVK) Becar
Buenos Aires, Argentina.

Tipo de documento: Plan de Gestión de Riesgos

Fecha de elaboración del documento: 12/Diciembre/2013

PGR- ABIRATERONA VI.0 VARIFARMA	Fecha de creación: 20/Nov/2013	de	Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja N°: 1 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
------------------------------------	-----------------------------------	----	----------------------------------	---------------------	--------------	----------------	----------------



Clinical Pharma

1	ESPECIFICACIONES DE SEGURIDAD DEL PRODUCTO	4
1.1	PRECLÍNICO	4
1.1.1	RESUMEN DE LOS HALLAZGOS DE SEGURIDAD PRECLÍNICOS	4
1.2	CLÍNICO.....	7
1.2.1	LIMITACIONES DE LA BASE DE DATOS DE SEGURIDAD.....	7
1.2.1.1	EXPOSICIÓN EN ENSAYOS CLÍNICOS	7
1.2.1.2	Exposición post-comercialización:.....	10
1.2.2	POBLACIONES NO ESTUDIADAS EN LAS FASES PRE-AUTORIZACIÓN	11
1.2.2.1	Niños	11
1.2.2.2	Ancianos	11
1.2.2.3	Embarazadas o mujeres lactando	11
1.2.2.4	Pacientes con co-morbilidad relevante	11
1.2.3	REACCIONES ADVERSAS	35
1.2.4	INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS, ALIMENTOS, FITOTERÁPICOS	35
1.2.4.1	Interacciones con principios activos que son sustratos de enzimas metabolizadoras inhibidas por acetato de abiraterona (CYP 2D6 Y CYP2C8):	35
1.2.4.2	Interacciones con principios activos que pueden inhibir o inducir la CYP3A4:	36
1.2.5	EPIDEMIOLOGÍA DE LA(S) INDICACIÓN(ES):	36
1.2.5.1	Poblaciones objetivo: Incidencia, prevalencia, mortalidad y perfil demográfico:	36
1.2.6	EFFECTOS FARMACOLÓGICOS DE LA CLASE:	37
1.2.7	OTROS REQUERIMIENTOS	38
1.2.7.1	Sobredosis potencial.....	38
1.2.7.2	Potencial de transmisión de agentes infecciosos	38
1.2.7.3	Potencial de uso ilegal	38
1.2.7.4	Potencial de uso fuera de prospecto	38
1.2.7.5	Potencial de uso fuera de prospecto en poblaciones pediátricas	38
1.3	RESUMEN DE LA ESPECIFICACIÓN DE SEGURIDAD:.....	39
2	PLAN DE FARMACOVIGILANCIA	39

PGR: ABIRATERONA V1.0 VARIFARMA	Fecha de creación: 20/Nov/2013	de Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja N°: 2 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
------------------------------------	-----------------------------------	-------------------------------------	---------------------	--------------	----------------	----------------



Clinical Pharma

Juncal 4484 3º Piso - Buenos Aires – Argentina – C1425BAB
Tel./Fax: 4775-2640 y 4775-2869
Email: info@fpclinicalpharma.com.ar
Web site: www.fpclinicalpharma.com.ar

2.1 FARMACOVIGILANCIA DE RUTINA: 39

2.2 RESÚMEN DE LOS PROBLEMAS DE SEGURIDAD Y DE LAS ACCIONES DE FARMACOVIGILANCIA (RUTINA Y ADICIONALES): 42

2.2.1 FARMACOVIGILANCIA ADICIONAL PRO-ACTIVA: 46

2.2.1.1 Elaboración de un Registro de Seguridad de Pacientes Expuestos a Acetato de Abiraterona con Eventos Adversos Importantes: 46

2.2.2 FARMACOVIGILANCIA ADICIONAL ESTIMULADA..... 48

2.2.2.1 Guía para Médicos Prescriptores y Guía Informativa para Pacientes 48

2.3 PLAN DE COMUNICACIONES A LA AUTORIDAD REGULATORIA 48

3 EVALUACION DE LA NECESIDAD DE ACCIONES DE MINIMIZACION DE RIESGOS 49

3.1 MEDIDAS DE MINIMIZACIÓN DE RIESGO PARA CADA ESPECIFICACIÓN DE SEGURIDAD..... 49

3.2 ERRORES DE MEDICACIÓN 57

4 RESUMEN DE LAS ACTIVIDADES DEL PGR..... 58

5 CONTACTO PARA EL PGR 66

6 REFERENCIAS 66

7 ABREVIATURAS 67

8 ANEXOS..... 69

PGR: ABIRATFRONA V1.0 VARIFARMA	Fecha de creación: 20/Nov/2013	de Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja N°: 3 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
------------------------------------	-----------------------------------	--	---------------------	--------------	----------------	----------------



Clinical Pharma

Juncal 4484 3° Piso - Buenos Aires - Argentina - C1425BAB

Tel./Fax: 4775-2640 y 4775-2869

Email: info@fpclinicalpharma.com.ar

Web site: www.fpclinicalpharma.com.ar

1 ESPECIFICACIONES DE SEGURIDAD DEL PRODUCTO

1.1 PRECLÍNICO

1.1.1 RESUMEN DE LOS HALLAZGOS DE SEGURIDAD PRECLÍNICOS

Tabla representativa de los hallazgos de seguridad preclínicos que no han sido identificados en forma adecuada en la etapa clínica, o que se desconoce su significado o importancia:

PROBLEMA DE SEGURIDAD (originado en Estudios Pre- Clínicos)	RELEVANCIA PARA EL USO HUMANO
<p><u>Toxicidad del desarrollo:</u> En estudios no clínicos, se observó 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.</p> <p>Acetato de abiraterona causó toxicidad del desarrollo embriofetal en el embarazo en ratas a exposiciones que eran más bajas que en los pacientes que recibieron la dosis recomendada.</p> <p>-En un estudio de toxicidad del desarrollo embriofetal en ratas, el acetato de abiraterona causó toxicidad para el desarrollo cuando se administró a dosis orales de 10, 30 ó 100 mg /kg /día durante todo el período de la organogénesis (dilatación ureteral bilateral) en dosis \geq a 10 mg /kg /día, disminución de la distancia ano genital fetal en dosis \geq 30 mg / kg / día, y la disminución del peso corporal fetal en dosis de 100 mg / kg / día. Las dosis \geq a 10 mg / kg / día causaron toxicidad materna. Las dosis probadas en ratas resultaron en exposiciones sistémicas (ABC) de aproximadamente 0,03; 0,1 y 0,3 veces, respectivamente, el ABC en los pacientes.</p>	<p>Se considera que los efectos en la toxicidad del desarrollo de abiraterona hallados en animales tienen relevancia para el uso humano. Dicha información se encuentra disponible en el prospecto del producto en la sección del prospecto: "<u>Datos preclínicos de seguridad</u>" y "<u>Embarazo (Categoría X)</u>: Acetato de abiraterona puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada en base a su mecanismo de acción y los hallazgos en animales.</p> <p>Abiraterona no se debe utilizar en mujeres. Acetato de abiraterona está contraindicado en mujeres embarazadas o que puedan estarlo. Si se utiliza este medicamento durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada mientras está tomando este medicamento, existe el riesgo potencial para el desarrollo del feto y el riesgo potencial de pérdida del embarazo.</p> <p>Las mujeres que están embarazadas o mujeres que puedan estar embarazadas no deben manipular acetato de abiraterona sin protección (por ejemplo, guantes).</p> <p>Se desconoce si acetato de abiraterona o sus metabolitos se excretan en la leche humana.</p>

PGR- ABIRATERONA V1.0 VARIFARMA	Fecha de creación: 20/Nov/2013	Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja N°: 4 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
------------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------	---------------------	--------------	----------------	----------------



Clinical Pharma

Juncal 4484 3º Piso - Buenos Aires – Argentina – C1425BAB

Tel./Fax: 4775-2640 y 4775-2869

Email: info@fpclinicalpharma.com.ar

Web site: www.fpclinicalpharma.com.ar

Toxicidad reproductiva:

En estudios de toxicidad de dosis repetidas en ratas macho (13 y 26 semanas) y monos (13 y 39 semanas), se observó atrofia, aspermia / hipospermia e hiperplasia en el sistema reproductivo con dosis ≥ 50 mg/kg/día en ratas y dosis ≥ 250 mg/kg/día en monos; efectos que fueron consistentes con la actividad farmacológica anti androgénica de la abiraterona. Estos efectos se observaron en ratas a exposiciones sistémicas similares a los seres humanos y en el mono con exposiciones aproximadamente 0,6 veces el ABC en humanos.

-En estudios de fertilidad en ratas macho tratadas a ≥ 30 mg/kg/día durante 4 semanas se observó una reducción de peso de los órganos del sistema reproductor, del número de espermatozoides, de la motilidad del esperma, y alteración de la morfología de espermatozoides y la disminución de la fecundidad. El apareamiento de las hembras tratadas con machos que recibieron 30 mg / kg/ día de acetato de abiraterona produjo una reducción del número de cuerpos lúteos, implantaciones y una mayor incidencia de la pérdida de pre-implantación. Los efectos en las ratas macho fueron reversibles después de 16 semanas a partir de la última administración de acetato de abiraterona.

Las ratas hembra tratadas durante 2 semanas hasta el día 7 de la gestación con dosis ≥ 30 mg/kg/día tuvieron una mayor incidencia de los ciclos estrociarios irregulares o prolongadas y pérdidas re-implantación (300 mg/kg/día). No hubo diferencias en el apareamiento y la fertilidad en ratas hembras que recibieron acetato de abiraterona. Los efectos en las ratas hembras fueron reversibles después de 4 semanas a partir de la última administración de acetato de abiraterona. La dosis de 30 mg/ kg/día en ratas es aproximadamente 0,3 veces la dosis recomendada de 1.000 mg/día en base al área de superficie corporal en seres humanos.

Se considera que los efectos en la toxicidad reproductiva son relevantes para el uso humano. Dicha información se encuentra disponible en el prospecto del producto en la sección del prospecto "Datos preclínicos de Seguridad" y "Fertilidad".

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción y fertilidad. La abiraterona afectó a la fertilidad de ratas macho y hembra, pero estos efectos fueron totalmente reversibles. 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. Se desconoce si la abiraterona o sus metabolitos están presentes en el semen.

Anticoncepción en hombres y mujeres:

- 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.

-Además, se ha observado en hombres con cáncer prostático metastásico la ocurrencia de disfunción sexual e impotencia, incluyendo a aquellos pacientes tratados con acetato de abiraterona (ver Riesgos Importantes Potenciales).

PGR- ABIRATERONA V1.0 VARIFARMA	Fecha de creación: 20/Nov/2013	Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja N°: 5 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
------------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------	---------------------	--------------	----------------	----------------



Clinical Pharma

Juncal 4484 3º Piso - Buenos Aires - Argentina - C1425BAB

Tel./Fax: 4775-2640 y 4775-2869

Email: info@fpclinicalpharma.com.ar

Web site: www.fpclinicalpharma.com.ar

<p><u>Genotoxicidad:</u> Acetato de abiraterona y abiraterona no indujeron mutaciones en la mutagénesis microbiana (Test de Ames) y no fue clastogénico en tanto el ensayo citogenético in vitro utilizando linfocitos humanos primarios y en el ensayo in vivo de micronúcleos de rata.</p>	<p>Si bien los estudios pre-clínicos no han demostrado genotoxicidad, se desconocen datos en seres humanos. Los varones que estén bajo tratamiento con acetato de abiraterona deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento. Las mujeres no deben utilizar abiraterona.</p>
<p><u>Carcinogenicidad:</u> 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.</p>	<p>No se conoce la relevancia de los hallazgos de estudios de carcinogenicidad de ratas en los humanos. Dicha información está disponible en la sección del prospecto: "<u>Datos pre-clínicos de Seguridad</u>". No se han documentado casos de aparición de neoplasias durante el tratamiento con acetato de abiraterona.</p>
<p><u>Hallazgos generales de seguridad farmacológica:</u> En todos los estudios de toxicidad en animales, las concentraciones de testosterona circulante se redujeron de forma significativa. -Como resultado de los estudios, se observó disminución de peso de los órganos y se observaron toxicidades en el sistema reproductivo masculino y femenino, glándulas suprarrenales, hígado, pituitaria (sólo ratas), y las glándulas mamarias masculinas. Los cambios en los órganos reproductores son coherentes con la actividad farmacológica anti androgénica de acetato de abiraterona. -Todos los cambios hormonales relacionados con el tratamiento fueron reversibles o remitieron tras un período de recuperación de 4 semanas. -En estudios pre-clínicos después de un tratamiento crónico de 13 semanas en adelante se observó en el hígado de ratas y monos: hipertrofia hepatocelular y del conducto biliar / hiperplasia de las células ovas, asociado con aumento de la fosfatasa alcalina en suero y / o niveles de bilirrubina total. Después de un período de recuperación de 4</p>	<p>Se consideran que los hallazgos son relevantes para el uso en humanos. Dicha información se encuentra disponible en el prospecto en la sección "<u>Datos pre-clínicos de Seguridad</u>". En los EC en seres humanos se han identificado casos de hepatotoxicidad, considerado un riesgo importante identificado y se considera la formación de cataratas como un riesgo potencial. (Ver riesgos importantes).</p>

<p>PR- ABIRATERONA V1.0 VARIFARMA</p>	<p>Fecha de creación: 20/Nov/2013</p>	<p>de Fecha de emisión: 12/Dic/2013</p>	<p>Hoja N°: 6 de 87</p>	<p>Autor: GY</p>	<p>Revisó: ECF</p>	<p>Aprobó: ECF</p>
---	---	---	-----------------------------	----------------------	------------------------	------------------------



Clinical Pharma

Juncal 4484 3º Piso - Buenos Aires – Argentina – C142SBAB

Tel./Fax: 4775-2640 y 4775-2869

Email: info@fpclinicalpharma.com.ar

Web site: www.fpclinicalpharma.com.ar

<p>semanas los parámetros séricos fueron reversibles, mientras que los conductos biliares / hiperplasia de las células ovasles persistió. También se observó un aumento dependiente de la dosis en formación de cataratas después de 26 semanas de tratamiento en ratas. Estos cambios fueron reversibles después de un período de recuperación de 4 semanas. En contraste, las cataratas no se observaron en monos después de 13 o 39 semanas de tratamiento.</p>	
<p>Mecanismos de interacción con otros medicamentos: Según los datos obtenidos <i>in vitro</i>, abiraterona es un inhibidor de la enzima metabolizadora hepática CYP2C8. Entre los ejemplos de medicamentos metabolizados por el CYP2C8 se incluyen paclitaxel y replaglinida.</p>	<p>Se considera que los hallazgos son relevantes para el uso humano. No hay datos clínicos sobre el uso de acetato de abiraterona con fármacos que son sustratos del CYP2C8. Dicha información se encuentra disponible en el prospecto del producto en la sección del prospecto "<u>Interacciones</u>".</p>

1.2 CLINICO

1.2.1 LIMITACIONES DE LA BASE DE DATOS DE SEGURIDAD

1.2.1.1 EXPOSICIÓN EN ENSAYOS CLÍNICOS

La información de seguridad proporcionada se basa en los datos obtenidos a partir de la exposición a acetato de abiraterona en 2283 pacientes en dos EC pivotaes de Fase III, multicéntricos, aleatorizados y controlados con placebo (Estudios 301 y 302), realizados en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRCm). El estudio 301 incluyó pacientes que habían recibido previamente docetaxel, mientras que el estudio 302 incluyó a pacientes que no habían recibido docetaxel. Los pacientes incluidos estaban 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 una 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. Esta información ha sido actualizada según la última versión disponible de la ficha técnica del producto innovador comercializado en EEUU y UE del 12/ 2012.

PGR- ABIRATERONA V1.0 VARIFARMA	Fecha de creación: 20/Nov/2013	Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja N°: 7 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
------------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------	---------------------	--------------	----------------	----------------



Clinical Pharma

Juncal 4484 3° Piso - Buenos Aires - Argentina - C1425BAB

Tel./Fax: 4775-2640 y 4775-2869

Email: info@fpclinicalpharma.com.ar

Web site: www.fpclinicalpharma.com.ar

A continuación se describen las características principales de los EC con acetato de abiraterona según las poblaciones estudiadas:

-Estudio COU-AA-301 (pacientes que habían recibido quimioterapia previa): EC de Fase III, abierto, multicéntrico, randomizado (2:1) en pacientes adultos con CPRCm. La población objetivo incluyó a hombres ≥ 18 años con diagnóstico de CPRPm que estaban recibiendo un análogo de la LHRH o se habían sometido previamente a una orquiectomía y que habían recibido quimioterapia con docetaxel previamente (n total enrolados =1195; 791 tratados con tratamiento activo y 394 con placebo). 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. Todos los pacientes incluidos en el EC (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 cerebrovascular y muerte cardíaca súbita. En este EC 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 o fracción de eyección cardíaca < 50 %. También se excluyó a los pacientes con insuficiencia renal severa, pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa, o pacientes con valores basales de transaminasas ALAT y ASAT $\geq 2,5$ x LSN en ausencia de metástasis hepáticas y > 5 x LSN en presencia de metástasis hepáticas y a aquellos 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 años). 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 dos. El 11% de los pacientes tratados con acetato de abiraterona presentaban metástasis hepáticas. En los pacientes tratados con acetato de abiraterona se observó una mejora estadísticamente significativa de la mediana de la supervivencia global.

PGR: ABIRATERONA VI O VARIFARMA	Fecha de creación: 20/Nov/2013	Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja N°: 8 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
------------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------	---------------------	--------------	----------------	----------------



Clinical Pharma

Juncal 4484 3º Piso - Buenos Aires – Argentina – C1425BAB

Tel./Fax: 4775-2640 y 4775-2869

Email: info@fpclinicalpharma.com.ar

Web site: www.fpclinicalpharma.com.ar

-Estudio COU-AA- 302 (pacientes que no habían recibido quimioterapia): EC de Fase III, abierto, multicéntrico, randomizado (1:1) en pacientes adultos con CPRCm. La población objetivo incluyó a hombres ≥ 18 años con diagnóstico de CPRPm que estaban recibiendo un análogo de la LHRH o se habían sometido previamente a una orquiectomía que no habían recibido quimioterapia previa y que eran asintomáticos o levemente sintomáticos y en los cuales la quimioterapia no estaba aun clínicamente indicada (n total enrolados=1.088; 542 pacientes con tratamiento activo y 540 pacientes con placebo). 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 este EC 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 II a IV de la NYHA o fracción de eyección cardíaca $< 50\%$; pacientes con insuficiencia renal severa, pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa, pacientes con metástasis hepáticas y aquellos que tenían valores basales de ALAT y ASAT $\geq 2,5 \times$ LSN. 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 (SG) 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 ≥ 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. 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). Se observó una diferencia significativa en la SG y en la SLPr entre los grupos de tratamiento. El

PGR- ABIRATERONA V10 VARIFARMA	Fecha de creación: 20/Nov/2013	Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja N°: 9 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
-----------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------	---------------------	--------------	----------------	----------------



Clinical Pharma

Juncal 4484 3º Piso - Buenos Aires - Argentina - C1425BAB

Tel./Fax: 4775-2640 y 4775-2869

Email: info@fpclinicalpharma.com.ar

Web site: www.fpclinicalpharma.com.ar

tratamiento con acetato de abiraterona disminuyó en forma estadísticamente significativa el riesgo de progresión radiológica o de muerte en un 47% en comparación con el placebo.

Limitaciones con respecto a la predicción de la seguridad del acetato de abiraterona en el mercado:

Debido a que los EC con acetato de abiraterona se llevaron a cabo en condiciones muy variables, bajo los criterios de los estudios y con un número limitado de pacientes, las tasas de reacciones adversas observadas en los EC con acetato de abiraterona no pueden compararse directamente con las tasas en los EC de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica. Por otro lado, la duración de la exposición al acetato de abiraterona en los EC es limitada. En el EC 301 los pacientes tuvieron una duración media del tratamiento de 8 meses y en el EC 302 la duración media del tratamiento fue de 13.8 meses.

Otras implicancias de la limitación de los datos de seguridad de los EC son la falta de información respecto a la exposición de las siguientes poblaciones que fueron excluidas de los EC y que pueden estar expuestas durante el uso del producto en la práctica médica: pacientes menores de 18 años, pacientes con insuficiencia hepática o renal severa previa, hipertensión no controlada, cardiopatía clínicamente significativa manifestada por infarto de miocardio o episodios tromboticos arteriales en los últimos 6 meses, angina grave o inestable, o insuficiencia cardiaca de Clase II a IV de la NYHA o fracción de eyección cardiaca < 50 %.; pacientes con insuficiencia renal severa, pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa, pacientes con valores basales de transaminasas ALAT y ASAT $\geq 2,5 \times$ LSN en ausencia de metástasis hepáticas y $> 5 \times$ LSN en presencia de metástasis hepáticas, pacientes bajo terapia con otras medicaciones, especialmente aquellos que se metabolizan por la CYP2D6. También existe una limitación de la información disponible respecto a la exposición a la abiraterona en pacientes de razas no caucásicas, considerando que el 93,2 % de los pacientes tratados en EC 301 y el 95,4% de los pacientes tratados en el EC 302 son fueron de raza caucásica.

Por ello, se ha implementado en un PGR en la UE para todos los TARC que comercializan el producto con la finalidad de incrementar la información de seguridad de los riesgos identificados y potenciales observados en los EC así como la información faltante.

1.2.1.2 Exposición post-comercialización:

Los datos de exposición mundial al acetato de abiraterona luego de la comercialización del producto no han sido comunicados a la fecha de la elaboración del presente PGR. Desde el inicio de la comercialización del producto se ha monitoreado estrechamente su uso en el mundo mediante la realización de actividades de farmacovigilancia y de minimización del riesgo. Desde la aprobación del producto en la UE el 05/09/2011 se

PGR- ABIRATERONA V1.0 VARIFARMA	Fecha de creación: 20/Nov/2013	Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja N°: 10 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
------------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------	----------------------	--------------	----------------	----------------



Clinical Pharma

Juncal 4484 3º Piso - Buenos Aires - Argentina - C1425BAB

Tel./Fax: 4775-2640 y 4775-2869

Email: info@foclinicalpharma.com.ar

Web site: www.foclinicalpharma.com.ar

ha implementado un PGR que ha identificado nuevos riesgos (ver riesgos importantes identificados y riesgos potenciales).

1.2.2 POBLACIONES NO ESTUDIADAS EN LAS FASES PRE-AUTORIZACIÓN

1.2.2.1 Niños

La seguridad y efectividad del acetato de abiraterona no ha sido estudiada en pacientes menores de 18 años, debido a que no existe una indicación específica para este medicamento en la población pediátrica, debido a que el cáncer de próstata no está presente en niños ni adolescentes.

1.2.2.2 Ancianos

Del total de pacientes que recibieron acetato de abiraterona en los EC, el 73% de los pacientes tenían 65 años o más y el 30% tenían 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad o eficacia entre estos pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes. Otra experiencia clínica informada no identificó diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y jóvenes, pero una mayor sensibilidad en algunos individuos mayores no puede ser descartada.

1.2.2.3 Embarazadas o mujeres lactando

No existen estudios controlados ni datos sobre la utilización de acetato de abiraterona en mujeres embarazadas o lactando. Este medicamento no debe ser utilizado en mujeres. Acetato de abiraterona está contraindicado en mujeres embarazadas o que puedan estarlo. Se ha demostrado que acetato de abiraterona presentó toxicidad reproductiva en estudios preclínicos. Se desconoce el riesgo de exposición en mujeres embarazadas. También se desconoce su pasaje a la leche humana. 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. No hay información acerca del efecto del acetato de abiraterona sobre la fecundidad en humanos..

1.2.2.4 Pacientes con co-morbilidad relevante

-Desórdenes hepáticos:

PGR- ABIRATERONA V1.0 VARIFARMA	Fecha de creación: 20/Nov/2013	Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja N°: 11 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
------------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------	----------------------	--------------	----------------	----------------



Clinical Pharma

Juncal 4484 3º Piso - Buenos Aires - Argentina - C1425BAB
Tel./Fax: 4775-2640 y 4775-2869
Email: info@fpclinicalpharma.com.ar
Web site: www.fpclinicalpharma.com.ar

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 semividá 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. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática preexistente leve. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada-severa fueron excluidos de los EC pivotaes. 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. No se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave. El uso de acetato de abiraterona en pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa o con hepatitis viral activa se considera como información importante faltante.

-Desórdenes renales:

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, debido a que estos pacientes fueron excluidos de los EC. Por ello, se recomienda precaución en estos pacientes. El uso de acetato de abiraterona en pacientes con insuficiencia renal grave se considera como información importante faltante.

-Otras co-morbilidades:

Los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva clase III-IV, cardiopatía clínicamente inestable como antecedente de IAM o eventos trombóticos arteriales en los 6 meses previos, hipertensión arterial no controlada, enfermedad pulmonar grave o infección no controlada fueron excluidos en los EC; por lo tanto, no se han establecido la seguridad ni la eficacia de acetato de abiraterona en estos pacientes. Por ello, se debe monitorear cuidadosamente a los pacientes con factores de riesgos o historia previa de enfermedad cardíaca. El uso de acetato de abiraterona en pacientes con enfermedad cardiaca inestable se

PGR- ABIRATERONA VI.0 VARIFARMA	Fecha de creación: 20/Nov/2013	de Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja N°: 12 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
------------------------------------	-----------------------------------	-------------------------------------	----------------------	--------------	----------------	----------------

1. Riesgos Importantes Identificados	
Riesgo Identificado	<p>1.1. Hipertensión arterial</p> <p>1.2. Hipopotasemia</p> <p>1.3. Retención de líquidos/ edema</p>
Frecuencia y seriedad del riesgo	<p><u>Ensayos Clínicos:</u> En los pacientes estudiados en los EC 301 y 302 combinados (Acetato de abiraterona (AA): n=1333: vs. placebo: 934, >18 años) 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 orquidectomía, que recibieron acetato de abiraterona a una dosis de 1.000 mg diarios en combinación con prednisona o prednisolona a dosis bajas (10 mg al día), se han identificado en forma <u>muy frecuente (> 1/10) casos de hipertensión arterial, hipopotasemia y edema periférico.</u></p> <p><u>Experiencia post-comercialización:</u> No se notificaron cambios en las características /frecuencia del riesgo.</p> <p>-En los EC, 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: <u>hipopotasemia 21 % frente al 11 %; hipertensión 16 % frente al 11 % y retención de líquidos (edema periférico) 26 % frente al 20 %, respectivamente.</u></p> <p>-<u>En los EC la mayoría de los eventos adversos categorizados como edema fueron Grado 1 ó 2, del CTC (versión 3.0) (CTC =Criterio de Toxicidad Común). No se notificó edema de Grado 4 o 5 del CTC. Los eventos adversos serios de edema/retención de líquidos se notificaron en el 0,7% de los sujetos de ambos grupos de abiraterona y placebo.</u></p> <p>-<u>En los EC se informaron eventos adversos de hipopotasemia de Grado 3 ó 4 del CTC para el 2% de los sujetos de ambos grupos de tratamiento. Los eventos adversos serios de hipopotasemia se reportaron en 0,4% del grupo de abiraterona y 0,2% del grupo de placebo.</u></p> <p>-<u>En los EC se notificaron eventos adversos de hipertensión Grado 3 en 4% del grupo de abiraterona y 3% del grupo de placebo No se informó de eventos adversos de hipertensión de Grado 4 o 5 del CTC. Los eventos adversos de hipertensión se informaron con menor frecuencia en el grupo de abiraterona que en el grupo placebo (0,2% versus 0,6%).</u></p>

PGR- ABIRATERONA VI.0 VARIFARMA	Fecha de creación: 20/Nov/2013	Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja N°: 13 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
------------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------	----------------------	--------------	----------------	----------------



Clinical Pharma

Juncal 4484 3º Piso - Buenos Aires - Argentina - C1425BAB

Tel./Fax: 4775-2640 y 4775-2869

Email: info@fpclinicalpharma.com.ar

Web site: www.fpclinicalpharma.com.ar

Frecuencia de los resultados	<p>-En los pacientes estudiados en los EC no se reportaron casos de evolución fatal por este riesgo. Las reacciones a los mineralocorticoides generalmente se controlaron bien con tratamiento médico. 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.</p> <p>-En los EC combinados no se notificaron eventos adversos de hipopotasemia que condujeron a la discontinuación de la medicación del estudio.</p>
Antecedentes de incidencia/ prevalencia en la población objetivo	<p>-Las tasas de notificación de los EC no han presentado cambios respecto a las tasas de notificación durante la experiencia post-comercialización, según información de referencia del producto innovador. <u>No se observaron tendencias que sugieran una señal de seguridad emergente.</u></p>
Factores /grupos de riesgo	<p>-Los 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 constituyen potenciales grupos de riesgo.</p> <p>-Los EC de 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.</p>
Mecanismos posibles	<p>Acetato de abiraterona puede causar hipertensión, hipopotasemia y retención de líquidos como consecuencia del efecto farmacodinámico mediado por el aumento de las concentraciones de mineralocorticoides resultantes de la inhibición del CYP17.</p>
Posibilidad de ser evitado	<p>No. Se deben seguir las recomendaciones para el minimizar el riesgo que constan en el prospecto del producto:</p> <p><u>-Acetato de abiraterona se debe tomar en combinación con prednisona o prednisolona a dosis bajas.</u> La dosis recomendada de prednisona o prednisolona es de 10 mg al día. La co-administración de dosis bajas de prednisona o prednisolona reduce la incidencia y severidad de estas reacciones adversas al suprimir el efecto de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH).</p>

PGR- ABIRATERONA V1.0 VARIFARMA	Fecha de creación: 20/Nov/2013	Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja N°: 14 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
------------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------	----------------------	--------------	----------------	----------------



Clinical Pharma

Juncal 4484 3º Piso - Buenos Aires - Argentina - C1425BAB

Tel./Fax: 4775-2640 y 4775-2869

Email: info@fpclinicalpharma.com.ar

Web site: www.fpclinicalpharma.com.ar

-Una vez al mes se debe monitorizar la presión arterial, el potasio sérico y la retención de líquidos (aumento de peso, edema periférico). 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 > 4.0 mM/L o > 4 mEq/L

-En cuanto a los pacientes que presenten toxicidades de Grado ≥ 3 , incluyendo hipertensión, hipopotasemia, edema, 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.

-Recomendaciones en pacientes con enfermedad cardiovascular: Acetato de abiraterona 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.

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

-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 acetato de abiraterona después de retirar los corticosteroides, se debe controlar en los

PGR- ABIRATERONA V1.0 VARIFARMA	Fecha de creación: 20/Nov/2013	Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja N°: 15 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
------------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------	----------------------	--------------	----------------	----------------



Clinical Pharma

Juncal 4484 3° Piso - Buenos Aires - Argentina - C1425BAB

Tel./Fax: 4775-2640 y 4775-2869

Email: info@fpclinicalpharma.com.ar

Web site: www.fpclinicalpharma.com.ar

	<u>pacientes la aparición de síntomas por exceso de mineralocorticoides.</u> 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.
Fuente de la evidencia	Pacientes adultos estudiados en los EC que constan en el prospecto y la información de referencia del producto.

--	--

Riesgo Identificado	1.4. Hepatotoxicidad
----------------------------	-----------------------------

Frecuencia y seriedad del riesgo	<p><u>Ensayos Clínicos:</u> En los pacientes estudiados en los EC 301 y 302 combinados (AA: n=1333: vs. placebo: n=934, >18 años) 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 orquidectomía, que recibieron acetato de abiraterona a una dosis de 1.000 mg diarios en combinación con prednisona o prednisolona a dosis bajas (10 mg al día), se han identificado en <u>forma frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) casos de elevación de la alanina aminotransferasa (ALT) y de elevación de la aspartato aminotransferasa (AST) hepáticas, así como incremento de la bilirrubina total.</u></p> <p><u>Experiencia post-comercialización:</u> No se notificaron cambios en las características /frecuencia del riesgo/resultados del riesgo.</p> <p>-En todos los EC se notificaron <u>elevaciones en las pruebas de función hepática (un incremento de ALT o AST $> 5 \times$ LSN o incremento de bilirrubina $> 1,5 \times$ LSN) en aproximadamente el 4 % de los pacientes que recibieron acetato de abiraterona, generalmente en los 3 meses siguientes al inicio del tratamiento.</u></p> <p>-En el EC 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. <u>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 la bilirrubina de 2 a 6 x LSN.</u></p> <p>-En el EC 302, se observaron <u>elevaciones de la ALT o la AST de Grado 3 ó 4 del CTCAE en 35 (6,5 %) pacientes tratados con acetato de abiraterona.</u> 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.</p> <p>-En los EC combinados se notificaron <u>eventos adversos de hepatotoxicidad de Grado 3 o 4 del CTCAE en 8% del grupo de abiraterona frente al 3% en el grupo</u></p>
----------------------------------	--

PGR: ABIRATERONA V1.0 VARIFARMA	Fecha de creación: 20/Nov/2013	Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja N°: 16 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
------------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------	----------------------	--------------	----------------	----------------



Clinical Pharma

Juncal 4484 3º Piso - Buenos Aires - Argentina - C1425BAB

Tel./Fax: 4775-2640 y 4775-2869

Email: info@fpclinicalpharma.com.ar

Web site: www.fpclinicalpharma.com.ar

	<p>placebo. No se notificaron casos de hepatotoxicidad Grado 5.</p> <p><u>-En los EC combinados la hepatotoxicidad fue informada como evento adverso serio en 1,1% de los sujetos en el grupo de abiraterona y 0,6% de los sujetos en el grupo de placebo.</u></p>
Frecuencia de los resultados	<p><u>-Los resultados anormales en las pruebas de función hepática obtenidos en pacientes que participaron en los EC 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.</u></p> <p><u>-En el EC 301 se interrumpió o se suspendió el tratamiento con acetato de abiraterona cuando los valores de ALT o AST se elevaron > 5 x LSN, o la bilirrubina se elevó > 3 x LSN. Tras la retirada de acetato de abiraterona, se normalizaron los resultados de las pruebas de la función hepática de los dos pacientes que presentaron incrementos importantes y en un paciente se pudo reanudar el tratamiento sin que reaparecieran las elevaciones.</u></p> <p><u>-En el EC 302, 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.</u></p> <p><u>-En los EC combinados los eventos adversos de hepatotoxicidad provocaron la interrupción del tratamiento fueron reportados en el 2,2% del grupo de abiraterona en comparación con 0,2% en el grupo placebo.</u></p> <p>-En los EC combinados no se notificaron muertes por episodios de hepatotoxicidad.</p>
Antecedentes de incidencia/ prevalencia en la población objetivo	<p><u>-Las tasas de notificación de los casos de hepatotoxicidad en los EC no han presentado cambios respecto a las tasas de notificación durante la experiencia post-comercialización, según información de referencia del producto innovador. No se observaron tendencias que sugieran una señal de seguridad emergente.</u></p>
Factores/ grupos de riesgo	<p>-Los pacientes con anormalidad basal de las pruebas de función hepática o hepatitis basal, pacientes con enfermedades hepáticas crónicas o insuficiencia hepática moderada a severa constituyen grupos potenciales de riesgo, al igual que los pacientes que reciben tratamiento en forma concomitante con medicamentos hepatotóxicos.</p> <p>-En los EC, el riesgo de hepatotoxicidad disminuyó al excluir a los pacientes con hepatitis basal o anomalías significativas basales de las pruebas de función</p>

PGR- ABIRATERONA V1.0 VARIFARMA	Fecha de creación: 20/Nov/2013	Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja N°: 17 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
------------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------	----------------------	--------------	----------------	----------------



Clinical Pharma

Juncal 4484 3º Piso - Buenos Aires - Argentina - C1425BAB

Tel./Fax: 4775-2640 y 4775-2869

Email: info@fpclinicalpharma.com.ar

Web site: www.fpclinicalpharma.com.ar

	<p>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. También se excluyeron de los EC a los pacientes con deterioro moderado a severo de la función hepática.</p>
Mecanismos posibles	<p>- Se desconoce el mecanismo de hepatotoxicidad. En estudios pre-clínicos después de un tratamiento crónico de 13 semanas en adelante se observó en el hígado de ratas y monos: hipertrofia hepatocelular y del conducto biliar / hiperplasia de las células ovales, asociado con aumento de la fosfatasa alcalina en suero y / o niveles de bilirrubina total. Después de un período de recuperación de 4 semanas los parámetros séricos fueron reversibles, mientras que los conductos biliares / hiperplasia de las células ovales persistió.</p>
Posibilidad de ser evitado	<p>-No. Se deben seguir las recomendaciones para el minimizar el riesgo que constan en el prospecto del producto:</p> <p><u>-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.</u></p> <p><u>-Si aparecen síntomas o signos clínicos indicativos de hepatotoxicidad, se debe medir inmediatamente las transaminasas séricas.</u></p> <p><u>-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 a los valores basales del paciente, el tratamiento podrá reanudarse con una dosis reducida de 500 mg (dos comprimidos) una vez al día.</u></p> <p><u>-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.</u></p> <p><u>-Si la hepatotoxicidad reaparece con la dosis reducida de 500 mg al día, se debe interrumpir el tratamiento.</u></p> <p><u>-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.</u></p> <p><u>-Los pacientes con hepatitis vírica activa o sintomática fueron excluidos de los ensayos clínicos en consecuencia, no existen datos que respalden el uso de</u></p>

PGR- ABIRATERONA V1.0 VARIFARMA	Fecha de creación: 20/Nov/2013	Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja N°: 18 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
------------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------	----------------------	--------------	----------------	----------------



Clinical Pharma

Juncal 4484 3º Piso - Buenos Aires - Argentina - C1425BAB

Tel./Fax: 4775-2640 y 4775-2869

Email: info@fpclinicalpharma.com.ar

Web site: www.fpclinicalpharma.com.ar

	<p>acetato de abiraterona en esta población (ver información importante faltante).</p> <p><u>-No hay datos sobre la seguridad ni eficacia clínica de dosis múltiples de acetato de abiraterona cuando se administra a pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Clase B o C de Child-Pugh). Se debe evaluar con precaución el uso de acetato de abiraterona en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en los cuales el beneficio debe superar claramente el posible riesgo. Acetato de abiraterona no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver información importante faltante).</u></p>
Fuente de la evidencia	Pacientes adultos estudiados en los EC que constan en el prospecto y la información de referencia del producto.
Riesgo Identificado	1.5. Desórdenes cardíacos
Frecuencia y seriedad del riesgo	<p><u>Ensayos Clínicos:</u> En los pacientes estudiados en los EC 301 y 302 combinados (AA: n=1333: vs. placebo: n=934, >18 años) 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 orquidectomía, que recibieron acetato de abiraterona a una dosis de 1.000 mg diarios en combinación con prednisona o prednisolona a dosis bajas (10 mg al día), se han identificado en <u>forma frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) casos de insuficiencia cardíaca (incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), disfunción ventricular izquierda y disminución de la fracción de eyección), angina de pecho, arritmia, fibrilación auricular y taquicardia.</u></p> <p><u>Experiencia post-comercialización:</u> No se notificaron cambios en las características /frecuencia del riesgo/resultados del riesgo.</p> <p><u>-En los EC 301 y 302 la frecuencia de reacciones adversas cardiovasculares 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%.</u></p> <p><u>-En pacientes tratados con acetato de abiraterona se observaron las siguientes reacciones adversas Grado 3 de CTCAE (versión 3.0) de este riesgo: 2 % de hipertensión, 1% de insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular. En < 1 % de los pacientes se observó y angina de pecho. En < 1 % de los pacientes se observó insuficiencia cardíaca Grado 4 de CTCAE.</u></p> <p><u>-En los EC se informaron eventos cardíacos serios de en el 7% de los sujetos en el</u></p>

PGR- ABIRATERONA V1.0 VARIFARMA	Fecha de creación: 20/Nov/2013	Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja N°: 19 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
------------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------	----------------------	--------------	----------------	----------------



Clinical Pharma

Juncal 4484 3º Piso - Buenos Aires - Argentina - C1425BAB

Tel./Fax: 4775-2640 y 4775-2869

Email: info@fpclinicalpharma.com.ar

Web site: www.fpclinicalpharma.com.ar

	grupo de abiraterona y el 3% de los sujetos en el grupo de placebo (arritmias 3% frente al 2%, isquémica del corazón 2,4% frente a 0,9%, insuficiencia cardiaca 0,7% frente a 0, trastornos cardiacos por otras causas 0,4% en cada grupo de tratamiento).
Frecuencia de los resultados	<p>-En los EC, a los pacientes que presentaron un descenso clínicamente significativo en la función cardiaca durante el tratamiento con abiraterona se les interrumpió el tratamiento.</p> <p><u>-Los eventos cardíacos llevaron a la interrupción del tratamiento en el 0,6% de los sujetos del grupo de abiraterona y el 0,4% de los sujetos en el grupo de placebo.</u> La insuficiencia cardiaca fue la causa más común de interrupción del tratamiento.</p> <p>-Las anormalidades cardíacas pudieron ser manejadas con tratamiento adecuado. No se han reportado casos de evolución fatal.</p>
Antecedentes de incidencia/prevalencia en la población objetivo	Las tasas de notificación de los EC no han presentado cambios respecto a las tasas de notificación durante la experiencia post-comercialización, según información de referencia del producto innovador. <u>No se observaron tendencias que sugieran una señal de seguridad emergente.</u>
Factores/ grupos de riesgo	<p>-Los pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular (historial de insuficiencia cardiaca, hipertensión no controlada, o episodios cardiacos tales como cardiopatía isquémica) constituirían grupos potenciales de riesgo.</p> <p>-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 cardiaca de Clase III o IV de la NYHA (estudio 301) o insuficiencia cardiaca de Clase II a IV (estudio 302) o fracción de eyección cardiaca < 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 cardiaca de Clase III o IV de la NYHA (en el estudio 301) o insuficiencia cardiaca de Clase II a IV de la NYHA (en el estudio 302). Por lo tanto, todos estos pacientes constituyen grupos de riesgo potencial.</p> <p>-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 cardiaca súbita.</p>

PGR: ABIRATERONA V1.0 VARIFARMA	Fecha de creación: 20/Nov/2013	de	Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja N°: 20 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
------------------------------------	-----------------------------------	----	----------------------------------	----------------------	--------------	----------------	----------------



Clinical Pharma

Juncal 4484 3º Piso - Buenos Aires - Argentina - C1425BAB

Tel./Fax: 4775-2640 y 4775-2869

Email: info@fpclinicalpharma.com.ar

Web site: www.fpclinicalpharma.com.ar

Mecanismos posibles	No se conocen en forma precisa.
Posibilidad de ser evitado	<p>No. Se deben seguir las recomendaciones listadas en prospecto para minimizar el riesgo mediante monitoreo antes y durante el tratamiento de los pacientes con mayor riesgo de desórdenes cardíacos.</p> <p><u>-Antes de tratar a pacientes con un riesgo significativo de insuficiencia cardíaca congestiva (p.ej., historial de 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).</u></p> <p><u>-Antes del tratamiento con acetato de abiraterona, se debe tratar la insuficiencia cardíaca y optimizar la función cardíaca.</u></p> <p><u>-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.</u></p> <p><u>-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.</u></p>
Fuente de la evidencia	Pacientes adultos estudiados en los EC que constan en el prospecto y la información de referencia del producto.
Riesgo Identificado	1.6. Osteoporosis incluyendo fracturas relacionadas a osteoporosis

PGR- ABIRATERONA V1.0 VARIFARMA	Fecha de creación: 20/Nov/2013	de	Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja N°: 21 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
------------------------------------	-----------------------------------	----	----------------------------------	----------------------	--------------	----------------	----------------



Clinical Pharma

Juncal 4484 3° Piso - Buenos Aires - Argentina - C1425BAB

Tel./Fax: 4775-2640 y 4775-2869

Email: info@fpclinicalpharma.com.ar

Web site: www.fpclinicalpharma.com.ar

<p>Frecuencia y seriedad del riesgo</p>	<p>Ensayos Clínicos: En los pacientes estudiados en los EC 301 y 302 combinados (AA: n=1333: vs. placebo: n=934, >18 años) 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 orquidectomía, que recibieron acetato de abiraterona a una dosis de 1.000 mg diarios en combinación con prednisona o prednisolona a dosis bajas (10 mg al día), se han identificado en forma <u>frecuente (> 1/100 a < 1/10) casos de fracturas que incluyen todas las fracturas excepto la fractura patológica.</u></p> <p><u>Experiencia post-comercialización:</u> No se notificaron cambios en las características /frecuencia del riesgo/resultados del riesgo.</p> <p><u>-En los EC combinados se notificó un mayor número de fracturas en los pacientes bajo tratamiento con acetato de abiraterona (5,9%) versus los pacientes tratados con placebo (2,3%).</u></p> <p><u>-En pacientes tratados con acetato de abiraterona se observaron las siguientes reacciones adversas Grado 3 de CTCAE: 2% fracturas.</u> En < 1 % de los pacientes se observó fracturas de Grado 4 de CTCAE. No se informaron fracturas de Grado 5 del CTC.</p>
<p>Frecuencia de los resultados</p>	<p>No se han comunicado casos de desenlace fatal ocasionados por este riesgo. No se informaron interrupciones del tratamiento por este evento adverso.</p>
<p>Antecedentes de incidencia/ prevalencia en la población objetivo</p>	<p>-Las tasas de notificación de los EC no han presentado cambios respecto a las tasas de notificación durante la experiencia post-comercialización, según información de referencia del producto innovador. <u>No se observaron tendencias que sugieran una señal de seguridad emergente.</u></p>
<p>Factores/ grupos de riesgo</p>	<p>-En los hombres con cáncer de próstata metastásico avanzado (cáncer de próstata resistente a castración) la densidad ósea puede estar reducida por la enfermedad de base.</p> <p>-El uso de acetato de abiraterona en combinación con un glucocorticoide puede aumentar este efecto produciendo osteoporosis y fracturas.</p>
<p>Mecanismos posibles</p>	<p>-La terapia de deprivación de andrógenos se asocia con una menor densidad ósea que puede conducir a una mayor incidencia de fracturas óseas.</p>
<p>Posibilidad de ser evitado</p>	<p>No. Se debe advertir a los médicos y pacientes sobre este riesgo. También se debe advertir a los pacientes sobre la posibilidad de fracturas como efecto adverso del tratamiento.</p>
<p>Fuente de la</p>	<p>Pacientes adultos estudiados en los EC que constan en el prospecto y la información de referencia del producto.</p>

<p>GR- ABIRATERONA V1.0 VARIFARMA</p>	<p>Fecha de creación: 20/Nov/2013</p>	<p>Fecha de emisión: 12/Dic/2013</p>	<p>Hoja Nº: 22 de 87</p>	<p>Autor: GY</p>	<p>Revisó: ECF</p>	<p>Aprobó: ECF</p>
---	---	--	------------------------------	----------------------	------------------------	------------------------



Clinical Pharma

Juncal 4484 3° Piso - Buenos Aires - Argentina - C1425BAB

Tel./Fax: 4775-2640 y 4775-2869

Email: info@fpclinicalpharma.com.ar

Web site: www.fpclinicalpharma.com.ar

evidencia	
2. Riesgos Importantes Potenciales	
Riesgo Potencial	2.1. Anemia
Frecuencia y seriedad del riesgo	<p><u>Ensayos Clínicos:</u> En los pacientes estudiados en los EC 301 y 302 combinados (AA: n=1333: vs. placebo: n=934, >18 años) 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 orquidectomía, que recibieron acetato de abiraterona a una dosis de 1.000 mg diarios en combinación con prednisona o prednisolona a dosis bajas (10 mg al día), se ha notificado anemia dentro de <u>las anomalías de laboratorio más frecuentes en el grupo tratado con acetato de abiraterona (> 2%)</u>. En muchos casos fue difícil determinar la relación de causalidad debido a la anemia que podrían presentar los pacientes por su enfermedad de base.</p> <p>-En los EC combinados se notificaron casos de anemia de Grado 3 o 4 del CTC. No se informaron casos de Grado 5 del CTC. Se notificó <u>anemia como evento adverso serio en el 2.2% de los pacientes tratados con abiraterona versus 2.0% en el grupo placebo</u>; sin una diferencia importante en la frecuencia de ocurrencia entre ambos grupos de tratamiento.</p> <p>-<u>Experiencia post-comercialización:</u> No se notificaron cambios en las características /frecuencia del riesgo/resultados del riesgo.</p>
Frecuencia de los resultados	No se han informado casos de interrupción del tratamiento ni de evolución fatal por este riesgo. La información del resultado de este evento adverso en los EC es limitada. Se desconocen datos de la experiencia post-comercialización respecto al resultado de este riesgo.
Antecedentes de incidencia/prevalencia en la población objetivo	Se desconocen datos de la incidencia /prevalencia de este riesgo en los pacientes con CPRCm tratados con acetato de abiraterona según la información de referencia del producto innovador.
Factores/ grupos de riesgo	En hombres con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración puede aparecer anemia por la enfermedad de base. El tratamiento con acetato de abiraterona puede incrementar este riesgo.
Mecanismos posibles	No se han identificado en forma precisa.

PGR- ABIRATERONA V1.0 VARIFARMA	Fecha de creación: 20/Nov/2013	Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja N°: 23 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
------------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------	----------------------	--------------	----------------	----------------



Clinical Pharma

Juncal 4484 3° Piso - Buenos Aires – Argentina – C1425BAB

Tel./Fax: 4775-2640 y 4775-2869

Email: info@fpclinicalpharma.com.ar

Web site: www.fpclinicalpharma.com.ar

Posibilidad de ser evitado	No. Se debe advertir a los médicos prescriptores y a los pacientes con CPRCm tratados con acetato de abiraterona sobre la posibilidad de este riesgo. Se deben realizar en forma periódica control hematológico para evaluar la ocurrencia de este evento adverso.
Fuente de la evidencia	Pacientes adultos estudiados en los EC que constan en el prospecto y la información de referencia del producto.
Riesgo Potencial	2.2. Ddisfunción sexual, disminución de la libido e impotencia
Frecuencia y seriedad del riesgo	<u>Ensayos Clínicos:</u> En los pacientes estudiados en los EC 301 y 302 combinados (AA: n=1333: vs. placebo: n=934, >18 años) 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 orquidectomía, que recibieron acetato de abiraterona a una dosis de 1.000 mg diarios en combinación con prednisona o prednisolona a dosis bajas (10 mg al día), se ha notificado casos de disfunción sexual, disminución de la libido e impotencia, sin informarse las frecuencias de ocurrencia de los mismos. Se lo considera un riesgo potencial debido a que no se observó una diferencia en las frecuencias entre ambos grupos de tratamiento. Los pacientes con CPRCm pueden presentar estos eventos adversos por su patología de base, incluidos aquellos en tratamiento con acetato de abiraterona. <u>Experiencia post-comercialización:</u> No se informaron casos atribuibles directamente al uso de acetato de abiraterona según la información de referencia disponible del producto innovador.
Frecuencia de los resultados	No se han informado casos de interrupción del tratamiento ni de evolución fatal por este riesgo. La información del resultado de este evento adverso en los EC es limitada. Se desconocen datos de la experiencia post-comercialización respecto al resultado de este riesgo.
Antecedentes de incidencia/ prevalencia en la población objetivo	Se desconocen datos de la incidencia /prevalencia de este riesgo en los pacientes con CPRCm tratados con acetato de abiraterona según la información de referencia del producto innovador.
Factores/ grupos de riesgo	En hombres con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración puede aparecer disfunción sexual, disminución de la libido e impotencia por la enfermedad de base. El uso de acetato de abiraterona incrementaría el riesgo.
Mecanismos posibles	Posiblemente relacionado con el efecto farmacodinámico del acetato de abiraterona. <u>En estudios pre-clínicos de dosis repetidas de 13 y 26 semanas realizados en ratas y de 13 y 39-semanas en monos, los niveles circulantes de testosterona disminuyeron de manera significativa después de la administración</u>

PGR- ABIRATERONA V1.0 VARIFARMA	Fecha de creación: 20/Nov/2013	de	Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja N°: 24 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
------------------------------------	-----------------------------------	----	----------------------------------	----------------------	--------------	----------------	----------------



Clinical Pharma

Juncal 4484 3° Piso - Buenos Aires - Argentina - C1425BAB

Tel./Fax: 4775-2640 y 4775-2869

Email: info@fpclinicalpharma.com.ar

Web site: www.fpclinicalpharma.com.ar

	de acetato de abiraterona. Además, se observaron <u>cambios morfológicos y / o histopatológicos en los órganos reproductivos que incluían, aspermia / hipospermia, reducciones atrofia / peso en los órganos del tracto genital masculino (vesículas seminales, próstata, epidídimo y los testículos)</u> . Además, también se observaron hiperplasia de células de Leydig e hiperplasia de la glándula mamaria. Estos cambios observados en los órganos reproductivos y los órganos sensibles a andrógenos fueron consistentes con las propiedades farmacodinámicas de abiraterona. Todos los cambios relacionados con el tratamiento anteriormente eran parcial o totalmente reversibles después de un período de recuperación de 4 semanas.
Posibilidad de ser evitado	No. Se debe advertir a los médicos prescriptores y a los pacientes con CPRCm tratados con acetato de abiraterona sobre la posibilidad de este riesgo.
Fuente de la evidencia	Pacientes adultos estudiados en los EC que constan en el prospecto y la información de referencia del producto.
Riesgo Potencial	2.3. Cataratas
Frecuencia y seriedad del riesgo	En los pacientes estudiados en los EC 301 y 302 combinados (AA: n=1333: vs. placebo: n=934, >18 años) 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, que recibieron acetato de abiraterona a una dosis de 1.000 mg diarios en combinación con prednisona o prednisolona a dosis bajas (10 mg al día), se ha notificado <u>casos de formación de cataratas en el grupo tratado con acetato de abiraterona con una frecuencia que fue comparable a la del grupo tratado con placebo</u> . No se informan las frecuencias de ocurrencia. Se lo considera un riesgo potencial debido a que no se observó una diferencia en las frecuencias entre ambos grupos de tratamiento. <u>Experiencia post-comercialización:</u> No se informaron casos atribuibles directamente al uso de acetato de abiraterona según la información de referencia disponible del producto innovador.
Frecuencia de los resultados	No se han informado casos de interrupción del tratamiento ni de evolución fatal por este riesgo. La información del resultado de este evento adverso en los EC es limitada. Se desconocen datos de la experiencia post-comercialización respecto al resultado de este riesgo.
Antecedentes de incidencia/ prevalencia en la población objetivo	Se desconocen datos de la incidencia /prevalencia de este riesgo en los pacientes con CPRCm tratados con acetato de abiraterona según la información de referencia del producto innovador.

PGR- ABIRATERONA V1 VARIFARMA	Fecha de creación: 20/Nov/2013	Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja N°: 25 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
----------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------	----------------------	--------------	----------------	----------------



Clinical Pharma

Juncal 4484 3° Piso - Buenos Aires - Argentina - C1425BAB

Tel./Fax: 4775-2640 y 4775-2869

Email: info@fpclinicalpharma.com.ar

Web site: www.fpclinicalpharma.com.ar

Factores/ grupos de riesgo	No se han identificado en forma precisa. Los pacientes con edad avanzada y/o con historia de cataratas previa al tratamiento con acetato de abiraterona podrían constituir grupos de riesgo potenciales.
Mecanismos posibles	No se conocen en forma precisa. En estudios pre-clínicos, <u>se observó un aumento dependiente de la dosis en la formación en las cataratas después de 26 semanas de tratamiento en ratas.</u> Estos cambios fueron irreversibles después de un período de recuperación de 4 semanas. En contraste, las cataratas no se observaron en monos después de 13 o 39 semanas de tratamiento con acetato de abiraterona.
Posibilidad de ser evitado	No. Se debe vigilar a los pacientes en tratamiento con acetato de abiraterona ante la posibilidad de aparición de este riesgo.
Fuente de la evidencia	Pacientes adultos estudiados en los EC que constan en el prospecto y la información de referencia del producto.
Riesgo Potencial	2.4. Interacciones medicamentosas (CYP2D6)
Frecuencia y seriedad del riesgo	<p>En los pacientes estudiados en los EC 301 y 302 combinados (AA: n=1333: vs. placebo: n=934, >18 años) 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, que recibieron acetato de abiraterona a una dosis de 1.000 mg diarios en combinación con prednisona o prednisolona a dosis bajas (10 mg al día), no se ha notificado interacciones medicamentosas con productos medicinales activados o metabolizados por la CYP2D6. No se permitió el uso de medicaciones concomitantes en los EC, especialmente sustratos de la CYP2D6. Por ello, se lo considera un riesgo potencial.</p> <p>-En un EC de interacción fármaco-fármaco CYP2D6, la Cmax y el AUC de dextrometorfano (sustrato de CYP2D6) aumentaron 2,8 y 2,9 veces, respectivamente, cuando el dextrometorfano se dio con acetato de abiraterona 1,000 mg al día y prednisona 5 mg dos veces al día. El AUC24 del dextrofrano, el metabolito activo de dextrometorfano, aumentó aproximadamente un 33 %.</p> <p><u>Experiencia post-comercialización:</u> No se informaron casos de interacciones medicamentosas atribuibles al uso de acetato de abiraterona según la información de referencia disponible del producto innovador.</p>
Frecuencia de los resultados	Se desconocen datos del resultado de esta interacción de los EC y de la experiencia post-comercialización.
Antecedentes de incidencia/ prevalencia en la	Se desconocen datos de la incidencia /prevalencia de tipo de interacción medicamentosa en los pacientes con CPRCm tratados con acetato de abiraterona según la información de referencia del producto innovador.

PCR- ABIRATERONA V1.0 VARIFARMA	Fecha de creación: 20/Nov/2013	Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja N°: 26 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
------------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------	----------------------	--------------	----------------	----------------



Clinical Pharma

Juncal 4484 3º Piso - Buenos Aires - Argentina - C1425BAB

Tel./Fax: 4775-2640 y 4775-2869

Email: info@fpclinicalpharma.com.ar

Web site: www.fpclinicalpharma.com.ar

población objetivo	
Factores/ grupos de riesgo	<p>Los pacientes que reciben acetato de abiraterona conjuntamente con medicamentos activados o metabolizados por el CYP2D6, en especial medicamentos con un índice terapéutico estrecho, constituyen grupos potenciales de riesgo.</p> <p>-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).</p>
Mecanismos posibles	<p>Acetato de abiraterona es un inhibidor de la enzima de metabolización de fármaco hepática CYP2D6. En un ensayo de interacción fármaco-fármaco CYP2D6, la Cmax y el AUC de dextrometorfano (sustrato de CYP2D6) aumentaron 2,8 y 2,9 veces, respectivamente, cuando el dextrometorfano se dio con acetato de abiraterona 1,000 mg al día y prednisona 5 mg dos veces al día.</p>
Posibilidad de ser evitado	<p>No. Por ello, <u>se recomienda precaución cuando se administre acetato de abiraterona conjuntamente con medicamentos activados o metabolizados por el CYP2D6, en especial medicamentos con un índice terapéutico estrecho</u>, debido al riesgo incrementado de una mayor exposición a los mismos y un mayor riesgo de eventos adversos.</p> <p>-<u>Se debe considerar la reducción de la dosis de medicamentos con un índice terapéutico estrecho que sean metabolizados por el CYP2D6</u>. 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).</p>
Fuente de la evidencia	<p>Información de seguridad que consta en el prospecto y la información de referencia del producto.</p>
Riesgos Potenciales	2.5. Aumento de la exposición con la comida
Frecuencia y seriedad del riesgo	<p>En los pacientes estudiados en los EC 301 y 302 combinados (AA: n=1333: vs. placebo: n=934, >18 años) 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, que recibieron acetato de abiraterona a una dosis de 1.000 mg diarios en combinación con prednisona o prednisolona a dosis bajas (10 mg al día), no se permitió la ingesta de acetato de abiraterona en forma conjunta con alimentos, según la indicación del prospecto autorizado del producto.</p> <p>-En un EC farmacocinético previo se demostró que la administración de acetato de abiraterona con alimentos aumenta la exposición sistémica. Por ello, la</p>

PCR- ABIRATERONA V1.0 VARIFARMA	Fecha de creación: 20/Nov/2013	Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja N°: 27 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
------------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------	----------------------	--------------	----------------	----------------



Clinical Pharma

Juncal 4484 3º Piso - Buenos Aires - Argentina - C1425BAB

Tel./Fax: 4775-2640 y 4775-2869

Email: info@fpclinicalpharma.com.ar

Web site: www.fpclinicalpharma.com.ar

	administración junto con la comida se considera un riesgo potencial.
Frecuencia de los resultados	No existen reportes de casos de esta interacción con las comidas en los pacientes estudiados en los EC. Se desconocen datos de la experiencia post-comercialización.
Antecedentes de incidencia/ prevalencia en la población objetivo	Se desconocen datos de la incidencia /prevalencia de tipo de interacción con las comidas en los pacientes con CPRCm tratados con acetato de abiraterona según la información de referencia del producto innovador.
Factores/ grupos de riesgo	La administración de acetato de abiraterona junto con comidas aumenta la exposición sistémica al acetato de abiraterona y podría incrementar la frecuencia de sus eventos adversos.
Mecanismos posibles	En un estudio farmacocinético, la administración de acetato de abiraterona con alimentos, en comparación con la administración en ayunas, aumenta hasta en 10 veces (AUC) y hasta en 17 veces (Cmax) la exposición sistémica media de abiraterona, dependiendo del contenido graso de la comida. Si se considera la variación normal en el contenido y la composición de las comidas, la administración de acetato de abiraterona con las comidas puede dar lugar a exposiciones muy variables.
Posibilidad de ser evitado	Para evitar una mayor exposición sistémica, acetato de abiraterona no se debe tomar con alimentos. <u>Se debe tomar al menos dos horas después de las comidas y no se debe ingerir ningún alimento por lo menos hasta una hora después de su administración.</u> Los comprimidos se deben tragar enteros con agua.
Fuente de la evidencia	Información de seguridad que consta en el prospecto y la información de referencia del producto.

3. Información Importante Faltante

Información Faltante	3.1. Uso en pacientes con hepatitis viral activa o sintomática
Frecuencia y seriedad del riesgo	<u>Ensayos Clínicos y experiencia post-comercialización:</u> No se notificaron casos de exposición al acetato de abiraterona en pacientes con CPRCm y hepatitis viral activa o sintomática debido a que los pacientes con hepatitis basal o anomalías significativas basales de las pruebas de función hepática basal fueron excluidos de los EC pivotaes de Fase III. Se desconocen datos de la experiencia post-comercialización. La seguridad de acetato de abiraterona no está establecida en pacientes con esta patología.
Frecuencia de los	No existen estudios adecuados y controlados sobre el uso de acetato de abiraterona en pacientes con CPRCm y hepatitis viral activa o sintomática.

PGR: ABIRATERONA V1.0 VARIFARMA	Fecha de creación: 20/Nov/2013	Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja N°: 28 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
------------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------	----------------------	--------------	----------------	----------------



Clinical Pharma

Juncal 4484 3° Piso - Buenos Aires - Argentina - C1425BAB

Tel./Fax: 4775-2640 y 4775-2869

Email: info@fpclinicalpharma.com.ar

Web site: www.fpclinicalpharma.com.ar

resultados	
Antecedentes de incidencia/prevalencia en la población objetivo	Se desconoce.
Factores/grupos de riesgo	Todos los pacientes que se encuentran bajo el tratamiento con acetato de abiraterona y que presentan hepatitis viral activa o sintomática podrían constituir grupos de riesgo potencial.
Mecanismos posibles	No se conocen. Se ha demostrado que acetato de abiraterona puede causar hepatotoxicidad en pacientes sin afección hepática previa; por ello el uso de acetato de abiraterona en estos pacientes incrementaría el riesgo de la hepatotoxicidad.
Posibilidad de ser evitado	No. No hay datos de seguridad disponibles que aseguren el uso seguro del acetato de abiraterona en pacientes con hepatitis viral activa o sintomática, por ello su uso debe ser evitado en todos estos pacientes.
Fuente de la evidencia	Información de seguridad clínica que consta en el prospecto y la información de referencia del producto.
Información Importante Faltante	3.2. Uso en pacientes con insuficiencia hepática moderada/ severa y con enfermedad hepática crónica
Frecuencia y seriedad del riesgo	<u>Ensayos Clínicos y experiencia post-comercialización:</u> Los pacientes con CPRCm y con insuficiencia hepática moderada/ severa y/o enfermedad hepática crónica fueron excluidos de los EC pivotaes de Fase III. Durante la experiencia post-comercialización se desconocen casos de eventos adversos la exposición al acetato de abiraterona en estos pacientes. La seguridad de acetato de abiraterona no está establecida en esta población. -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.
Frecuencia de los	No existen estudios adecuados y controlados sobre el uso de acetato de abiraterona en pacientes con CPRCm y con insuficiencia hepática moderada/

PGR- ABIRATERONA V.I.0 VARIFARMA	Fecha de creación: 20/Nov/2013	Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja N°: 29 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
-------------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------	----------------------	--------------	----------------	----------------



Clinical Pharma

Juncal 4484 3º Piso - Buenos Aires - Argentina - C1425BAB

Tel./Fax: 4775-2640 y 4775-2869

Email: info@fpclinicalpharma.com.ar

Web site: www.fpclinicalpharma.com.ar

resultados	severa y con enfermedad hepática crónica.
Antecedentes de incidencia/prevalencia en la población objetivo	Se desconoce.
Factores/ grupos de riesgo	El uso de acetato de abiraterona en pacientes con CPRCm y con insuficiencia hepática moderada/ severa y con enfermedad hepática crónica constituye un grupo de riesgo.
Mecanismos posibles	La insuficiencia hepática moderada (Clase B de Child-Pugh), ha demostrado que aumenta la exposición sistémica a abiraterona aproximadamente cuatro veces después de una dosis única oral de 1.000 mg de acetato de abiraterona. No hay datos clínicos de seguridad ni eficacia de dosis múltiples de acetato de abiraterona administrados a pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh Clase B o C).
Posibilidad de ser evitado	No hay datos clínicos de seguridad ni eficacia que sustenten el uso de acetato de abiraterona administrados a pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh Clase B o C). No se pueden predecir ajustes de dosis. <u>-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.</u> <u>-Acetato de abiraterona no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática severa (Clase C Child-Pugh).</u> -En los pacientes que desarrollan hepatotoxicidad durante el tratamiento, es posible que haya que interrumpir el mismo y ajustar la dosis.
Fuente de la evidencia	Información de seguridad clínica que consta en el prospecto y la información de referencia del producto.
Información Importante Faltante	3.3. Uso en pacientes con insuficiencia renal severa
Frecuencia y seriedad del riesgo	<u>Ensayos Clínicos y experiencia post-comercialización:</u> Los pacientes CPRCm con insuficiencia renal severa fueron excluidos de los EC pivotaes de fase III. Durante la experiencia post-comercialización se desconocen casos de eventos adversos por la exposición al acetato de abiraterona en estos pacientes. La seguridad de dasatinib no está establecida en la población con insuficiencia renal severa.

PGR- ABIRATERONA VI.0 VARIFARMA	Fecha de creación: 20/Nov/2013	Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja N°: 30 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
------------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------	----------------------	--------------	----------------	----------------



Clinical Pharma

Juncal 4484 3º Piso - Buenos Aires - Argentina - C1425BAB

Tel./Fax: 4775-2640 y 4775-2869

Email: info@foclinicalpharma.com.ar

Web site: www.foclinicalpharma.com.ar

Frecuencia de los resultados	No existen estudios adecuados y controlados sobre el uso de acetato de abiraterona en pacientes con CPRCm y con insuficiencia hepática moderada/severa y con enfermedad hepática crónica.
Antecedentes de incidencia/prevalencia en la población objetivo	Se desconoce.
Factores/ grupos de riesgo	El uso de acetato de abiraterona en pacientes con CPRCm y con insuficiencia renal severa constituye un grupo de riesgo, debido a que se desconocen datos en esta población.
Mecanismos posibles	En un EC 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. Sin embargo, <u>no hay experiencia clínica en pacientes con cáncer de próstata e insuficiencia renal severa, debido a que estos pacientes fueron excluidos de los EC.</u>
Posibilidad de ser evitado	No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, <u>no existe experiencia clínica en pacientes con cáncer de próstata e insuficiencia renal grave, por lo que se recomienda precaución en estos pacientes</u>
Fuente de la evidencia	Información de seguridad clínica que consta en el prospecto y la información de referencia del producto.
Información Importante Faltante	3.4. Uso en pacientes con enfermedad cardíaca evidenciada por infarto de miocardio o eventos arteriales trombóticos en los últimos 6 meses, angina grave o inestable, o insuficiencia cardíaca de Clase III o IV de la NYHA o fracción de eyección cardíaca < 50 %.
Frecuencia y seriedad del riesgo	<u>Ensayos Clínicos y experiencia post-comercialización:</u> Los pacientes con enfermedad cardíaca evidenciada por infarto de miocardio o eventos arteriales trombóticos en los últimos 6 meses, angina grave o inestable, o insuficiencia cardíaca de Clase III o IV de la NYHA o fracción de eyección cardíaca < 50 % fueron excluidos de los EC. Durante la experiencia post-comercialización se desconocen casos de eventos adversos por el uso del acetato de abiraterona en estos pacientes.
Frecuencia de los resultados	No existen estudios adecuados y controlados sobre el uso acetato de abiraterona en estos pacientes.
Antecedentes de	Se desconocen.

PGR. ABIRATERONA V1.0 VARIFARMA	Fecha de creación: 20/Nov/2013	Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja N°: 31 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
------------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------	----------------------	--------------	----------------	----------------



Clinical Pharma

Juncal 4484 3º Piso - Buenos Aires – Argentina – C1425BAB

Tel./Fax: 4775-2640 y 4775-2869

Email: info@fpclinicalpharma.com.ar

Web site: www.fpclinicalpharma.com.ar

incidencia/ prevalencia en la población objetivo	
Factores/ grupos de riesgo	<p>-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 %. 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). Por lo tanto, todos estos pacientes constituyen grupos de riesgo potencial.</p> <p>-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 cerebrovascular y muerte cardíaca súbita.</p>
Mecanismos posibles	No se conocen en forma precisa.
Posibilidad de ser evitado	<p>Deben seguirse las recomendaciones para minimizar el riesgo de cardiotoxicidad antes y durante el tratamiento con acetato de abiraterona en los pacientes con antecedentes cardiovasculares:</p> <p><u>-Antes de tratar a pacientes con un riesgo significativo de insuficiencia cardíaca congestiva (p.ej., historial de 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).</u></p> <p><u>-Además, antes del tratamiento con acetato de abiraterona, se debe tratar la insuficiencia cardíaca y optimizar la función cardíaca.</u></p> <p><u>-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.</u></p> <p><u>-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.</u></p>

PGR- VARIFARMA	ABIRATERONA VI.0	Fecha de creación: 20/Nov/2013	de	Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja Nº: 32 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
-------------------	------------------	--------------------------------------	----	----------------------------------	----------------------	--------------	----------------	----------------



Clinical Pharma

Juncal 4484 3° Piso - Buenos Aires - Argentina - C1425BAB

Tel./Fax: 4775-2640 y 4775-2869

Email: info@fpclinicalpharma.com.ar

Web site: www.fpclinicalpharma.com.ar

Fuente de la evidencia	Información de seguridad clínica que consta en el prospecto y la información de referencia del producto.
Información Importante Faltante	3.5. Interacciones medicamentosas (CYP2C8)
Frecuencia y seriedad del riesgo	<u>Ensayos Clínicos y experiencia post-comercialización:</u> No se ha notificado interacciones medicamentosas con productos medicinales que son sustratos de la CYP2C8. Acetato de abiraterona es inhibidor de la CYP2C8. No se permitió el uso de medicaciones concomitantes en los EC. Se desconocen datos de la experiencia post-comercialización.
Frecuencia de los resultados	No existen estudios adecuados y controlados sobre el uso de acetato de abiraterona y sustratos de CYP2C8.
Antecedentes de incidencia/prevalencia en la población objetivo	Se desconoce.
Factores/ grupos de riesgo	Los pacientes tratados con acetato de abiraterona en forma conjunta con fármacos que son sustratos del CYP2C8 constituyen un grupo potencial e riesgo. Entre los ejemplos de medicamentos metabolizados por el CYP2C8 se incluyen paclitaxel y replaglinida.
Mecanismos posibles	Según los datos obtenidos <i>in vitro</i> , acetato de abiraterona es un inhibidor de la enzima metabolizadora hepática CYP2C8. No hay datos clínicos sobre el uso de acetato de abiraterona con fármacos que son sustratos del CYP2C8.
Posibilidad de ser evitado	No. Debe usarse acetato de abiraterona con precaución en los pacientes que reciben en forma conjunta un sustrato de la CYP2C8.
Fuente de la evidencia	Información de seguridad clínica que consta en el prospecto y la información de referencia del producto.
Información Importante Faltante	3.6. Uso en pacientes de raza no caucásica
Frecuencia y seriedad del riesgo	<u>Ensayos Clínicos y experiencia post-comercialización:</u> La mayoría de los pacientes tratados en los EC pivotaes de fase III eran de raza caucásica (>90%). El 93,2 % de los pacientes tratados en EC 301 y el 95,4% de los pacientes

PGR- ABIRATERONA V1.0 VARIFARMA	Fecha de creación: 20/Nov/2013	Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja N°: 33 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
------------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------	----------------------	--------------	----------------	----------------



Clinical Pharma

Juncal 4484 3° Piso - Buenos Aires - Argentina - C1425BAB

Tel./Fax: 4775-2640 y 4775-2869

Email: info@fpclinicalpharma.com.ar

Web site: www.fpclinicalpharma.com.ar

	tratados en el EC 302 fueron de raza caucásica. Durante la experiencia post-comercialización no se conocen casos categorizados de eventos adversos en pacientes de otras razas.
Frecuencia de los resultados	La información disponible del uso de acetato de abiraterona en razas no caucásicas es limitada.
Antecedentes de incidencia/prevalencia en la población objetivo	Se desconocen.
Factores/ grupos de riesgo	Los pacientes de raza no caucásica tratados con acetato de abiraterona podrían constituir grupo potencial de riesgo.
Mecanismos posibles	No se conocen.
Posibilidad de ser evitado	No debe utilizarse este medicamento en pacientes con insuficiencia renal severa. No se ha establecido la seguridad en esta población
Fuente de la evidencia	Información de seguridad clínica que consta en el prospecto y la información de referencia del producto.

considera información importante faltante.

-Pacientes con enfermedades severas distintas a las estudiadas en los ensayos clínicos:

No se ha establecido la seguridad y eficacia del uso de acetato de abiraterona en pacientes con enfermedades severas diferentes a las estudiadas en los EC.

-Poblaciones que presenten polimorfismos genéticos relevantes:

No se dispone de datos que relacionen poblaciones con determinados polimorfismos genéticos. A partir de estudios in vitro, el metabolismo del acetato de abiraterona estaría mediado por sulfatación, hidroxilación y oxidación principalmente en el hígado. Según los datos obtenidos in vitro, acetato de abiraterona es un inhibidor de la enzima metabolizadora hepática CYP2C8.

-Pacientes con diferentes orígenes raciales o étnicos:

La mayoría de los pacientes con CPRCm que fueron estudiados en los EC pivotaes eran de raza caucásica. No existe información sobre la exposición a acetato de abiraterona en otras razas.

PGR- ABIRATERONA VI.0 VARIFARMA	Fecha de creación: 20/Nov/2013	de	Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja N°: 34 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
------------------------------------	-----------------------------------	----	----------------------------------	----------------------	--------------	----------------	----------------



1.2.3 REACCIONES ADVERSAS

En la siguiente tabla se describen los riesgos importantes identificados y potenciales y la información de seguridad importante faltante o desconocida.

1.2.4 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS, ALIMENTOS, FITOTERÁPICOS

Desde la comercialización del producto hasta la fecha, se han realizado varios estudios *in vitro* y en seres humanos que sugieren una serie de interacciones potenciales del uso de acetato de abiraterona.

1.2.4.1 Interacciones con principios activos que son sustratos de enzimas metabolizadoras inhibidas por acetato de abiraterona (CYP 2D6 Y CYP2C8):

Acetato de abiraterona es un inhibidor de la enzima metabolizadora hepática CYP2D6. 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 (ABC) de dextrometorfano aumentó en aproximadamente 2,9 veces. El ABC-24 del dextrometorfano, el metabolito activo de dextrometorfano, aumentó aproximadamente un 33 %. Se recomienda precaución cuando se administre acetato de abiraterona conjuntamente con medicamentos activados o metabolizados por el CYP2D6, en especial medicamentos con un índice terapéutico estrecho. Se debe considerar la reducción de la dosis de medicamentos con un índice terapéutico estrecho que sean metabolizados por el CYP2D6. Algunos ejemplos de medicamentos metabolizados por el CYP2D6 son metoprolol, propranolol, desipramina, venlafaxina, haloperidol, risperidona, propafenona, flecainida, codeína, oxicodona y tramadol (estos tres últimos medicamentos requieren el CYP2D6 para formar sus metabolitos analgésicos activos).

Según los datos obtenidos *in vitro*, acetato de abiraterona es un inhibidor de la enzima metabolizadora hepática CYP2C8. Entre los ejemplos de medicamentos metabolizados por el CYP2C8 se incluyen paclitaxel y replaglinida. No hay datos clínicos sobre el uso de acetato de abiraterona con fármacos que son sustratos del CYP2C8.

PGR- ABIRATERONA V1.0 VARIFARMA	Fecha creación: 20/Nov/2013	de Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja N°: 35 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
------------------------------------	-----------------------------------	--	----------------------	--------------	----------------	----------------



Clínica Pharma

Juncal 4484 3° Piso - Buenos Aires - Argentina - C1425BAB

Tel./Fax: 4775-2640 y 4775-2869

Email: info@fpclinicalpharma.com.ar

Web site: www.fpclinicalpharma.com.ar

1.2.4.2 Interacciones con principios activos que pueden inhibir o inducir la CYP3A4:

Según datos *in vitro*, acetato de abiraterona es un sustrato de la enzima metabolizadora hepática CYP3A4. En un estudio clínico de interacción farmacocinética en sujetos sanos pre tratados 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_∞ 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. Sin embargo, la información sobre la farmacocinética de acetato de abiraterona de interacción con inhibidores de la enzima metabolizadora hepática CYP3A4 es limitada. Se recomienda evitar los inhibidores potentes del CYP3A4 (p.ej., ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, nefazodona, saquinavir, telitromicina, ritonavir, indinavir, nelfinavir, voriconazol) o inductores (ej. carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital).

1.2.5 EPIDEMIOLOGÍA DE LA(S) INDICACIÓN(ES):

1.2.5.1 Poblaciones objetivo: Incidencia, prevalencia, mortalidad y perfil demográfico:

CANCER DE PROSTATA (CP)	
Incidencia	Los datos de la incidencia del CP disponibles se basan en los reportes de del registros del "National Cancer Institute's Surveillance Epidemiology, and End Results (SEER) Program" que cubrió aproximadamente los casos diagnosticados entre 1992 y 2013 en 18 áreas geográficas de los EEUU. <u>Tasa de incidencia cruda 2013: 238590 casos cada 100000 habitantes por año para hombres</u> representando cerca del 14,4 % de todos los casos de cáncer nuevos para el año 2013 en EEUU. Otros países han reportado una incidencia similar. La Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC) ha estimado que <u>durante el año 2008 en la Argentina se produjeron 13771 casos nuevos de CP cada 100000 habitantes por año en varones</u> , ocupando el segundo lugar de incidencia luego del cáncer de mama.

PGR- ABIRATERONA V1.0 VARIFARMA	Fecha creación: 20/Nov/2013	Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja N°: 36 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
------------------------------------	--------------------------------	----------------------------------	----------------------	--------------	----------------	----------------



Clinical Pharma

Juncal 4484 3º Piso - Buenos Aires – Argentina – C1425BAB

Tel./Fax: 4775-2640 y 4775-2869

Email: info@fpclinicalpharma.com.ar

Web site: www.fpclinicalpharma.com.ar

Prevalencia	La prevalencia (número de personas viviendo con CP en cualquier momento) se ha estimado en 2617682 varones en los EEUU según el programa SEER. No se conocen datos de la real prevalencia del CP en la Argentina.
Mortalidad	Según el “National Cancer Institute’s Surveillance Epidemiology, and End Results (SEER) Program los pacientes con CP presentaron una <u>tasa de mortalidad cruda de 29720 casos por 100.000 por año para hombres. La edad promedio de muerte para CP fue de 80 años de edad. La mayoría de las muertes se producen entre los 75-84 años: 37,6%, seguido por los pacientes > 84 años con 32,5%; 65-74 años: 20%; 55-64 años: 8,3% y 45-54 años: 1,6%. El CP representa la 5ta. Causa de muerte por cáncer en los EEUU. Otros países han reportado tasas de mortalidad similares. No se dispone de datos de la real tasa de mortalidad en la Argentina.</u>
Perfil demográfico	Los grupos etarios más afectados de CP son varones adultos mayores de 60 años, con una <u>edad media de edad del diagnóstico de 66 años</u> Según el “National Cancer Institute’s Surveillance Epidemiology, and End Results (SEER) Program (2006-2010) <u>La mayoría de los casos nuevos se diagnostican entre los 65 -74 años: 35,8%, seguido por los pacientes de 55-64 años: 32,3%; 75-84 años: 17,7%; 45-54 años: 9,6% y mayores de 84 años 4,0% y 35-44 años:0,6%. El CP es más frecuente (aproximadamente un 70%) en varones afroamericanos que en varones blancos americanos.</u> Los hombres de ascendencia asiática o los habitantes de las islas del Pacífico tienen las tasas más bajas de incidencia y mortalidad. se estima que un 10% de los casos de cáncer de próstata pueden presentar un componente hereditario
Fuente	National Cancer Institute’s Surveillance Epidemiology, and End results (SEER) Program - SEER Stat Fact Sheets: Chronic Myeloid Leukemia. 2013.

1.2.6 EFECTOS FARMACOLÓGICOS DE LA CLASE:

-Clase de agentes farmacológicos y códigos ATC: Grupo farmacoterapéutico: Tratamiento endocrino, antagonistas de hormonas y agentes relacionados, código ATC: código ATC: L02BX03.

-Efectos adversos comunes a la clase farmacológica (*): Efectos farmacodinámicos resultantes del incremento de los mineralocorticoides por la inhibición de la CYP17: retención de líquidos, incluyendo edema periférico, hipertensión arterial, hipopotasemia; efectos farmacodinámicos resultantes de la reducción del nivel de andrógenos: reducción de la densidad ósea, osteoporosis, fracturas; toxicidad de la reproducción y de la fertilidad.

(*) *Martindale, the Complete Drug Reference*. Editorial: Pharmaceutical Press. Edición N° 39, 2013.

PGR- ABIRATERONA V1.0 VARIFARMA	Fecha de creación: 20/Nov/2013	de Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja N°: 37 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
------------------------------------	-----------------------------------	-------------------------------------	----------------------	--------------	----------------	----------------

1.2.7 OTROS REQUERIMIENTOS

1.2.7.1 Sobredosis potencial

La experiencia de sobredosis con acetato de abiraterona en humanos es limitada. No se han notificados casos de sobredosis de acetato de abiraterona durante los ensayos clínicos pivotaes. 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.

1.2.7.2 Potencial de transmisión de agentes infecciosos

No se han reportado casos de transmisión potencial de agentes infecciosos durante los EC ni en la etapa de comercialización del producto. Por el momento no se lo considera un riesgo significativo.

1.2.7.3 Potencial de uso ilegal

No se han reportado casos de uso ilegal durante los EC ni en la etapa de comercialización del producto. Por el momento no se lo considera un riesgo significativo.

1.2.7.4 Potencial de uso fuera de prospecto

Hasta la fecha, acetato de abiraterona se encuentra aprobada en el mundo en adultos para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRCm) 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 aun clínicamente indicada y para el tratamiento del CPRCm en hombres adultos cuya enfermedad ha progresado durante o tras un régimen de quimioterapia basado en docetaxel. Se debe administrar en forma concomitante con prednisona o prednisolona. Durante la etapa de comercialización del producto no se han comunicado usos fuera de las indicaciones aprobadas para diferentes malignidades hematológicas y no hematológicas. Actualmente, se están realizando estudios clínicos en poblaciones pediátricas y de interacciones medicamentosas, pero los resultados de estos estudios no se encuentran disponibles a la fecha.

1.2.7.5 Potencial de uso fuera de prospecto en poblaciones pediátricas

PGR- ABIRATERONA V1.0 VARIFARMA	Fecha de creación: 20/Nov/2013	Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja N°: 38 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
------------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------	----------------------	--------------	----------------	----------------

Hasta la fecha, no se han reportado usos fuera de prospecto en los pacientes menores de 18 años, estos se consideran como potenciales usos fuera de prospecto. Acetato de abiraterona no está indicado en menores de 18 años. Por el momento no se lo considera un riesgo significativo.

1.3 RESUMEN DE LA ESPECIFICACIÓN DE SEGURIDAD:

Riesgos importantes identificados	<ul style="list-style-type: none"> → Hipertensión → Hipopotasemia → Retención de líquidos/ edema → Hepatotoxicidad → Desordenes cardíacos → Osteoporosis incluyendo fracturas asociadas a osteoporosis
Riesgos importantes potenciales	<ul style="list-style-type: none"> → Anemia → Disfunción sexual, disminución de la libido e impotencia → Cataratas → Interacciones medicamentosas (CYP2D6) → Incremento de la exposición con comidas
Información importante faltante	<ul style="list-style-type: none"> → Uso en pacientes con hepatitis viral activa o sintomática → Uso en pacientes con insuficiencia hepática moderada/ severa y enfermedad hepática crónica → Uso en pacientes con insuficiencia renal severa → Uso en pacientes con enfermedad cardíaca evidenciada por infarto de miocardio o eventos arteriales trombóticos en los últimos 6 meses, angina grave o inestable, o insuficiencia cardíaca de Clase III o IV de la NYHA o fracción de eyección cardíaca < 50 %. → Interacciones medicamentosas (CYP2C8) → Uso en pacientes de raza no blanca

2 PLAN DE FARMACOVIGILANCIA

El Laboratorio Varifarma S.A se compromete a realizar un plan de farmacovigilancia (FVG) para el acetato de abiraterona (AA). Desde su aprobación a punto de partida de su comercialización en la Argentina. El objetivo es monitorear el uso seguro, minimizar el riesgo y reportar en forma oportuna a la autoridad regulatoria nacional los eventos adversos que sean recibidos por la compañía farmacéutica mediante los diferentes agentes notificadores.

El plan consta de actividades de FVG de rutina y actividades adicionales de FVG estimulada y pro-activa.

2.1 FARMACOVIGILANCIA DE RUTINA:

PCR- ABIRATERONA VI.0 VARIFARMA	Fecha de creación: 20/Nov/2013	de Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja N°: 39 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
------------------------------------	-----------------------------------	-------------------------------------	----------------------	--------------	----------------	----------------



Clínica Pharma

Juncal 4484 3° Piso - Buenos Aires - Argentina - C1425BAB

Tel./Fax: 4775-2640 y 4775-2869

Email: info@foclinicalpharma.com.ar

Web site: www.foclinicalpharma.com.ar

En el siguiente listado se describen las actividades de FVG de rutina que se desarrollarán de acuerdo a procedimientos operativos estandarizados (POEs) sobre la base de un sistema de reporte voluntario de los eventos adversos relacionados al dasatinib dentro del marco regulatorio nacional vigente y según las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia (BPFVG):

- 1) Recolección de las notificaciones: Proceso estandarizado escrito para la recolección de las notificaciones de las sospechas de reacciones adversas así como cualquier otra notificación de reclamo de la especialidad medicinal que sean reportadas desde las diferentes fuentes posibles (profesionales de la salud, consumidores, etc.). Comprende las actividades de recepción, documentación, validación y obtención de la información complementaria o adicional de las notificaciones durante su seguimiento, mediante un "Formulario de Recolección de las Notificaciones Espontáneas" en formato papel y/o electrónico y un instructivo para su llenado que le será enviado al profesional que notifique (Anexo 1).
- 2) Registro y codificación de las notificaciones: Proceso estandarizado escrito para el correcto registro y codificación de las notificaciones de las sospechas de reacciones adversas así como cualquier otra notificación de reclamo de la especialidad medicinal que han sido recolectadas por la compañía farmacéutica. Comprende las actividades de registro de la información en una base de datos en formato electrónico y la codificación de la información en conformidad con la terminología internacionalmente aceptada.
- 3) Evaluación e interpretación de las notificaciones: Proceso estandarizado escrito para la correcta evaluación e interpretación de las notificaciones de las sospechas de reacciones adversas así como cualquier otra notificación de reclamo de la especialidad medicinal que han sido recolectadas y registradas por la compañía farmacéutica. Comprende las actividades de determinación de: plausibilidad, mecanismo posible, severidad, imputabilidad y seriedad del evento adverso de acuerdo a la normativa internacionalmente aceptada, así como la evaluación oportuna de posibles señales de seguridad nuevas.
- 4) Control de la calidad de las notificaciones: Proceso estandarizado escrito para el correcto control de la calidad de las notificaciones de las sospechas de reacciones adversas así como cualquier otra notificación de reclamo de la especialidad medicinal que han sido recolectadas y registradas por la compañía farmacéutica. Comprende las actividades de: verificación de la integridad y exactitud de la información, consistencia, similitud, confidencialidad, trazabilidad y seguridad de la información

PGR- ABIRATERONA V1.0 VARIFARMA	Fecha de creación: 20/Nov/2013	de	Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja Nº: 40 de 87	Autor: GY.	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
------------------------------------	-----------------------------------	----	----------------------------------	----------------------	---------------	----------------	----------------

registrada en la base de datos, elaboración de un informe de calidad de la notificación, implementación de acciones correctivas y preventivas ante la detección de situaciones de no conformidad, errores sistemáticos, etc.

- 5) Reporte de las notificaciones a la autoridad regulatoria: Proceso estandarizado escrito para el correcto reporte a la autoridad regulatoria nacional de las notificaciones de las sospechas de reacciones adversas así como cualquier otra notificación de reclamo de la especialidad medicinal que han sido registradas, controladas y evaluadas. Comprende el reporte expeditivo de las reacciones adversas serias y/o inesperadas respetando los plazos regulatorios nacionales vigentes, reporte de reacciones adversas no serias, alertas internacionales y respuesta a cualquier otro reclamo de la autoridad regulatoria.
- 6) Elaboración de Informes Periódicos de Actualización de Seguridad (I.P.A.S): Proceso estandarizado escrito para la correcta elaboración y reporte de los I.P.A.S. de la especialidad medicinal. Comprende la elaboración del informe completo y resumen del mismo con el análisis de la relación riesgo/beneficio del período que cubre el informe y el reporte expeditivo a la autoridad regulatoria dentro de los plazos regulatorios vigentes.
- 7) Vigilancia Periódica de la Literatura Científica: Proceso estandarizado escrito para la correcta vigilancia periódica de la literatura científica nacional e internacional relacionada con el perfil de seguridad de la especialidad medicinal. Comprende la realización de búsquedas bibliográficas en forma periódica en sitios referenciados de seguridad de medicamentos para la detección de reacciones adversas serias e inesperadas o no serias y no referenciadas de la especialidad medicinal especialmente que hayan ocurrido a nivel nacional.
- 8) Manejo de señales de seguridad: Proceso estandarizado escrito para el manejo correcto de posibles señales de seguridad o de alerta de la especialidad medicinal. Comprende la re-evaluación y caracterización de las reacciones adversas que fueran evaluadas como posibles señales de seguridad nuevas, incluyendo la revisión de los casos individuales y análisis de datos completos, comunicación oportuna a la autoridad regulatoria nacional, realización de actividades adicionales en conjunto con las autoridades regulatorias como la revisión del prospecto del producto con la adición de nueva información de seguridad, elaboración de cartas informativas a los profesionales de la salud, etc.

PGR- ABIRATERONA V1.0 VARIFARMA	Fecha de creación: 20/Nov/2013	de	Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja N°: 41 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
------------------------------------	-----------------------------------	----	----------------------------------	----------------------	--------------	----------------	----------------



Clinical Pharma

Juncal 4484 3º Piso - Buenos Aires - Argentina - C1425BAB

Tel./Fax: 4775-2640 y 4775-2869

Email: info@fpclinicalpharma.com.ar

Web site: www.fpclinicalpharma.com.ar

2.2 RESÚMEN DE LOS PROBLEMAS DE SEGURIDAD Y DE LAS ACCIONES DE FARMACOVIGILANCIA (RUTINA Y ADICIONALES):

Tipo de Riesgo	Especificación de seguridad	Actividades de farmacovigilancia
Riesgos importantes identificados	Hipertensión, Hipopotasemia y Retención de líquidos	-Actividades de farmacovigilancia de rutina. Análisis detallado en el IPAS. -Farmacovigilancia adicional pro-activa (Registro de seguridad de pacientes expuestos a AA con EA importantes y Seguimiento dirigido para los reportes individuales de EA serios de hipertensión, hipopotasemia y retención de líquidos para recolectar información clínica y de diagnóstico adicional y proveer una evaluación exhaustiva de los datos y su reporte en el IPAS). - Farmacovigilancia adicional estimulada (Guía para Médicos Prescriptores: Información importante de seguridad y consejos para el paciente y Guía Informativa para el Paciente). -Reporte periódico según Plan de Comunicaciones.
	Hepatotoxicidad	-Actividades de farmacovigilancia de rutina. Análisis detallado en el IPAS. -Farmacovigilancia adicional pro-activa (Registro de seguridad de pacientes expuestos a AA con EA importantes y Seguimiento dirigido para los reportes individuales de casos de hepatotoxicidad severa para recolectar información clínica y de diagnóstico adicional y proveer una evaluación exhaustiva de los datos y su reporte en el IPAS). - Farmacovigilancia adicional estimulada (Guía para Médicos Prescriptores: Información importante de seguridad y consejos para el paciente y Guía Informativa para el Paciente). -Reporte periódico según Plan de Comunicaciones.
	Desórdenes cardíacos	-Actividades de farmacovigilancia de rutina. Análisis detallado en el IPAS. -Farmacovigilancia adicional pro-activa (Registro de seguridad de pacientes expuestos a AA con EA importantes y Seguimiento dirigido

PGR: ABIRATERONA V1.0 VARIFARMA	Fecha de creación: 20/Nov/2013	Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja N°: 42 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
------------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------	----------------------	--------------	----------------	----------------



Clinical Pharma

Juncal 4484 3º Piso - Buenos Aires - Argentina - C1425BAB

Tel./Fax: 4775-2640 y 4775-2869

Email: info@fpclinicalpharma.com.ar

Web site: www.fpclinicalpharma.com.ar

Riesgos importantes identificados		<p>para los reportes individuales de casos EA serios de desórdenes cardiacos incluyendo ICC y arritmias para recolectar información clínica y de diagnóstico adicional y proveer una evaluación exhaustiva de los datos y su reporte en el IPAS).</p> <p>-Farmacovigilancia adicional estimulada (Guía para Médicos Prescriptores: Información importante de seguridad y consejos para el paciente y Guía Informativa para el Paciente).</p> <p>-Reporte periódico según Plan de Comunicaciones.</p>
	Osteoporosis incluyendo fracturas asociadas a osteoporosis	<p>-Actividades de farmacovigilancia de rutina. Análisis detallado en el IPAS.</p> <p>-Farmacovigilancia adicional pro-activa (Registro de seguridad de pacientes expuestos a AA con EA importantes y Seguimiento dirigido para los reportes individuales de casos de EA serios de osteoporosis o fracturas asociadas a osteoporosis para recolectar información clínica y de diagnóstico adicional y proveer una evaluación exhaustiva de los datos y su reporte en el IPAS).</p> <p>-Farmacovigilancia adicional estimulada (Guía para Médicos Prescriptores: Información importante de seguridad y consejos para el paciente y Guía Informativa para el Paciente).</p> <p>-Reporte periódico según Plan de Comunicaciones.</p>
Riesgos importantes potenciales	Anemia	<p>-Actividades de farmacovigilancia de rutina. Análisis detallado en el IPAS.</p> <p>- Farmacovigilancia adicional estimulada (Guía para Médicos Prescriptores: Información importante de seguridad y consejos para el paciente) y Guía Informativa para el Paciente).</p> <p>-Reporte periódico según Plan de Comunicaciones.</p>
	Disfunción sexual, disminución de la libido e impotencia	<p>-Actividades de farmacovigilancia de rutina. Análisis detallado en el IPAS.</p> <p>-Farmacovigilancia adicional estimulada (Guía para Médicos Prescriptores: información importante de Seguridad y Consejos para el</p>

PGR- ABIRATERONA V1.0 VARIFARMA	Fecha de creación: 20/Nov/2013	de Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja N°: 43 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
------------------------------------	-----------------------------------	-------------------------------------	----------------------	--------------	----------------	----------------



Clinical Pharma

Juncal 4484 3º Piso - Buenos Aires - Argentina - C1425BAB

Tel./Fax: 4775-2640 y 4775-2869

Email: info@fpclinicalpharma.com.ar

Web site: www.fpclinicalpharma.com.ar

Riesgos importantes potenciales		Paciente) y Guía Informativa para el Paciente) -Reporte periódico según Plan de Comunicaciones.
	Cataratas	-Actividades de farmacovigilancia de rutina. Análisis detallado en el IPAS. -Farmacovigilancia adicional estimulada (Guía para Médicos Prescriptores: Información importante de seguridad y consejos para el paciente) y Guía Informativa para el Paciente). -Reporte periódico según Plan de Comunicaciones.
	Interacciones medicamentosas (CYP2D6)	-Actividades de farmacovigilancia de rutina. Análisis detallado en el IPAS. - Farmacovigilancia adicional estimulada (Guía para Médicos Prescriptores: Información importante de seguridad y consejos para el paciente) y Guía Informativa para el Paciente). -Reporte periódico según Plan de Comunicaciones.
	Incremento de la exposición con comidas	-Actividades de farmacovigilancia de rutina. Análisis detallado en el IPAS. -Farmacovigilancia adicional estimulada (Guía para Médicos Prescriptores: Información importante de seguridad y consejos para el paciente) y Guía Informativa para el Paciente). -Reporte periódico según Plan de Comunicaciones.
Información importante faltante	Uso en pacientes con hepatitis viral activa o sintomática	-Actividades de farmacovigilancia de rutina. Análisis detallado en el IPAS. -Farmacovigilancia adicional estimulada (Guía para Médicos Prescriptores: Información importante de seguridad y consejos para el paciente) y Guía Informativa para el Paciente). -Reporte periódico según Plan de Comunicaciones.
	Uso en pacientes con insuficiencia hepática moderada/ severa y en enfermedad hepática crónica	-Actividades de farmacovigilancia de rutina. Análisis detallado en el IPAS. -Farmacovigilancia adicional pro-activa (Registro de seguridad de pacientes expuestos a AA con antecedente de insuficiencia hepática

PGR: ABIRATERONA V1.0 VARIFARMA	Fecha de creación: 20/Nov/2013	de	Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja N°: 44 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
------------------------------------	-----------------------------------	----	----------------------------------	----------------------	--------------	----------------	----------------



Clinical Pharma

Juncal 4484 3º Piso - Buenos Aires - Argentina - C1425BAB

Tel./Fax: 4775-2640 y 4775-2869

Email: info@fpclinicalpharma.com.ar

Web site: www.fpclinicalpharma.com.ar

Información importante faltante		<p>moderada /severa o hepatopatías crónicas y Seguimiento dirigido para los reportes individuales de casos de EA serios en dicha población para recolectar información relevante para la seguridad médica y evaluaciones de causalidad y proveer una evaluación exhaustiva de los datos y su reporte en el IPAS).</p> <p>-Farmacovigilancia adicional estimulada (Guía para Médicos Prescriptores: Información importante de seguridad y consejos para el paciente y Guía Informativa para el Paciente).</p> <p>-Reporte periódico según Plan de Comunicaciones.</p>
	Uso en pacientes con insuficiencia renal severa	<p>-Actividades de farmacovigilancia de rutina. Análisis detallado en el IPAS.</p> <p>-Farmacovigilancia adicional estimulada (Guía para Médicos Prescriptores: Información importante de seguridad y consejos para el paciente y Guía Informativa para el Paciente).</p> <p>-Reporte periódico según Plan de Comunicaciones.</p>
	Uso en pacientes con enfermedad cardíaca evidenciada por infarto de miocardio o eventos arteriales trombóticos en los últimos 6 meses, angina grave o inestable, o insuficiencia cardíaca de Clase III o IV de la NYHA o fracción de eyección cardíaca < 50 %.	<p>-Actividades de farmacovigilancia de rutina. Análisis detallado en el IPAS.</p> <p>-Farmacovigilancia adicional pro-activa (Registro de seguridad de pacientes expuestos a AA con antecedente de enfermedad cardíaca evidenciada por infarto de miocardio o eventos arteriales trombóticos en los últimos 6 meses, angina grave o inestable, o insuficiencia cardíaca de Clase III o IV de la NYHA o fracción de eyección cardíaca < 50 % y Seguimiento dirigido para los reportes individuales de casos de EA serios en dicha población para recolectar información relevante para la seguridad médica y evaluaciones de causalidad y proveer una evaluación exhaustiva de los datos y su reporte en el IPAS).</p> <p>-Farmacovigilancia adicional estimulada (Guía para Médicos Prescriptores: Información importante de seguridad y consejos para el paciente y Guía Informativa para el Paciente).</p> <p>-Reporte periódico según Plan de Comunicaciones.</p>

PGR- ABIRATERONA V1.0 VARIFARMA	Fecha de creación: 20/Nov/2013	Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja N°: 45 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprabó: ECF
------------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------	----------------------	--------------	----------------	----------------

Información importante faltante	Interacciones medicamentosas (CYP2C8)	-Actividades de farmacovigilancia de rutina. Análisis detallado en el IPAS. -Farmacovigilancia adicional estimulada (Guía para Médicos Prescriptores: Información importante de seguridad y consejos para el paciente y Guía Informativa para el Paciente). -Reporte periódico según Plan de Comunicaciones.
	Uso en pacientes de raza no blanca	-Actividades de farmacovigilancia de rutina. Análisis detallado en el IPAS. -Farmacovigilancia adicional estimulada (Guía para Médicos Prescriptores: Información importante de seguridad y consejos para el paciente y Guía Informativa para el Paciente). -Reporte periódico según Plan de Comunicaciones.

2.2.1 FARMACOVIGILANCIA ADICIONAL PRO-ACTIVA:

2.2.1.1 Elaboración de un Registro de Seguridad de Pacientes Expuestos a Acetato de Abiraterona con Eventos Adversos Importantes:

El Laboratorio Varifarma S.A. promoverá la realización voluntaria de un “Registro de Seguridad de Pacientes Expuestos (RSPE) a acetato de abiraterona AA con Eventos Adversos Importantes” con la finalidad de recolectar información de seguridad de los pacientes registrados para las indicaciones aprobadas y/o fuera de prospecto que fueran detectadas. Esta información incluirá las características demográficas de los pacientes, datos de su enfermedad de base y del tratamiento, incluyendo las medicaciones que sean administradas en forma concomitante. Se recolectarán datos de cualesquier evento adverso serio (EAS) surgido durante el tratamiento y relacionado con AA, especialmente si se tratase de un evento adverso inesperado (EAI) que incluya especialmente los riesgos identificados y potenciales así como la información importante faltante descrita en el PGR. Además se realizarán esfuerzos dirigidos para el seguimiento dirigido de los EA serios que constituyen riesgos importantes e información importante faltante listados en el PGR, como EA serios de retención de líquidos, hipertensión arterial, hipopotasemia, toxicidad hepática, toxicidad

PGR- ABIRATERONA V1.0 VARIFARMA	Fecha de creación: 20/Nov/2013	de	Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja Nº: 46 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
------------------------------------	-----------------------------------	----	----------------------------------	----------------------	--------------	----------------	----------------



Clinical Pharma

Juncal 4484 3º Piso - Buenos Aires – Argentina – C1425BAB
Tel./Fax: 4775-2640 y 4775-2869
Email: info@fpclinicalpharma.com.ar
Web site: www.fpclinicalpharma.com.ar

cardíaca, osteoporosis y fracturas asociadas a osteoporosis, usos en poblaciones no estudiadas como insuficiencia hepática moderada/ severa o pacientes con enfermedad cardíaca previa. Los médicos prescriptores podrán completar de forma voluntaria el RSPE. El Laboratorio Varifarma SA. Contactará a los médicos prescriptores que hayan enviado el RSPE para recolectar la información adicional necesaria que consta en los riesgos importantes y/o información faltante, especialmente relacionados con la hepatotoxicidad o toxicidad cardíaca que pudieran requerir ajustes de dosis o interrupción del tratamiento con la finalidad de monitorear el uso seguro del medicamento.

Se recolectará la siguiente información de seguridad que se detalla a continuación:

-Cualquier EA serio constituido por a) eventos de hipertensión arterial, hipopotasemia y retención de líquidos, incluyendo edema periférico; b) eventos de hepatotoxicidad severa, incluyendo signos y síntomas indicativos de disfunción hepática y/o elevaciones de las aminotransferasas hepáticas (ALT/AST) y/o elevaciones de la bilirrubina sérica; b) eventos de toxicidad cardíaca severa: insuficiencia cardíaca (incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), disfunción ventricular izquierda y disminución de la fracción de eyección), angina de pecho, arritmias cardíacas, especialmente fibrilación auricular y taquicardias; c) eventos graves de osteoporosis y/o cualquier tipo de fracturas asociadas a osteoporosis.

-Cualquier EA serio durante el tratamiento con AA en poblaciones no estudiadas, incluyendo especialmente pacientes con insuficiencia hepática moderada/ severa, pacientes con enfermedades hepáticas crónicas y pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca evidenciada por infarto de miocardio o eventos arteriales trombóticos en los últimos 6 meses, angina grave o inestable, o con insuficiencia cardíaca de Clase III o IV de la NYHA o con una fracción de eyección cardíaca basal < 50 %.

-Cualquier caso de uso fuera de las indicaciones aprobadas.

-Cualquier caso de errores de medicación.

-Cualquier muerte posiblemente relacionada con el uso del AA.

Toda la información será recolectada mediante un “Formulario para el Registro de Seguridad de Pacientes Expuestos a Acetato de Abiraterona con Eventos Adversos Importantes y/o Usos en Poblaciones Especiales” (Anexo 2) con el Instructivo correspondiente para completar dicho formulario que será distribuido entre los médicos prescriptores por representantes del Laboratorio Varifarma S.A. Este formulario servirá para el seguimiento de los riesgos importantes y la información faltante de seguridad que pudiera registrarse.

PGR- ABIRATERONA V1.0 VARIFARMA	Fecha creación: 20/Nov/2013	Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja N°: 47 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
------------------------------------	--------------------------------	----------------------------------	----------------------	--------------	----------------	----------------

2.2.2 FARMACOVIGILANCIA ADICIONAL ESTIMULADA

2.2.2.1 Guía para Médicos Prescriptores y Guía Informativa para Pacientes

El laboratorio Varifarma S.A distribuirá entre los médicos especialistas prescriptores una Guía para Médicos Prescriptores conteniendo información importante de seguridad y consejos para el paciente (Anexo 3), y la Guía Informativa para el Paciente/Cuidador del Paciente (Anexo 4) con la finalidad de advertir a los mismos sobre el perfil de seguridad del producto tanto en la etapa de ensayos clínicos como durante la post-comercialización, educar a los profesionales en relación al uso seguro para las indicaciones de uso aprobadas y disminuir los errores de medicación potenciales, gestionar la minimización de los riesgos identificados, potenciales y la información faltante, así como estimular el reporte de los EA por parte de los médicos y los pacientes usuarios, especialmente aquellos EA serios que se listan el PGR así como aquellos EA no listados/ inesperados. Los médicos especialistas prescriptores deberán comprometerse a comunicar los riesgos importantes así como las recomendaciones de uso descriptas en el prospecto y en la información específica para cada paciente a quién le prescriba la medicación o a su cuidador, así como a comunicar en forma voluntaria los EA que surjan durante el tratamiento con AA, especialmente los EA serios en la modalidad de farmacovigilancia de rutina y/o pro-activa.

2.3 PLAN DE COMUNICACIONES A LA AUTORIDAD REGULATORIA

Los resultados del Plan de FVG propuesto serán comunicados a la autoridad regulatoria nacional a los 24 meses (1er informe) desde el momento de su implementación y luego cada 3 años. Los resultados de cada IPAS serán comunicados con una frecuencia anual.

La información constará de:

- Médicos especialistas prescriptores incluidos en forma voluntaria en el registro.
- Pacientes incluidos en el registro.
- Resumen de EA notificados durante cada período y en forma acumulada tabulados según fuente de notificación y por clasificación SOC de la OMS.

PGR- ABIRATERONA V1.0 VARIFARMA	Fecha de creación: 20/Nov/2013	Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja N°: 48 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
------------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------	----------------------	--------------	----------------	----------------



Clinical Pharma

Juncal 4484 3° Piso - Buenos Aires - Argentina - C1425BAB

Tel./Fax: 4775-2640 y 4775-2869

Email: info@fpclinicalpharma.com.ar

Web site: www.fpclinicalpharma.com.ar

-Reportes de usos en poblaciones no estudiadas: pacientes con insuficiencia hepática moderada/severa, pacientes con enfermedad hepática crónica, pacientes con antecedentes de enfermedad cardiaca evidenciada por infarto de miocardio o eventos arteriales trombóticos en los últimos 6 meses, angina grave o inestable, o con insuficiencia cardiaca de Clase III o IV de la NYHA o con una fracción de eyección cardíaca basal < 50 %.

-Reportes de usos para indicaciones no aprobadas y errores de medicación.

-Cambios introducidos en el PGR (modificaciones del PGR y/o prospecto e información adicional para médicos y usuarios).

3 EVALUACION DE LA NECESIDAD DE ACCIONES DE MINIMIZACION DE RIESGOS

3.1 MEDIDAS DE MINIMIZACIÓN DE RIESGO PARA CADA ESPECIFICACIÓN DE SEGURIDAD

Especificación de seguridad	¿Las actividades para minimizar el riesgo de rutina son suficientes?	Descripción de la actividad - Justificación
Riesgos importantes identificados		
Hipertensión, Hipopotasemia, Retención de líquidos/ edema	Si	-Información de seguridad del prospecto actualizado para minimización del riesgo en las secciones: <u>Advertencias y Precauciones</u> : Información específica del riesgo (incluyendo grupos de riesgo, reversibilidad, manejo clínico). AA 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 a dosis bajas suprime el efecto de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), reduciendo con ello la incidencia y la gravedad de estas reacciones adversas. AA se debe administrar con precaución a

PGR- ABIRATERONA V1.0 VARIFARMA	Fecha de creación: 20/Nov/2013	de	Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja N°: 49 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
------------------------------------	-----------------------------------	----	----------------------------------	----------------------	--------------	----------------	----------------



Clinical Pharma

Juncal 4484 3° Piso - Buenos Aires - Argentina - C1425BAB

Tel./Fax: 4775-2640 y 4775-2869

Email: info@fpclinicalpharma.com.ar

Web site: www.fpclinicalpharma.com.ar

		<p>pacientes con enfermedades subyacentes que puedan verse agravadas por elevaciones de la presión arterial, hipopotasemia (p. ej., pacientes tratados con glucósidos cardiacos) 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.</p> <p><u>Posología y forma de administración:</u> La dosis recomendada es de 1.000 mg (cuatro comprimidos de 250 mg) en una sola dosis diaria y se debe tomar en combinación con prednisona o prednisolona a la dosis de 10 mg al día. Se brinda recomendaciones para monitorizar la presión arterial, el potasio sérico y la retención de líquidos basal y durante el tratamiento (una vez al mes) y manejo de las toxicidades de Grado ≥ 3 en dicha sección. <u>Reacciones adversas:</u> Se listan frecuencias de EA de hipertensión, hipopotasemia y de retención de líquidos incluyendo edema periférico de los EC. Se brinda información adicional para manejo de la toxicidad. <u>Advertencia en prospecto que la droga se encuentra en PGR.</u></p> <p>-Actividades de farmacovigilancia de rutina y estimulada para detección de señales de seguridad.</p> <p>Justificación: Las actividades de rutina para el manejo de riesgos son suficientes porque los <u>exámenes para control de la presión arterial, el potasio sérico y la retención de líquidos antes del tratamiento y una vez al mes durante el tratamiento o cada 2 semanas durante los primeros tres meses de tratamiento y posteriormente una vez al mes en los pacientes con un riesgo significativo de insuficiencia cardíaca congestiva</u> siguiendo la periodicidad recomendada en prospecto y guía del médico permiten identificar las anormalidades y el tratamiento puede interrumpirse en forma rápida o puede ajustarse la dosis. La precaución del uso de AA en pacientes con enfermedades subyacentes que puedan verse agravadas por elevaciones de la presión arterial, hipopotasemia también contribuye a minimizar este riesgo.</p>
Hepatotoxicidad	Si	<p>-Información de seguridad del prospecto actualizado para minimización del riesgo en las secciones: <u>Advertencias y Precauciones:</u> Información específica del para el riesgo, especialmente para casos de aumento de las transaminasas hepáticas (ALT/AST) y de la bilirrubina/ síntomas y signos de disfunción hêpática (incluyendo reversibilidad y manejo clínico y monitoreo de transaminasas). <u>Posología y formas de administración:</u> Se brinda información para los ajustes de dosis, re-tratamiento y monitoreo adecuado de las transaminasas antes</p>

PGR- ABIRATERONA V1.0 VARIFARMA	Fecha de creación: 20/Nov/2013	de Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja N°: 50 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
------------------------------------	-----------------------------------	-------------------------------------	----------------------	--------------	----------------	----------------



Clinical Pharma

Juncal 4484 3° Piso - Buenos Aires - Argentina - C1425BAB

Tel./Fax: 4775-2640 y 4775-2869

Email: info@fpclinicalpharma.com.ar

Web site: www.fpclinicalpharma.com.ar

		<p>y durante el tratamiento. Adicionalmente, los pacientes que desarrollen hepatotoxicidad severa (ALT/AST > 20 veces VN) en cualquier momento del tratamiento con AA deben discontinuar el tratamiento y no deben ser re-tratados.</p> <p><u>Reacciones adversas:</u> Se listan frecuencias de EA de aumento de las transaminasa hepáticas y de la bilirrubina. Se brinda información adicional sobre la hepatotoxicidad.</p> <p><u>Contraindicaciones:</u> No debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh clase C). <u>Advertencia en prospecto que la droga se encuentra en PGR.</u></p> <p>-Actividades de farmacovigilancia de rutina y estimulada para detección de señales de seguridad.</p> <p>Justificación: Las actividades de rutina para el manejo de riesgos son suficientes porque los exámenes clínicos de rutina y los <u>exámenes complementarios mediante la medición de las concentraciones séricas de transaminasas (ALT/AST) antes de iniciar el tratamiento, cada dos semanas durante los tres primeros meses de tratamiento y posteriormente una vez al mes</u> permiten identificar las anormalidades y el tratamiento puede interrumpirse en forma rápida cuando las transaminasas son > 5 veces el VN siguiendo las recomendaciones del prospecto y guía del médico. Puede retratarse al paciente cuando las transaminasas vuelven a la normalidad con reducción de la dosis al 500 mg/día y monitoreo cada 2 semanas de las transaminasas por otros 3 meses y luego una vez al mes. El manejo adecuado de los eventos de hepatotoxicidad es una medida que contribuye a minimizar el riesgo.</p>
Desordenes cardíacos	Si	<p>-Información de seguridad del prospecto actualizado para minimización del riesgo en las secciones: <u>Advertencias y Precauciones:</u> Información específica del riesgo (incluyendo grupos de riesgo, reversibilidad, manejo clínico y monitoreo de la función cardíaca (por ej. ECG) antes del inicio del tratamiento y durante el tratamiento de los pacientes con riesgo significativo de insuficiencia cardíaca). <u>Posología y formas de administración:</u> Se brinda información sobre el monitoreo más frecuente de la presión arterial, potasio sérico y retención de líquidos a los pacientes con un riesgo significativo de insuficiencia cardíaca congestiva antes del tratamiento y cada 2 semanas durante los primeros tres meses de tratamiento y posteriormente una vez al mes. <u>Reacciones adversas:</u> Se listan frecuencias de EA cardíacos categorizados como insuficiencia cardíaca, (incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva (ICC),</p>

PGR- ABIRATERONA V1.0 VARIFARMA	Fecha de creación: 20/Nov/2013	Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja N°: 51 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
------------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------	----------------------	--------------	----------------	----------------



Clinical Pharma

Juncal 4484 3º Piso - Buenos Aires - Argentina - C1425BAB

Tel./Fax: 4775-2640 y 4775-2869

Email: info@fpclinicalpharma.com.ar

Web site: www.fpclinicalpharma.com.ar

		<p>disfunción ventricular izquierda y disminución de la fracción de eyección), angina de pecho, arritmia, fibrilación auricular y taquicardia. <u>Advertencia en prospecto que la droga se encuentra en PGR.</u></p> <p>-Actividades de farmacovigilancia de rutina y estimulada para detección de señales de seguridad.</p> <p>Justificación: Las actividades de rutina para el manejo de riesgos son suficientes porque en los pacientes con un riesgo significativo de insuficiencia cardíaca congestiva <u>antes de iniciar el tratamiento los exámenes clínicos y los exámenes complementarios de rutina, especialmente, el control de la hipertensión, la hipopotasemia y la retención de líquidos así como una evaluación de la función cardíaca (p.ej. electrocardiograma) permiten identificar y tratar la insuficiencia cardíaca para optimizar la función cardíaca antes del tratamiento. Además, durante el tratamiento, el monitoreo de la presión arterial, el potasio sérico y 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</u> permite identificar y corregir las anomalías, así como considerar suspender el tratamiento con AA en forma rápida si hay un descenso clínicamente significativo en la función cardíaca.</p>
<p>Osteoporosis incluyendo fracturas asociadas a osteoporosis</p>	<p>Si</p>	<p>-Información de seguridad del prospecto actualizado para minimización del riesgo en las secciones: <u>Advertencias y Precauciones:</u> Información específica del riesgo. Se brinda información sobre la reducción de la densidad ósea en los hombres con cáncer de próstata metastásico avanzado resistente a castración y que el uso de AA en combinación con un glucocorticoide puede aumentar este efecto. Si este EA es de Grado ≥ 3 del CTC debe considerarse suspender el tratamiento y establecer un control médico apropiado. <u>Reacciones adversas:</u> Se lista frecuencia de EA de osteoporosis y de fracturas asociadas a osteoporosis, excepto la fractura patológica. <u>Advertencia en prospecto que la droga se encuentra en PGR.</u></p> <p>-Actividades de farmacovigilancia de rutina y estimulada para detección de señales de seguridad.</p> <p>Justificación: Las actividades de rutina para el manejo de riesgos son suficientes porque <u>los exámenes de complementarios de rutina, la medición de la densidad ósea en forma periódica así</u></p>

<p>PGR- ABIRATERONA V1.0 VARIFARMA</p>	<p>Fecha de creación: 20/Nov/2013</p>	<p>de Fecha de emisión: 12/Dic/2013</p>	<p>Hoja Nº: ; 52 de 87.</p>	<p>Autor: GY</p>	<p>Revisó: ECF</p>	<p>Aprobó: ECF</p>
--	---	---	---------------------------------	----------------------	------------------------	------------------------



Clinical Pharma

Juncal 4484 3° Piso - Buenos Aires - Argentina - C1425BAB

Tel./Fax: 4775-2640 y 4775-2869

Email: info@foclinicalpharma.com.ar

Web site: www.foclinicalpharma.com.ar

		como la <u>detección precoz de síntomas o signos de fracturas</u> durante el tratamiento con AA permiten identificar las anomalías y el tratamiento puede interrumpirse en forma rápida con el ajuste de la dosis cuando corresponda clínicamente.
Riesgos importantes potenciales		
Anemia	Si	<p>-Información de seguridad del prospecto actualizado para minimización del riesgo en las secciones: <u>Advertencias y Precauciones</u>: Información específica del posible riesgo. Se brinda información sobre la ocurrencia de anemia en los hombres con cáncer de próstata metastásico avanzado resistente a castración y que este EA incluye a los pacientes tratados con AA. <u>Advertencia en prospecto que la droga se encuentra en PGR.</u></p> <p>-Actividades de farmacovigilancia de rutina y estimulada para mayor caracterización de este riesgo.</p> <p>Justificación: Las actividades de rutina para el manejo del riesgo son <u>suficientes porque el examen clínico mediante la detección de síntomas y signos de anemia así como la realización de un control hematológico en forma periódica cuando el medico lo considere necesario durante el tratamiento con AA</u> permiten identificar y corregir la anomalía hematológica.</p>
Disfunción sexual, disminución de la libido e impotencia	Si	<p>-Información de seguridad del prospecto actualizado para minimización del riesgo en las secciones: <u>Advertencias y Precauciones</u>: Información específica del posible riesgo. Se brinda información sobre la ocurrencia de disfunción sexual, disminución de la libido e impotencia en los hombres con cáncer de próstata metastásico avanzado resistente a castración y que este EA incluye a los pacientes tratados con AA. <u>Datos pre-clínicos de Seguridad</u>: Evidencia en animales tratados con AA de aspermia/ hipospermia. <u>Advertencia en prospecto que la droga se encuentra en PGR.</u></p> <p>-Actividades de farmacovigilancia de rutina y estimulada para mayor caracterización de este riesgo.</p> <p>Justificación: Las actividades de rutina para el manejo del riesgo son <u>suficientes porque el examen clínico mediante la detección de síntomas y signos de disfunción sexual,</u></p>

PGR- ABIRATERONA VIO VARIFARMA	Fecha de creación: 20/Nov/2013	de	Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja N°: 53 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
-----------------------------------	-----------------------------------	----	----------------------------------	----------------------	--------------	----------------	----------------



Clinical Pharma

Juncal 4484 3º Piso - Buenos Aires - Argentina - C1425BAB

Tel./Fax: 4775-2640 y 4775-2869

Email: info@fpclinicalpharma.com.ar

Web site: www.fpclinicalpharma.com.ar

		<u>disminución de la libido e impotencia en forma periódica cuando el medico lo considere necesario durante el tratamiento con AA permiten identificar las anomalías.</u>
Cataratas	Si	<p>-Información de seguridad del prospecto actualizado para minimización del riesgo en las secciones: <u>Datos pre-clínicos de Seguridad</u>: Evidencia de formación de cataratas en forma irreversible en ratas tratadas con AA, reversibilidad demostrada en monos al suspender el tratamiento. <u>Advertencia en prospecto que la droga se encuentra en PGR.</u></p> <p>-Actividades de farmacovigilancia de rutina y estimulada para mayor caracterización de este riesgo.</p> <p>Justificación: Las actividades de rutina para el manejo de riesgos son suficientes porque el control oftalmológico cuando el médico lo considere necesario ante la aparición de síntomas o signos sugestivos permite identificar las anomalías.</p>
Interacciones medicamentosas (CYP2D6)	Si	<p>-Información del prospecto actualizado para minimización del riesgo en las secciones: <u>Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción</u>: Información sobre AA como inhibidor de la CYP2D6 y sobre el aumento de la exposición sistémica de medicamentos que son sustratos o son metabolizados por la CYP2D6 en especial medicamentos con un índice terapéutico estrecho que son administrados en forma conjunta. Recomendación de considerar la reducción de la dosis de medicamentos con un índice terapéutico estrecho que sean metabolizados por el CYP2D6 (ej.: metoprolol, propranolol, desipramina, venlafaxina, haloperidol, risperidona, propafenona, flecainida, codeína, oxicodona y tramadol). <u>Advertencia en prospecto que la droga se encuentra en PGR.</u></p> <p>-Actividades de farmacovigilancia de rutina y estimulada para mayor caracterización de este riesgo.</p> <p>Justificación: Las actividades de rutina para el manejo de riesgos son suficientes porque la pauta de evitar el uso o de reducir la dosis de medicamentos con un índice terapéutico estrecho que sean metabolizados por el CYP2D6 en forma conjunta con AA minimiza este riesgo.</p>

PGR- ASIRATERONA V1.0 VARIFARMA	Fecha de creación: 20/Nov/2013	de	Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja Nº: 54 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
------------------------------------	-----------------------------------	----	----------------------------------	----------------------	--------------	----------------	----------------



Clinical Pharma

Juncal 4484 3º Piso - Buenos Aires - Argentina - C142SBAB

Tel./Fax: 4775-2640 y 4775-2869

Email: info@fpclinicalpharma.com.ar

Web site: www.fpclinicalpharma.com.ar

<p>Incremento de la exposición con las comidas</p>	<p>Si</p>	<p>-Información del prospecto actualizado para minimización del riesgo en las secciones: <u>Posología y forma de administración</u>: AA no debe administrarse con alimentos debido a que puede aumentar la exposición sistémica. <u>Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción</u>: No se ha establecido la eficacia y la seguridad de AA cuando se administra con alimentos. <u>Propiedades Farmacocinéticas</u>: Información sobre la administración de acetato de abiraterona con alimentos, en comparación con la administración en ayunas, aumenta hasta en 10 veces (ABC) la exposición sistémica media de abiraterona, dependiendo del contenido graso de la comida. Recomendación de la toma de AA al menos dos horas después de las comidas y no se debe ingerir ningún alimento por lo menos hasta una hora después de su administración. <u>Advertencia en prospecto que la droga se encuentra en PGR.</u></p> <p>-Actividades de farmacovigilancia de rutina y estimulada para mayor caracterización de este riesgo.</p> <p>Justificación: Las actividades de rutina para el manejo de riesgos son suficientes porque la pauta de evitar la administración de AA en forma conjunta con los alimentos minimiza el riesgo de una mayor exposición sistémica al medicamento.</p>
---	-----------	--

Información importante faltante

<p>Uso en pacientes con hepatitis viral activa o sintomática</p>	<p>Si</p>	<p>Información del prospecto actualizado para minimización del riesgo en secciones: <u>Advertencias y Precauciones</u>: Información sobre los pacientes con hepatitis vírica activa o sintomática que fueron excluidos de los ensayos clínicos pivotaes; en consecuencia, se advierte que no existen datos que respalden el uso de AA en esta población. <u>Advertencia en prospecto que la droga se encuentra en PGR.</u></p> <p>-Actividades de farmacovigilancia de rutina y estimulada para mayor caracterización de la información faltante.</p>
---	-----------	---

<p>Uso en pacientes con insuficiencia hepática moderada/ severa y con enfermedad hepática crónica</p>	<p>Si</p>	<p>-Información del prospecto actualizado para minimización del riesgo en las secciones: <u>Posología y Forma de administración</u>: Uso en insuficiencia hepática. <u>Advertencias y Precauciones</u>: Advertencia que no hay datos clínicos de seguridad ni eficacia de dosis múltiples de AA administrados a pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh Clase B o</p>
--	-----------	---

<p>PGR- ABIRATERONA V1.0 VARIFARMA</p>	<p>Fecha de creación: 20/Nov/2013</p>	<p>Fecha de emisión: 12/Dic/2013</p>	<p>Hoja Nº: 55 de 87</p>	<p>Autor: GY</p>	<p>Revisó: ECF</p>	<p>Aprobó: ECF</p>
--	---	--	------------------------------	----------------------	------------------------	------------------------



Clinical Pharma

Juncal 4484 3º Piso - Buenos Aires - Argentina - C1425BAB

Tel./Fax: 4775-2640 y 4775-2869

Email: info@fpclinicalpharma.com.ar

Web site: www.fpclinicalpharma.com.ar

		<p>C). No se pueden predecir ajustes de dosis. Se debe evaluar con precaución el uso de AA en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en los cuales el beneficio debe superar claramente el posible riesgo. <u>Contraindicaciones:</u> AA no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave. <u>Propiedades Farmacocinéticas:</u> Se brinda información adicional sobre la farmacocinética de la AA en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada. <u>Advertencia en prospecto que la droga se encuentra en PGR.</u></p> <p>-Actividades de farmacovigilancia de rutina y estimulada para mayor caracterización de la información faltante.</p>
Uso en pacientes con insuficiencia renal severa	Si	<p>-Información del prospecto actualizado para minimización del riesgo en las secciones: <u>Posología y Forma de administración:</u> No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal tratados con AA. Se advierte que no existe experiencia clínica en pacientes con cáncer de próstata e insuficiencia renal grave, por lo que se recomienda precaución en estos pacientes. <u>Propiedades Farmacocinéticas:</u> Se brinda información adicional sobre la farmacocinética de la AA en pacientes con insuficiencia hepática renal. <u>Advertencia en prospecto que la droga se encuentra en PGR.</u></p> <p>-Actividades de farmacovigilancia de rutina y estimulada para mayor caracterización de la información faltante.</p>
Uso en pacientes con enfermedad cardíaca evidenciada por infarto de miocardio o eventos arteriales trombóticos en los últimos 6 meses, angina grave o inestable, o insuficiencia cardíaca de Clase III o IV de la NYHA o fracción de eyección cardíaca < 50 %.	Si	<p>-Información del prospecto actualizado para minimización del riesgo en las secciones: <u>Advertencias y Precauciones:</u> Advertencia sobre la precaución del uso de AA en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular, debido a que no se ha establecido la seguridad de AA en pacientes con 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) o fracción de eyección cardíaca < 50%. Se brinda información adicional sobre el monitoreo y manejo de estos pacientes con riesgo de eventos cardíacos antes y durante el tratamiento. <u>Reacciones adversas:</u> Información adicional sobre el este grupo de riesgo en relación a EA cardíacos.</p> <p><u>Advertencia en prospecto que la droga se encuentra en PGR.</u></p> <p>-Actividades de farmacovigilancia de rutina y estimulada para mayor caracterización de la información faltante.</p>
Interacciones	Si	-Información del prospecto actualizado para minimización del

PGR- ABIRATERONA V1.0 VARIFARMA	Fecha de creación: 20/Nov/2013	de	Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja N°: 56 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
------------------------------------	-----------------------------------	----	----------------------------------	----------------------	--------------	----------------	----------------



Clinical Pharma

Juncal 4484 3° Piso - Buenos Aires – Argentina – C1425BAB

Tel./Fax: 4775-2640 y 4775-2869

Email: info@fpclinicalpharma.com.ar

Web site: www.fpclinicalpharma.com.ar

<p>medicamentosas (CYP2C8).</p>		<p>riesgo en las secciones: <u>Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción</u>: Información sobre AA como inhibidor de la CYP2C8 y sobre el potencial aumento de la exposición sistémica de medicamentos que son sustratos o son metabolizados por la CYP2C8. Recomendación que no hay datos clínicos que sustenten el uso de AA con medicamentos que son sustratos o son metabolizados por la CYP2C8. <u>Advertencia en prospecto que la droga se encuentra en PGR.</u></p> <p>-Actividades de farmacovigilancia de rutina y estimulada para mayor caracterización de este riesgo.</p> <p>Justificación: Las actividades de rutina para el manejo de riesgos son suficientes porque la pauta de evitar el uso de medicamentos que son sustratos o son metabolizados por el CYP2D6 en forma conjunta con AA minimizaría este riesgo desconocido.</p>
<p>Uso en pacientes de raza no blanca</p>	<p>Si</p>	<p>-Información del prospecto actualizado para minimización del riesgo en las secciones: <u>Propiedades Farmacológicas</u>: Se brinda información demográfica sobre los pacientes con CPRCm estudiados en los EC pivotaes 301 y 302. Existe información limitada sobre el uso de AA en raza no blanca.</p> <p><u>Advertencia en prospecto que la droga se encuentra en PGR.</u></p> <p>-Actividades de farmacovigilancia de rutina y estimulada para mayor caracterización de la información faltante.</p>

3.2 ERRORES DE MEDICACIÓN

No se han reportado casos de errores de medicación sobre la base de la información de referencia actualizada del producto. Actividades para la minimización del riesgo: Información proporcionada en el prospecto en las secciones: Indicaciones, posología y forma de administración, sobredosificación. Información de la seguridad del uso del producto en la guía para los médicos prescriptores y en la guía para pacientes.

<p>PGR- ABIRATERONA V1.0 VARIFARMA</p>	<p>Fecha de creación: 20/Nov/2013</p>	<p>de Fecha de emisión: 12/Dic/2013</p>	<p>Hoja N°: 57 de 87</p>	<p>Autor: GY</p>	<p>Revisó: ECF</p>	<p>Aprobó: ECF</p>
--	---	---	------------------------------	----------------------	------------------------	------------------------



Clinical Pharma

Juncal 4484 3° Piso - Buenos Aires - Argentina - C1425BAB
 Tel./Fax: 4775-2640 y 4775-2869
 Email: info@foclinicalpharma.com.ar
 Web site: www.foclinicalpharma.com.ar

4 RESUMEN DE LAS ACTIVIDADES DEL PGR

En la siguiente tabla se listan en forma resumida las actividades de FVG y las actividades de minimización de riesgos propuestas para cada especificación de seguridad.

Especificación de seguridad	Actividades de farmacovigilancia	Actividades de minimización de riesgos propuestas
Riesgos Identificados		
Hipertensión, Hipopotasemia y Retención de líquidos/ edema.	<p>-Farmacovigilancia de rutina</p> <p><u>-Farmacovigilancia adicional pro-activa</u> (Registro de seguridad de pacientes expuestos a AA con EA importantes y Seguimiento dirigido para los reportes individuales de casos de EA serios de hipertensión, hipopotasemia y retención de líquidos para recolectar información clínica y de diagnóstico adicional y proveer una evaluación exhaustiva de los datos y su reporte en el IPAS).</p> <p><u>-Farmacovigilancia adicional estimulada</u> (Guía para Médicos Prescriptores: Información importante de seguridad y consejos para el paciente; Guía Informativa para el Paciente).</p>	<p>-Información del prospecto actualizado para minimización del riesgo en las secciones: Advertencias y Precauciones, Posología y formas de administración, Reacciones adversas. Advertencia en prospecto que la droga se encuentra en PGR.</p> <p><u>-Actividades de minimización de riesgo de rutina:</u> Acetato de abiraterona 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. La co-administración de dosis bajas de prednisona o prednisolona reduce la incidencia y severidad de estas reacciones adversas al suprimir el efecto de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH). Se debe monitorizar la presión arterial, el potasio sérico y la retención de líquidos (aumento de peso, edema periférico) una vez/mes. Sin embargo, se debe monitorizar a los pacientes con un riesgo significativo de insuficiencia cardiaca congestiva cada 2 semanas durante los primeros tres meses de tratamiento y posteriormente una vez al mes. En los pacientes con hipopotasemia preexistente o en aquellos que desarrollan hipopotasemia durante el tratamiento con acetato de abiraterona, se debe considerar mantener el nivel de potasio del paciente $\geq 4,0$ mM/L o ≥ 4 mEq/L. En cuanto a los pacientes que presenten toxicidades de Grado ≥ 3, incluyendo hipertensión, hipopotasemia,</p>

PGR- ABIRATERONA VI.0 VARIFARMA	Fecha de creación: 20/Nov/2013	Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja N°: 58 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
------------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------	----------------------	--------------	----------------	----------------



Clinical Pharma

Juncal 4484 3º Piso - Buenos Aires – Argentina – C1425BAB
 Tel./Fax: 4775-2640 y 4775-2869
 Email: info@fpclinicalpharma.com.ar
 Web site: www.fpclinicalpharma.com.ar

		<p>edema, 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.</p> <p>-Recomendaciones en pacientes con enfermedad cardiovascular: Acetato de abiraterona se debe administrar con precaución a pacientes con enfermedades subyacentes que puedan verse agravadas por elevaciones de la presión arterial, hipotasemia (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.</p>
<p>Hepatotoxicidad</p>	<p>-Farmacovigilancia de rutina</p> <p><u>-Farmacovigilancia adicional pro-activa</u> (Registro de seguridad de pacientes expuestos a AA con EA importantes y Seguimiento dirigido para los reportes individuales de casos de hepatotoxicidad severa para recolectar información clínica y de diagnóstico adicional y proveer una evaluación exhaustiva de los datos y su reporte en el IPAS).</p> <p><u>-Farmacovigilancia adicional estimulada</u> (Guía para Médicos Prescriptores: Información importante de seguridad y consejos para el paciente; Guía Informativa para el Paciente).</p>	<p>-Información del prospecto actualizado para minimización del riesgo en las secciones: Advertencias y Precauciones, Posología y formas de administración, Reacciones adversas. Contraindicaciones. Advertencia en prospecto que la droga se encuentra en PGR.</p> <p><u>-Actividades de minimización de riesgo de rutina:</u> 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 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</p>

<p>PGR- ABIRATERONA VI O VARIFARMA</p>	<p>Fecha de creación: 20/Nov/2013</p>	<p>de Fecha de emisión: 12/Dic/2013</p>	<p>Hoja N°: 59 de 87</p>	<p>Autor: GY</p>	<p>Revisó: ECF</p>	<p>Aprobó: ECF</p>
--	---	---	------------------------------	----------------------	------------------------	------------------------

		<p>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.</p> <p>-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.</p>
<p>Desordenes cardíacos</p>	<p>-Farmacovigilancia de rutina</p> <p>-Farmacovigilancia adicional pro-activa (Registro de seguridad de pacientes expuestos a AA con EA importantes y Seguimiento dirigido para los reportes individuales de casos de desórdenes cardíacos incluyendo ICC y arritmias para recolectar información clínica y de diagnóstico adicional y proveer una evaluación exhaustiva de los datos y su reporte en el IPAS).</p> <p><u>-Farmacovigilancia adicional estimulada</u> (Guía para Médicos Prescriptores: Información importante de seguridad y consejos para el paciente; Guía Informativa para el Paciente).</p>	<p>-Información del prospecto actualizado para minimización del riesgo en las secciones: Advertencias y Precauciones, Posología y formas de administración, Reacciones adversas. Advertencia en prospecto que la droga se encuentra en PGR.</p> <p><u>-Actividades de minimización de riesgo de rutina:</u> Antes de tratar a pacientes con un riesgo significativo de insuficiencia cardíaca congestiva (p.ej., historial de 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).</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>-Se debe evaluar la función cardíaca como está</p>

<p>PGR- ABIRATERONA V1.0 VARIFARMA</p>	<p>Fecha de creación: 20/Nov/2013</p>	<p>Fecha de emisión: 12/Dic/2013</p>	<p>Hoja Nº: 60 de 87</p>	<p>Autor: GY</p>	<p>Revisó: ECF</p>	<p>Aprobó: ECF</p>
--	---	--	------------------------------	----------------------	------------------------	------------------------



Clinical Pharma

Juncal 4484 3º Piso - Buenos Aires - Argentina - C1425BAB

Tel./Fax: 4775-2640 y 4775-2869

Email: info@fpclinicalpharma.com.ar

Web site: www.fpclinicalpharma.com.ar

		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
Osteoporosis incluyendo fracturas asociadas a osteoporosis	<p>-Farmacovigilancia de rutina</p> <p>-Farmacovigilancia adicional pro-activa (Registro de seguridad de pacientes expuestos a AA con EA importantes y Seguimiento dirigido para los reportes individuales de casos de EA serios de osteoporosis y fracturas asociadas a osteoporosis para recolectar información clínica y de diagnóstico adicional y proveer una evaluación exhaustiva de los datos y su reporte en el IPAS).</p> <p>-Farmacovigilancia adicional estimulada (Guía para Médicos Prescriptores: Información importante de seguridad y consejos para el paciente; Guía Informativa para el Paciente).</p>	<p>-Información del prospecto actualizado para minimización del riesgo en las secciones: Advertencias y Precauciones, Reacciones adversas. Advertencia en prospecto que la droga se encuentra en PGR.</p> <p>-<u>Actividades de minimización de riesgo de rutina</u>: Advertencia que en los hombres con cáncer de próstata metastásico avanzado (cáncer de próstata resistente a castración) la densidad ósea puede estar reducida por la enfermedad de base.</p> <p>-El uso de acetato de abiraterona en combinación con un glucocorticoide puede aumentar este efecto produciendo osteoporosis y fracturas. Se debe controlar la densidad ósea cuando esté clínicamente indicado.</p>

Riesgos Potenciales

Anemia	<p>-Farmacovigilancia de rutina</p> <p>-Farmacovigilancia adicional estimulada (Guía para Médicos Prescriptores: Información importante de seguridad y consejos para el paciente; Guía Informativa para el Paciente).</p>	<p>-Información del prospecto actualizado para minimización del riesgo en las secciones: Advertencias y Precauciones, Advertencia en prospecto que la droga se encuentra en PGR.</p> <p>-<u>Actividades de minimización de riesgo de rutina</u>: Se debe advertir a los médicos prescriptores y a los pacientes con CPRCm tratados con acetato de abiraterona sobre la posibilidad de este riesgo. Se deben realizar control hematológico cuando existan signos o</p>
---------------	---	---

PGR- ABIRATERONA V1.0 VARIFARMA	Fecha creación: 20/Nov/2013	de Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja N°: 61 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
------------------------------------	--------------------------------	-------------------------------------	----------------------	--------------	----------------	----------------



Clinical Pharma

Juncal 4484 3° Piso - Buenos Aires – Argentina – C1425BAB

Tel./Fax: 4775-2640 y 4775-2869

Email: info@fpclinicalpharma.com.ar

Web site: www.fpclinicalpharma.com.ar

		síntomas sugestivos para evaluar la ocurrencia de este evento adverso.
Disfunción sexual, disminución de la libido e impotencia	-Farmacovigilancia de rutina -Farmacovigilancia adicional estimulada (Guía para Médicos Prescriptores: Información importante de seguridad y consejos para el paciente; Guía Informativa para el Paciente).	-Información del prospecto actualizado para minimización del riesgo en las secciones: Advertencias y Precauciones. Datos pre-clínicos de seguridad. Advertencia en prospecto que la droga se encuentra en PGR. <u>-Actividades de minimización de riesgos de rutina:</u>
Cataratas	-Farmacovigilancia de rutina -Farmacovigilancia adicional estimulada (Guía para Médicos Prescriptores: Información importante de seguridad y consejos para el paciente; Guía Informativa para el Paciente).	-Información del prospecto actualizado para minimización del riesgo en las secciones: Datos pre-clínicos de seguridad. Advertencia en prospecto que la droga se encuentra en PGR. <u>-Actividades de minimización de riesgos de rutina:</u> Se debe advertir a los pacientes sobre este riesgo potencial durante el tratamiento y realizar control oftalmológico cuando existan signos o síntomas sugestivos para identificar la anomalía y realizar el tratamiento adecuado en forma precoz.
Interacciones medicamentosas (CYP2D6)	-Farmacovigilancia de rutina -Farmacovigilancia adicional estimulada (Guía para Médicos Prescriptores: Información importante de seguridad y consejos para el paciente; Guía Informativa para el Paciente).	-Información del prospecto actualizado para minimización del riesgo en las secciones: Interacciones. Con otros medicamentos y otras formas de interacción. Advertencia en prospecto que la droga se encuentra en PGR. <u>-Actividades de minimización de riesgos de rutina:</u> Recomendación de precaución cuando se administre acetato de abiraterona conjuntamente con medicamentos activados o metabolizados por el CYP2D6, en especial medicamentos con un índice terapéutico estrecho, debido al riesgo

PGR- ABIRATERONA V1.0 VARIFARMA	Fecha creación: 20/Nov/2013	de Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja N°: 62 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
------------------------------------	--------------------------------	-------------------------------------	----------------------	--------------	----------------	----------------



Clinical Pharma

Juncal 4484 3° Piso - Buenos Aires - Argentina - C1425BAB

Tel./Fax: 4775-2640 y 4775-2869

Email: info@fpclinicalpharma.com.ar

Web site: www.fpclinicalpharma.com.ar

		<p>incrementado de una mayor exposición a los mismos y un mayor riesgo de eventos adversos.</p> <p>-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).</p>
<p>Incremento de la exposición con las comidas</p>	<p>-Farmacovigilancia de rutina</p> <p>-Farmacovigilancia adicional estimulada (Guía para Médicos Prescriptores: Información importante de seguridad y consejos para el paciente; Guía Informativa para el Paciente).</p>	<p>-Información del prospecto actualizado para minimización del riesgo en las secciones: Posología y forma de administración. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción. Propiedades Farmacocinéticas. Advertencia en prospecto que la droga se encuentra en PGR.</p> <p><u>Actividades de minimización de riesgo de rutina:</u> No se deben ingerir alimentos 1 hora antes de tomar acetato de abiraterona ni hasta 2 horas posteriores.</p>
<p>Información importante faltante</p>		
<p>Uso en pacientes con hepatitis viral activa o sintomática</p>	<p>-Farmacovigilancia de rutina</p> <p>-Farmacovigilancia adicional estimulada (Guía para Médicos Prescriptores: Información importante de seguridad y consejos para el paciente; Guía Informativa para el Paciente).</p>	<p>Información del prospecto actualizado para minimización del riesgo en secciones: Advertencias y Precauciones. Advertencia en prospecto que la droga se encuentra en PGR.</p> <p><u>Actividades de minimización de riesgo de rutina:</u> No hay datos de seguridad que sustenten el uso de acetato de abiraterona en estos pacientes.</p>
<p>Uso en pacientes con insuficiencia hepática moderada/ severa y enfermedad hepática crónica</p>	<p>-Farmacovigilancia de rutina</p> <p>-Farmacovigilancia adicional pro-activa (Registro de seguridad de pacientes)</p>	<p>-Información del prospecto actualizado para minimización del riesgo en las secciones: Advertencias y Precauciones. Posología y formas de administración. Propiedades Farmacocinéticas. Contraindicaciones.</p>

PGR- ABIRATERONA V1.0 VARIFARMA	Fecha de creación: 20/Nov/2013	de Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja N°: 63 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
------------------------------------	-----------------------------------	-------------------------------------	----------------------	--------------	----------------	----------------



Clinical Pharma

Juncal 4484 3º Piso - Buenos Aires - Argentina - C1425BAB

Tel./Fax: 4775-2640 y 4775-2869

Email: info@fpclinicalpharma.com.ar

Web site: www.fpclinicalpharma.com.ar

	<p>expuestos a AA con antecedente de insuficiencia hepática moderada /severa o hépatopatías crónicas y Seguimiento dirigido para los reportes individuales de casos de EA serios en dicha población para recolectar información relevante para la seguridad médica y evaluaciones de causalidad y proveer una evaluación exhaustiva de los datos y su reporte en el IPAS).</p> <p>-Farmacovigilancia adicional estimulada (Guía para Médicos Prescriptores: Información importante de seguridad y consejos para el paciente; Guía Informativa para el Paciente).</p>	<p>Advertencia en prospecto que la droga se encuentra en PGR.</p> <p><u>Actividades de minimización de riesgos de rutina:</u> No hay datos clínicos de seguridad ni eficacia que sustenten el uso de acetato de abiraterona administrados a pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh Clase B o C). No se pueden predecir ajustes de dosis. Se debe evaluar con precaución el uso de acetato de abiraterona en pacientes con insuficiencia hepática moderada en los cuales el beneficio debe superar claramente el posible riesgo.</p> <p>-Acetato de abiraterona no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática severa (Clase C Child-Pugh).</p> <p>-En los pacientes que desarrollan hepatotoxicidad durante el tratamiento, es posible que haya que interrumpir el mismo y ajustar la dosis.</p>
<p>Uso en pacientes con insuficiencia renal severa</p>	<p>-Farmacovigilancia de rutina</p> <p>-Farmacovigilancia adicional estimulada (Guía para Médicos Prescriptores: Información importante de seguridad y consejos para el paciente; Guía Informativa para el Paciente).</p>	<p>-Información del prospecto actualizado para minimización del riesgo en las secciones: Posología y formas de administración. Advertencias y Precauciones. Propiedades Farmacocinéticas. Advertencia en prospecto que la droga se encuentra en PGR.</p> <p><u>Actividades de minimización de riesgos de rutina:</u> 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.</p>
<p>Uso en pacientes con enfermedad cardíaca evidenciada por infarto de miocardio o eventos arteriales trombóticos en los</p>	<p>-Farmacovigilancia de rutina</p> <p>-Farmacovigilancia adicional pro-activa (Registro de seguridad de pacientes expuestos a AA con</p>	<p>-Información del prospecto actualizado para minimización del riesgo en las secciones: Advertencias y Precauciones. Reacciones adversa. Advertencia en prospecto que la droga se encuentra en PGR.</p>

PGR- ABIRATERONA V1.0 VARIFARMA	Fecha de creación: 20/Nov/2013	Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja N°: 64 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
------------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------	----------------------	--------------	----------------	----------------



Clinical Pharma

Juncal 4484 3º Piso - Buenos Aires - Argentina - C1425BAB

Tel./Fax: 4775-2640 y 4775-2869

Email: info@fpclinicalpharma.com.ar

Web site: www.fpclinicalpharma.com.ar

<p>últimos 6 meses, angina grave o inestable, o insuficiencia cardiaca de Clase III o IV de la NYHA o fracción de eyección cardíaca < 50 %.</p>	<p>antecedente de enfermedad cardíaca evidenciada por infarto de miocardio o eventos arteriales trombóticos en los últimos 6 meses, angina grave o inestable, o insuficiencia cardiaca de Clase III o IV de la NYHA o fracción de eyección cardíaca < 50 % y Seguimiento dirigido para los reportes individuales de casos de EA serios en dicha población para recolectar información relevante para la seguridad médica y evaluaciones de causalidad y proveer una evaluación exhaustiva de los datos y su reporte en el IPAS).</p> <p>-Farmacovigilancia adicional estimulada (Guía para Médicos Prescriptores: Información importante de seguridad y consejos para el paciente; Guía Informativa para el Paciente).</p>	<p><u>Actividades de minimización de riesgos de rutina:</u> -Antes de tratar a pacientes con un riesgo significativo de insuficiencia cardíaca congestiva (p.ej., historial de 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). Además, antes del tratamiento con acetato de abiraterona, se debe tratar la insuficiencia cardíaca y optimizar la función cardíaca.</p> <p>-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.</p>
<p>Interacciones medicamentosas (CYP2C8)</p>	<p>-Farmacovigilancia de rutina</p> <p>-Farmacovigilancia adicional estimulada (Guía para Médicos Prescriptores: Información importante de seguridad y consejos para el paciente; Guía Informativa para el Paciente).</p>	<p>-Información del prospecto actualizado para minimización del riesgo en las secciones: Interacciones. Con otros medicamentos y otras formas de interacción. Advertencia en prospecto que la droga se encuentra en PGR.</p> <p><u>-Actividades de minimización de riesgos de rutina:</u> No hay datos que sustenten el uso seguro en pacientes que reciben en forma concomitante estos medicamentos. Se recomienda precaución del uso conjunto con acetato de abiraterona.</p>
<p>Uso en raza no blanca</p>	<p>-Farmacovigilancia de rutina</p> <p>-Farmacovigilancia adicional estimulada (Guía para</p>	<p>-Información del prospecto actualizado para minimización del riesgo en las secciones: Propiedades Farmacológicas. Advertencia en prospecto que la droga se encuentra en PGR.</p>

<p>PGR: ABIRATERONA V1.0 VARIFARMA</p>	<p>Fecha de creación: 20/Nov/2013</p>	<p>Fecha de emisión: 12/Dic/2013</p>	<p>Hoja N°: 65 de 87</p>	<p>Autor: GY</p>	<p>Revisó: ECF</p>	<p>Aprobó: ECF</p>
--	---	--	------------------------------	----------------------	------------------------	------------------------



Clinical Pharma

Juncal 4484 3° Piso - Buenos Aires – Argentina – C1425BAB
Tel./Fax: 4775-2640 y 4775-2869
Email: info@fpclinicalpharma.com.ar
Web site: www.fpclinicalpharma.com.ar

	Médicos Prescriptores: Información importante de seguridad y consejos para el paciente; Guía Informativa para el Paciente).	-Actividades de minimización de riesgos de rutina: Advertencia que la información sobre el uso de acetato de abiraterona en razas no blanca es limitada sobre los datos demográficos de los EC.
--	--	---

5 CONTACTO PARA EL PGR

Nombre	Dr. Nelson Corazza
Cargo/ función que ocupa en la empresa	Director Técnico/ Gerente de Seguridad del producto/ Laboratorio Varifarma S.A.
Teléfono	4723-3715
Correo electrónico	ncorazza@varifarma.com

6 REFERENCIAS

1. Disposición ANMAT N° 5358/ 2012.
2. Zytiga® 250 mg comprimidos –Acetato de abiraterona - Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (SPC) –Janssen-Cilag S.p.A - Unión Europea. Rev 2012. Anexo I.
5. Highlights of Prescribing Information – Zytiga® (Abiraterone Acetate for oral use) - Janssen-Cilag USA- Last Rev December 2012.
6. Zytiga (Abiraterona). Assessment Report-EMA/CHMP/755312/2012. Section 2: Scientific Discussion: 2.6 Risk Management Plan. Nov2012.
7. Abiraterona Varifarma. Proyecto de Prospecto. Varifarma 2013.
8. EMEA – Volume 9A of The Rules governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use, Set 2008.
9. Martindale, The Complete Drug Reference. Ed. Pharmaceutical Press. 39th ed, 2012.

PGR- ABIRATERONA V1.0 VARIFARMA	Fecha creación: 20/Nov/2013	de	Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja N°: 66 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
------------------------------------	--------------------------------	----	----------------------------------	----------------------	--------------	----------------	----------------



Clinical Pharma

Juncal 4484 3° Piso - Buenos Aires - Argentina - C1425BAB
Tel./Fax: 4775-2640 y 4775-2869
Email: info@fpclinicalpharma.com.ar
Web site: www.fpclinicalpharma.com.ar

7 ABREVIATURAS

- A.N.M.A.T: Administración nacional de medicamentos y tecnología.
- ATC: Clasificación Anatómica-Terapéutica (OMS).
- ARG: Argentina.
- ABC: Área Bajo la Curva
- BPFVG: Buenas Prácticas de Farmacovigilancia.
- COMP: Comprimido.
- ClCr.: Aclaramiento de la creatinina.
- C_{max}: Concentración plasmática máxima.
- CYP: Enzima del citocromo P-450 (por las siglas en inglés: Cytocrom P-450 Enzime)
- CTC: Criterio de Toxicidad Común.
- ICC: Insuficiencia Cardíaca Congestiva.
- EA: Evento Adverso.
- EC: Ensayo Clínico.
- ECG: Electrocardiograma.
- ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.
- EEUU: Estados Unidos.
- EMA: European Medicinal Agency.
- FDA: Food and Drug Administration
- FVG: Farmacovigilancia.
- IAM: Infarto Agudo de Miocardio.
- IPAS: Informe Periódico de Actualización de Seguridad.
- MG: Miligramos.

PGR- ABIRATERONA V10 VARIFARMA	Fecha de creación: 20/Nov/2013	de	Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja N°: 67 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
-----------------------------------	-----------------------------------	----	----------------------------------	----------------------	--------------	----------------	----------------



Clinical Pharma

Juncal 4484 3º Piso - Buenos Aires – Argentina – C1425BAB
Tel./Fax: 4775-2640 y 4775-2869
Email: info@fpclinicalpharma.com.ar
Web site: www.fpclinicalpharma.com.ar

- NYHA: Asociación Cardiológica de New York.
- PGR: Plan de Gestión de Riesgos.
- PubMed-NCBI: Publicaciones indexadas en la base MEDLINE - National Center for Biotechnology Information.
- RAM: Reacción Adversa Medicamentosa.
- TARC.: Titular de la Autorización y Registro para la Comercialización.
- ALT: Alanino-aminotransferasa
- AST: Aspartato-aminiotrasferasa.
- TTO: Tratamiento.
- UE: Unión Europea.
- VS.: Versus.

PGR- ABIRATERONA V1.0 VARIFARMA	Fecha de creación: 20/Nov/2013	de Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja Nº: 68 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
------------------------------------	-----------------------------------	-------------------------------------	----------------------	--------------	----------------	----------------

8 ANEXOS

Anexo 1: Formulario de Recolección de las Notificaciones Espontáneas

Reporte inicial Reporte de seguimiento

País Provincia, Estado o Distrito
 Argentina

Fecha del reporte / /
 día mes año

Fecha de comienzo del evento / /
 día mes año

Tipos de evento adverso/error/problema

Evento adverso farmacológico

Error de medicación

Falta de Eficacia /
 Desvíos de Calidad

Datos del paciente:

Iniciales:
(primer nombre/s y apellido/s)

Fecha de nacimiento: / /
 día mes año

Peso: Kg. Sexo:

Nº de Historia Clínica

Descripción del evento adverso (signos y síntomas que motivaron la notificación, incluyendo la duración y tratamiento farmacológico si lo hubiere, indicando dosis, vía de administración y duración)/ Error de medicación/falta de eficacia/otro

Resultado (marque las necesarias)

Requirió tratamiento Riesgo de vida No recuperado aún Muerte

Recuperado ad integrum Malformación Desconocido Fecha de Muerte / /
 día mes año

Recuperado con secuelas Otro Requirió o prolongó su hospitalización Fecha de Resolución / /
 día mes año

Medicamento (escriba en primer lugar el producto sospechoso)

Nombre Genérico	Nombre Comercial	Dosis Diaria Total	Dosis en mg/m2/ día	Ciclo de Trat. N°	Vía de admin.	Comienzo Día/Mes/Año	Final Día/Mes/Año	Duración del ciclo	Indicación de uso	Fecha de Vlo.	N° de lote o serie

PGR- VARIFARMA	ABIRATERONA VI	Fecha de creación: 20/Nov/2013	Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja N°: 69 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
----------------	----------------	--------------------------------	-------------------------------	-------------------	-----------	-------------	-------------



Clinical Pharma

Juncal 4484 3º Piso - Buenos Aires - Argentina - C1425BAB
Tel./Fax: 4775-2640 y 4775-2869
Email: info@fpclinicalpharma.com.ar
Web site: www.fpclinicalpharma.com.ar

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

¿ La suspensión o reducción de dosis del medicamento sospechado causó la disminución o desaparición del evento adverso? Sí No sabe Lugar de trabajo

Datos del comunicador del evento adverso:

N. y Ap.

Dirección

Profesión:

¿La re exposición al medicamento sospechoso generó el mismo o similar evento adverso? Sí No sabe

Tel/fax:

E-mail

Exámenes complementarios relevantes (incluyendo fechas de realización, detalle de valores anormales y fechas de normalización)

--

Programas preventivos (incluyendo métodos utilizados)

--

Condiciones médicas relevantes (alergias, semana de embarazo, uso de drogas, alcohol, tabaquismo, disfunción renal, hepática, cardíaca, otras disfunciones orgánicas y comorbilidades, exposición previa al medicamento sospechado, etc.)

--

Medicación concomitante (incluyendo terapias alternativas, dosis, vía de administración, fecha de inicio y finalización, excluir aquellas empleadas para el tratamiento de la reacción adversa)

--

Datos del fabricante (completar en caso de errores de medicación /falta de eficacia /desvíos de calidad)

Nombre y dirección del fabricante

Tipo y tamaño del envase

Registro de aprobación

PGR- ABIRATFRONA V1.0 VARIFARMA	Fecha de creación: 20/Nov/2013	de	Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja N°: 70 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
------------------------------------	-----------------------------------	----	----------------------------------	----------------------	--------------	----------------	----------------



Clinical Pharma

Juncal 4484 3° Piso - Buenos Aires - Argentina - C1425BAB
Tel./Fax: 4775-2640 y 4775-2869
Email: info@fpclinicalpharma.com.ar
Web site: www.fpclinicalpharma.com.ar

Anexo 2: Formulario para el Registro de Pacientes Expuestos a Abiraterona con Eventos Adversos Importantes

Tipo de reporte: Inicial Seguimiento

Fecha del reporte: ___/___/___ Registro N° _____
(dd) (mmm)(aaaa) (para completar por Varifarma S.A)

Información del Médico Prescriptor

Nombre y Apellido	
Matrícula (*)	M.N. N°: M.Prov.N°:
Cargo	
Domicilio Profesional	
Teléfono de Contacto ¹	
Fax ²	
Email ³	

Información del Paciente

Iniciales(apellido/s y Nombre/s)	Motivo de la Indicación
Sexo F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>	-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 aun clínicamente indicada <input type="checkbox"/>
Edad al inicio de la terapia (años):	-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. <input type="checkbox"/>
Peso (Kg): _____ Altura: (cm): _____ Fecha de Nacimiento: _____ (dd/mmm/aaaa)	-Otra: _____
-Insuficiencia hepática previa si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>	
-Enfermedad hepática crónica si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>	
-Insuficiencia renal previa si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>	
-Enfermedad cardíaca previa si* <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> (*) Cual? _____	

Información del Medicamento

PCR- ABIRATERONA V1.0 VARIFARMA	Fecha de creación: 20/Nov/2013	de Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja N°: 71 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
------------------------------------	-----------------------------------	-------------------------------------	----------------------	--------------	----------------	----------------



Clinical Pharma

Juncal 4484 3° Piso - Buenos Aires - Argentina - C1425BAB

Tel./Fax: 4775-2640 y 4775-2869

Email: info@fpclinicalpharma.com.ar

Web site: www.fpclinicalpharma.com.ar

Dosis: _____ comprimidos / día	Dosis Diaria Total : _____ /mg /día
Fecha de inicio del tratamiento: ____/____/_____ (dd/mm/aaaa)	Modificación de la dosis: si <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> Fecha de modificación: ____/____/_____ Motivo de modificación: _____
Fecha de interrupción del tratamiento: ____/____/_____ (dd/mm/aaaa)	_____
Motivo de la interrupción del tratamiento: _____	Dosis Diaria Total modificada: _____ /mg/día

Información de Seguridad

Datos basales

Hemograma	RAN	<input type="checkbox"/> Normal
		<input type="checkbox"/> Anormal: _____ /mm ³
	Hb	<input type="checkbox"/> Normal
		<input type="checkbox"/> Anormal: _____ g%
	Plaquetas	<input type="checkbox"/> Normal
		<input type="checkbox"/> Anormal: _____ /x10 ³
Función Hepática	Bilirrubina	<input type="checkbox"/> Normal
		<input type="checkbox"/> Anormal: _____ (x VN)
	TGO y TGP	<input type="checkbox"/> Normal
		<input type="checkbox"/> Anormal: TGO: _____ (x VN) TGP: _____ (x VN)
Función Renal	Creatininemia:	<input type="checkbox"/> Normal
		<input type="checkbox"/> Anormal: _____ mg%
	Cl Creatinina	<input type="checkbox"/> Normal
		<input type="checkbox"/> Anormal: _____ ml/min
Ionograma	Sodio	<input type="checkbox"/> Normal
		<input type="checkbox"/> Anormal _____ mEq/L
	Potasio	<input type="checkbox"/> Normal
		<input type="checkbox"/> Anormal _____ mEq/L
	Cloro	<input type="checkbox"/> Normal
		<input type="checkbox"/> Anormal _____ mEq/L

Datos durante el tratamiento

Semana de tratamiento N°

PGR- ABIRATERONA V1.0 VARIFARMA	Fecha de creación: 20/Nov/2013	de Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja N°: 72 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
------------------------------------	-----------------------------------	-------------------------------------	----------------------	--------------	----------------	----------------

Hemograma	RAN	<input type="checkbox"/> Normal
		<input type="checkbox"/> Anormal: _____ /mm ³
	Hb	<input type="checkbox"/> Normal
		<input type="checkbox"/> Anormal: _____ g%
	Plaquetas	<input type="checkbox"/> Normal
		<input type="checkbox"/> Anormal: _____ /x10 ³
Función Hepática	Bilirrubina	<input type="checkbox"/> Normal
		<input type="checkbox"/> Anormal: _____ (x VN)
	TGO y TGP	<input type="checkbox"/> Normal
		<input type="checkbox"/> Anormal: TGO: _____ (x VN)
		TGP: _____ (x VN)
Función Renal	Creatininemia:	<input type="checkbox"/> Normal
		<input type="checkbox"/> Anormal: _____ mg%
	Cl Creatinina	<input type="checkbox"/> Normal
		<input type="checkbox"/> Anormal: _____ ml/min
Ionograma	Sodio	<input type="checkbox"/> Normal
		<input type="checkbox"/> Anormal _____ mEq/L
	Potasio	<input type="checkbox"/> Normal
		<input type="checkbox"/> Anormal _____ mEq/L
	Cloro	<input type="checkbox"/> Normal
		<input type="checkbox"/> Anormal _____ mEq/L

Eventos Adversos Importantes

Tipo de EA	Sí	Fecha inicio del EA (dd/mm/aaaa)	Fecha de resolución del EA (dd/mm/aa)	Evolución del EA ¹	Modificación del tto. con abiraterona ²	Tratamiento para el manejo del EA ³
Retención de líquidos						
Edema periférico						
Hipertensión arterial						
Hipopotasemia						
Hepatitis						
Ictericia						

PGR- ABIRATERONA V1.0 VARIFARMA	Fecha creación: 20/Nov/2013	Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja N°: 73 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
------------------------------------	--------------------------------	----------------------------------	----------------------	--------------	----------------	----------------



Clinical Pharma

Juncal 4484 3º Piso - Buenos Aires - Argentina - C1425BAB
Tel./Fax: 4775-2640 y 4775-2869
Email: info@fpclinicalpharma.com.ar
Web site: www.fpclinicalpharma.com.ar

Coluria						
Acolia/ hipocolia						
Insuficiencia cardiaca						
Angina de pecho						
Infarto de miocardio						
Fibrilación auricular						
Taquicardia						
Disminución de la fracción de eyección cardíaca						
Osteoporosis						
Fractura asociada a osteoporosis						
Anemia						
Disfunción sexual/ impotencia						
Disminución de la libido						
Cataratas						
Otro/s EAs						

(1) Registre si ocasionó la muerte, requirió hospitalización, prolongó la hospitalización, amenazó la vida, ocasionó malformación congénita u otra situación. En caso de no saber la evolución indicar "desconocido".

PGR- VARIFARMA	ABIRATERONA V1.0	Fecha creación: 20/Nov/2013	de	Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja Nº: 74 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
-------------------	------------------	-----------------------------------	----	----------------------------------	----------------------	--------------	----------------	----------------



Clinical Pharma

Juncal 4484 3º Piso - Buenos Aires - Argentina - C1425BAB
Tel./Fax: 4775-2640 y 4775-2869
Email: info@fpclinicalpharma.com.ar
Web site: www.fpclinicalpharma.com.ar

- (2) Registre si modifico la dosis del dasatinib o requirió interrupción del tto. como consecuencia del EA.
- (3) Registre cualquier tratamiento utilizado para tratar el EA.
- (4) Intervalo QTc (corregido por método de Friedericia) prolongado: Considerar si es > a 450 ms en varones adultos y > a 470 ms en mujeres adultas.

Embarazo: Sí (*) No FUM (dd/mmm/aaaa): ____/____/____

Evolución: RNT RNPreT. RNPosT. Muerte Fetal Aborto Malf. Cong
Otro (especificar) _____

Fecha de llenado del formulario ____/____/____
(dd/mmm/aaaa) Firma y sello del médico

Envíe este formulario lo más completo posible por:

Fax al: (+54-11) 4723-2831

Email (copia escaneada): farmacovigilancia@varifarma.com

Correo postal: Uruguay 3698 (B1643 EKZ) - Becar- Buenos Aires- Argentina

Instructivo para el llenado del Formulario de Registro de Pacientes Expuestos a Abiraterona con Eventos Adversos Importantes

Antes de completar el formulario, recuerde solicitarle al paciente o su cuidador su acuerdo para que sus datos sean incorporados en "forma anónima y reservada" a un registro de datos, con la finalidad de monitorear la seguridad del uso del medicamento.

- ✓ Completar el formulario con letra clara en **mayúscula e imprenta**
- ✓ Tildar como "Inicial" cuando se incluye al paciente por primera vez en el Registro y como "Seguimiento" cuando está agregando nueva información del paciente ya incluido.
- ✓ (*) Información obligatoria para completar.
- ✓ ^{1, 2 o 3}: Completar como mínimo una de estas opciones.
- ✓ Para cada ciclo terapéutico, se completa un solo formulario.
- ✓ (**) Intervalo con el ciclo anterior: días entre el primer día del ciclo anterior y el primer día del ciclo que se registra. No se completa para el caso del primer ciclo.
- ✓ CI Creat.: Clearance de Creatinina
- ✓ RAN: Recuento Absoluto de Neutrófilos
- ✓ Hb: hemoglobina
- ✓ xVN: Elevación por encima del valor normal de referencia

Recuerde que este medicamento se encuentra bajo un Plan de Gestión de Riesgos y que es importante que Usted notifique los eventos adversos asociados al uso de Abiraterona al Laboratorio Varifarma S.A., especialmente aquellos SERIOS y los INESPERADOS

PGR- VARIFARMA	ABIRATERONA V1.0	Fecha de creación: 20/Nov/2013	de	Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja N°: 75 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
-------------------	------------------	-----------------------------------	----	----------------------------------	----------------------	--------------	----------------	----------------



Juncal 4484 3° Piso - Buenos Aires - Argentina - C1425BAB
Tel./Fax: 4775-2640 y 4775-2869
Email: info@fpclinicalpharma.com.ar
Web site: www.fpclinicalpharma.com.ar

Ante cualquier duda o inquietud, Usted puede consultar al Departamento de Farmacovigilancia de Laboratorios Varifarma S.A mediante:

- ❖ Teléfono: (+54-11) 4723-2830.
- ❖ Correo: Uruguay 3698 (B1643 EKZ) - Becar - Buenos Aires - Argentina.
- ❖ Fax: (+54-11) 4723-2831
- ❖ Email: farmacovigilancia@varifarma.com

Progr- ABIRATERONA V1.0 VARIFARMA	Fecha de creación: 20/Nov/2013	Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja N°: 76 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
--------------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------	----------------------	--------------	----------------	----------------

Anexo 3: Guía para Médicos Prescriptores de Abiraterona Varifarma

A. Información de Seguridad Importante

La siguiente información de seguridad complementa la información del prospecto del medicamento y tiene por objetivo recordar las principales pautas para el manejo adecuado de la medicación para mitigar los riesgos identificados, potenciales o desconocidos de acetato de abiraterona. Recuerde que este medicamento se encuentra bajo un Plan de gestión de Riesgos.

En los pacientes adultos estudiados en los EC de Fase III combinados (AA: n=1333: vs. Placebo: n= 934, >18 años) 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 orquidectomía, que recibieron acetato de abiraterona a una dosis de 1.000 mg diarios en combinación con prednisona o prednisolona a dosis bajas (10 mg al día, se han identificado los siguientes riesgos importantes que se encuentran listados en el Plan de Gestión de Riesgos (PGR) del medicamento. A continuación se resaltan las principales frecuencias de estos riesgos y las recomendaciones para minimizar los mismos.

1. Hipertensión, Hipopotasemia y Retención de líquidos/ edema (efectos por exceso de mineralocorticoides): Se reportaron en forma muy frecuente (>1/10) casos de hipertensión, hipopotasemia y retención de líquidos, incluyendo edema periférico.

Recomendaciones para minimizar el riesgo:

→ Acetato de abiraterona 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. La co-administración de dosis bajas de prednisona o prednisolona reduce la incidencia y severidad de estas reacciones adversas al suprimir el efecto de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH).

→ Una vez al mes se debe monitorizar la presión arterial, el potasio sérico y la retención de líquidos (aumento de peso, edema periférico). 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 > 4,0 mM/L o > 4 mEq/L

→ En cuanto a los pacientes que presenten toxicidades de Grado ≥ 3, incluyendo hipertensión, hipopotasemia, edema, 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.

→ Recomendaciones en pacientes con enfermedad cardiovascular: Acetato de abiraterona 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

PGR- ABIRATERONA V1.0 VARIFARMA	Fecha de creación: 20/Nov/2013	Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja N°: 77 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
------------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------	----------------------	--------------	----------------	----------------

(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.

2. Hepatotoxicidad: Se reportaron en forma frecuente ($> 1/100$ a $< 1/10$) casos de elevación de la alanina aminotransferasa (ALT) y de elevación de la aspartato aminotransferasa (AST) hepáticas, así como incremento de la bilirrubina total.

Recomendaciones para minimizar el riesgo

→ Se deben monitorear 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 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.

→ 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 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

3. Desordenes Cardíacos: Se reportaron en forma frecuente ($> 1/100$ a $< 1/10$) casos de insuficiencia cardíaca (incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), disfunción ventricular izquierda y disminución de la fracción de eyección), angina de pecho, arritmia, fibrilación auricular y taquicardia.

Recomendaciones para minimizar el riesgo:

PGR ABIRATERONA V1.0 VARIFARMA	Fecha de creación: 20/Nov/2013	de Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja N°: 78 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
-----------------------------------	-----------------------------------	-------------------------------------	----------------------	--------------	----------------	----------------

4. Osteoporosis incluyendo fracturas asociadas a osteoporosis: Se reportaron en forma frecuente (> 1/100 a < 1/10) casos de fracturas asociadas a osteoporosis.

Recomendaciones para minimizar el riesgo:

→ En los hombres con cáncer de próstata metastásico avanzado (cáncer de próstata resistente a castración) la densidad ósea puede estar reducida por la enfermedad de base.

→ El uso de acetato de abiraterona en combinación con un glucocorticoide puede aumentar este efecto produciendo osteoporosis y fracturas.

→ Se debe controlar la densidad ósea durante el tratamiento para detectar osteoporosis en forma precoz y

→ 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

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

controlar síntomas o signos sugestivos de fracturas.

Otros Riesgos Potenciales:

5. Anemia: En los EC se reportó anemia con una frecuencia > 2% en los pacientes tratados con abiraterona sin diferencias en las frecuencias de ocurrencia entre los pacientes tratados con acetato de abiraterona y placebo.

Recomendaciones para minimizar el riesgo:

→ Se debe advertir a los pacientes sobre este riesgo potencial durante el tratamiento y realizar en forma periódica control hematológico para identificar la anomalía y realizar el tratamiento adecuado en forma precoz...

6. Disfunción sexual, disminución de la libido e impotencia: En hombres con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración puede aparecer disfunción sexual, disminución de la libido e impotencia

PGR- VARIFARMA	ABIRATERONA V1.0	Fecha creación: 20/Nov/2013	de Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja N°: 79 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
-------------------	------------------	-----------------------------------	--	----------------------	--------------	----------------	----------------



Clinical Pharma

Juncal 4484 3° Piso - Buenos Aires – Argentina – C1425BAB

Tel./Fax: 4775-2640 y 4775-2869

Email: info@fpclinicalpharma.com.ar

Web site: www.fpclinicalpharma.com.ar

por la enfermedad de base. Estos eventos adversos se observaron en los EC. El uso de acetato de abiraterona incrementaría el riesgo.

Recomendaciones para minimizar el riesgo:

→ Se debe advertir a los pacientes sobre este riesgo potencial durante el tratamiento con abiraterona para identificar las anomalías en forma precoz y realizar el tratamiento más adecuado.

7. Cataratas: Se demostró la ocurrencia de cataratas en estudios pre-clínicos y en los pacientes estudiados en los EC sin diferencias en las frecuencias de ocurrencia entre los pacientes tratados con acetato de abiraterona y placebo

Recomendaciones para minimizar el riesgo

--> Se debe advertir a los pacientes sobre este riesgo potencial durante el tratamiento y realizar en forma periódica control oftalmológico para identificar la anomalía y realizar el tratamiento adecuado en forma precoz.

8. Interacciones potenciales con medicamentos metabolizados o sustratos de la CYP2D6 y CYP2C8 hepáticas inhibidas por Abiraterona: La administración conjunta puede aumentar la exposición de medicamentos que son sustratos de la CYP 2D6 y se desconocen datos sobre la interacción con medicamentos sustratos de la CYP2C8.

Recomendaciones para minimizar el riesgo

- Se recomienda precaución cuando se administre acetato de abiraterona conjuntamente con medicamentos activados o metabolizados por el CYP2D6, en especial medicamentos con un índice terapéutico estrecho, debido al riesgo incrementado de una mayor exposición a los mismos y un mayor riesgo de eventos adversos.
- 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).
- Debe usarse acetato de abiraterona con precaución en los pacientes que reciben en forma conjunta un sustrato de la CYP2C8

9 Interacciones potenciales con los alimentos: Si se administra abiraterona junto con comidas puede aumentar la exposición sistémica

Recomendaciones para minimizar el riesgo

→ Abiraterona no se debe ingerir con alimentos. Se recomienda su ingesta 2 horas antes o 1 hora después de ingerir alimentos.

PGR- ABIRATERONA V1.0 VARIFARMA	Fecha de creación: 20/Nov/2013	de Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja N°: 80 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
------------------------------------	-----------------------------------	-------------------------------------	----------------------	--------------	----------------	----------------



Clinical Pharma

Juncal 4484 3° Piso - Buenos Aires - Argentina - C1425BAB
Tel./Fax: 4775-2640 y 4775-2869
Email: info@fpclinicalpharma.com.ar
Web site: www.fpclinicalpharma.com.ar

Poblaciones especiales no estudiadas en los EC: La seguridad de abiraterona no se ha establecido en los siguientes pacientes:

- Pacientes con hepatitis viral activa o sintomática
- Pacientes con insuficiencia hepática moderada / severa (clase B y C de Child Pugh)
- Pacientes con insuficiencia renal severa
- Pacientes con enfermedad cardíaca previa evidenciada por infarto de miocardio o eventos arteriales tromboticos en los últimos 6 meses, angina grave o inestable, o insuficiencia cardiaca de Clase III o IV de la NYHA o fracción de eyección cardíaca < 50 %.
- Pacientes de razas no blanca

Recomendaciones para minimizar el riesgo:

- Se debe utilizar abiraterona con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada o insuficiencia renal severa o enfermedad cardiaca previa.
- Abiraterona está contraindicada en la insuficiencia hepática severa.
- Revise las precauciones de uso y pautas de monitoreo en los pacientes con enfermedad cardiaca previa.

Es importante que Ud. notifique al Laboratorio Varifarma S.A cualquier EA durante el tratamiento con Abiraterona Varifarma en estos pacientes mediante el Registro de Pacientes Expuestos a Abiraterona o por el Formulario de Notificación de Reacciones Adversas, especialmente los eventos adversos series y listados en esta guía así como aquellos EA inesperados no listados

B. Información de Consejos para Pacientes

- ✓ Los pacientes deben ser informados de que abiraterona y prednisona se usan juntos y que no deben interrumpir o detener cualquiera de estos medicamentos sin consultar a su médico.
- ✓ Los pacientes tratados con agonistas de la GnRH deben ser informados de que tienen que mantener este tratamiento durante el curso del tratamiento con abiraterona y prednisona.
- ✓ Los pacientes deben ser informados de que abiraterona no se debe tomar con los alimentos y que ningún alimento debe ser consumido durante al menos dos horas antes de tomar la dosis de abiraterona y durante al menos una hora después de la dosis de abiraterona se toma. Se les debe informar que los comprimidos deben tragarse enteros con agua, sin triturarla o masticarla. Los pacientes deben ser informados de que teniendo abiraterona con las causas de los alimentos aumentó la exposición, lo que puede dar lugar a reacciones adversas.
- ✓ Los pacientes deben ser informados de que abiraterona se toma una vez al día y prednisona se toma dos veces al día de acuerdo a las instrucciones de su médico.
- ✓ Los pacientes deben ser informados de que en caso de una dosis diaria perdida de abiraterona o prednisona, deben tomar su dosis normal al día siguiente. Si se salta más de una dosis al día los pacientes deben ser informados de informar a su médico.

PGR- ABIRATERONA V1.0 VARIFARMA	Fecha de creación: 20/Nov/2013	Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja N°: 31 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
------------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------	----------------------	--------------	----------------	----------------



- ✓ Los pacientes deben ser informados de los efectos secundarios comunes asociados con abiraterona, incluyendo edema periférico, hipopotasemia, hipertensión, pruebas de función hepática elevadas, y la infección del tracto urinario. Dirigir el paciente para obtener una lista completa de las reacciones adversas a los medicamentos en información del paciente.
- ✓ Los pacientes deben ser advertidos de que su función hepática se vigila por medio de análisis de sangre.
- ✓ Los pacientes deben ser informados de que abiraterona puede hacer daño al feto en desarrollo, por lo tanto, las mujeres que están embarazadas o mujeres que puedan estar embarazadas no deben manipular abiraterona sin protección, por ejemplo, guantes. Los pacientes también deben ser informados de que no se sabe si abiraterona o sus metabolitos están presentes en el semen y deben usar un preservativo si tiene relaciones sexuales con una mujer embarazada. El paciente debe usar un preservativo y otro método anticonceptivo eficaz si está teniendo sexo con una mujer de edad fértil. Estas medidas son necesarias durante y durante una semana después del tratamiento con abiraterona.

PGR- ABIRATERONA V1.0 VARIFARMA	Fecha de creación: 20/Nov/2013	de Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja N°: 82 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
------------------------------------	-----------------------------------	-------------------------------------	----------------------	--------------	----------------	----------------



Anexo 4: Guía Informativa para el Paciente y/o Cuidador del Paciente Usuario de Abiraterona Varifarma

**ABIRATERONA VARIFARMA 250 mg comprimidos
Acetato de abiraterona**

Este medicamento está sujeto a un Plan de Gestión de Riesgos lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que Usted pudiera tener a su médico.

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

- Conserve esta guía, ya que puede tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico que le prescribió este medicamento.
- 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 o farmacéutico incluso si se trata de Efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido de esta Guía Informativa

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

1. Qué es Abiraterona Varifarma y para qué se utiliza

Abiraterona Varifarma contiene un medicamento llamado acetato de abiraterona. Abiraterona Varifarma 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.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Abiraterona Varifarma

No tome este medicamento:

- si es alérgico al acetato de abiraterona o a cualquiera de los demás componentes de este

PGR- ABIRATERONA V1.0 VARIFARMA	Fecha de creación: 20/Nov/2013	de Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja N°: 33 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
------------------------------------	-----------------------------------	-------------------------------------	----------------------	--------------	----------------	----------------



Clinical Pharma

Juncal 4484 3º Piso - Buenos Aires – Argentina – C1425BAB

Tel./Fax: 4775-2640 y 4775-2869

Email: info@fpclinicalpharma.com.ar

Web site: www.fpclinicalpharma.com.ar

Medicamento

- si está embarazada o cree que pudiera estarlo. Abiraterona Varifarma no se debe utilizar en mujeres.
- 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 tomar este medicamento.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico 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
- 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
- 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

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

Análisis de sangre

Abiraterona Varifarma 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 Abiraterona Varifarma

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar ningún medicamento.

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto es importante porque Abiraterona Varifarma 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 de Abiraterona Varifarma. Esto puede dar lugar a efectos adversos o a que Abiraterona Varifarma no actúe tan bien como debería.

Abiraterona Varifarma con alimentos

- Este medicamento no se debe tomar con alimentos (ver sección 3, "Cómo tomar este medicamento").
- La toma de Abiraterona Varifarma con alimentos puede provocar efectos adversos.

Embarazo y lactancia

Abiraterona Varifarma no está indicado en las mujeres.

PGR- ABIRATERONA V1.0 VARIFARMA	Fecha de creación: 20/Nov/2013	de	Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja N°: 84 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
------------------------------------	-----------------------------------	----	----------------------------------	----------------------	--------------	----------------	----------------



Clinical Pharma

Juncal 4484 3° Piso - Buenos Aires - Argentina - C1425BAB

Tel./Fax: 4775-2640 y 4775-2869

Email: info@fpclinicalpharma.com.ar

Web site: www.fpclinicalpharma.com.ar

- 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 Abiraterona Varifarma.
- 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.

Conducción y uso de máquinas

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

Abiraterona Varifarma contiene lactosa y sodio

- Abiraterona Varifarma 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.

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

3. Cómo tomar Abiraterona Varifarma

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

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

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 Abiraterona Varifarma con alimentos.
 - Tome Abiraterona Varifarma como mínimo dos horas después de tomar cualquier alimento y no tome ningún alimento hasta al menos una hora después de tomar Abiraterona Varifarma.
 - Trague los comprimidos enteros con agua.
 - No parta los comprimidos.
 - Abiraterona Varifarma 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 Abiraterona Varifarma.
 - 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 Abiraterona Varifarma y prednisona o prednisolona.

Uso en niños

Este medicamento no se debe administrar a niños ni adolescentes.

Si toma más Abiraterona Varifarma del que debe

PGR- ABIRATERONA V1.0 VARIFARMA	Fecha de creación: 20/Nov/2013	Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja N°: 85 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
------------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------	----------------------	--------------	----------------	----------------

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

Si olvidó tomar Abiraterona Varifarma

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

Si interrumpe el tratamiento con Abiraterona Varifarma

No deje de tomar Abiraterona Varifarma 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 o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

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

Deje de tomar Abiraterona Varifarma 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, elevaciones en las pruebas de la función hepática, dolor en el pecho, trastornos del ritmo cardíaco, insuficiencia cardíaca, taquicardia, 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.

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

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en esta guía. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Abiraterona Varifarma

- 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 farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, Ayudará a proteger el medio ambiente.

PGR- ABIRATERONA V1.0 VARIFARMA	Fecha de creación: 20/Nov/2013	de Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja N°: 86 de 87	Autor: GY	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
------------------------------------	-----------------------------------	-------------------------------------	----------------------	--------------	----------------	----------------



Juncal 4484 3° Piso - Buenos Aires - Argentina - C1425BAB
 Tel./Fax: 4775-2640 y 4775-2869
 Email: info@fpclinicalpharma.com.ar
 Web site: www.fpclinicalpharma.com.ar

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
 Certificado N°
 Elaborado en: **Laboratorio Varifarma S.A.**
 Ernesto de las Carreras 2469, Becar (B1643AVK) - Buenos Aires - Argentina
Director Técnico: Nelson E. Corazza - Farmacéutico

“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”



CHIALE Carlos Alberto
 Administrador Nacional
 Ministerio de Salud
 ANMAT

PGR- VARIFARMA	 GOSIS Silvana	V1.0 Fecha creación: 20/Nov/2013	de Fecha de emisión: 12/Dic/2013	Hoja N°: 87 de 87	 LETAMENDIA Jorge Miguel	Revisó: ECF	Aprobó: ECF
	Co Directora Técnica laboratorio varifarma s.a. 30-68266770-9				Apoderado Laboratorio Varifarma S.A 30-68266770-9		

 VARIFARMA S.A.
ROTERONA
ABIRATERONA ACETATO 250 MG COMPRIMIDOS

PROYECTO DE PROSPECTO

ROTERONA
ABIRATERONA ACETATO 250 mg
Comprimidos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FORMULA CUALI - CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene:

Acetato de Abiraterona 250 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato 198.65 mg, Croscarmelosa sódica 42.90 mg, Povidona 35.75 mg, Lauril sulfato de sodio 28.60 mg, Celulosa microcristalina 141.22 mg, Dióxido de silicio coloidal 7.15 mg, Estearato de magnesio 10.73 mg.

ACCION TERAPEUTICA

Inhibidor de la biosíntesis de andrógenos.

INDICACIONES

ROTERONA en combinación con prednisona está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastático a la castración (CRPC, por sus siglas en ingles) que han recibido previamente quimioterapia con docetaxel.

FARMACOLOGIA

Mecanismo de acción

El acetato de abiraterona (ROTERONA) se convierte in vivo en abiraterona, un inhibidor de la biosíntesis de andrógenos, que inhibe la 17 α -hidroxilasa/c17,20-liasa (CYP17). Esta enzima se expresa en los tejidos tumorales testiculares, suprarrenales y de la próstata y es necesaria para la biosíntesis de andrógenos.

La CYP17 cataliza dos reacciones secuenciales: 1) la conversión de pregnolona y progesterona a sus derivados 17 α -hidroxi por la actividad de la 17 α -hidroxilasa y 2) la posterior formación de dehidroepiandrosterona (DHEA) y androstenediona, respectivamente, por actividad de la C17, 20 liasa. La DHEA y androstenediona son andrógenos y precursores de la testosterona. La inhibición de la CYP17 por la abiraterona también puede resultar en una mayor producción de mineralocorticoides por las glándulas suprarrenales (véase advertencias y precauciones).



**ABIRATERONA ACETATO 250 MG
COMPRIMIDOS**

El carcinoma de próstata sensible a andrógenos responde al tratamiento que disminuye los niveles de andrógenos. Las terapias de privación de andrógenos, tales como el tratamiento con agonistas de GnRH o la orquiectomía, disminuyen la producción de andrógenos en los testículos pero no afectan la producción de andrógenos por las glándulas suprarrenales o en el tumor.

FARMACOCINETICA

La farmacocinética de la abiraterona y del acetato de abiraterona se ha estudiado en individuos sanos y en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CRPC) luego de la administración de acetato de abiraterona. In vivo, el acetato de abiraterona se convierte en abiraterona. En los estudios clínicos, las concentraciones plasmáticas del acetato de abiraterona se encontraron por debajo de los niveles detectables ($< 0,2$ ng/ml) en $> 99\%$ de las muestras analizadas.

Absorción

La mediana del tiempo para alcanzar concentraciones plasmáticas máximas de abiraterona es de 2 horas luego de la administración oral de acetato de abiraterona a pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración. Se observa acumulación de abiraterona en el estado estacionario, con una exposición dos veces superior (AUC en estado estacionario) en comparación con una dosis única de 1.000 mg de acetato de abiraterona.

Los valores de estado estacionario (media \pm SD) de la C_{max} fueron de 226 ± 178 ng/ml y del AUC fueron 1173 ± 690 ng/ml con la dosis de 1.000 mg diaria en pacientes con CRPC metastásico. No se observó ninguna desviación importante de la proporcionalidad de la dosis en el rango de dosis de 250 mg a 1.000 mg.

La exposición sistémica de la abiraterona aumenta cuando el acetato de abiraterona se administra con alimentos. La C_{max} y el $AUC_{0-\infty}$ de la abiraterona fueron aproximadamente 7 y 5 veces mayores, respectivamente, cuando el acetato de abiraterona se administró con una comida de bajo contenido graso (7% de grasa, 300 calorías) y aproximadamente 17 y 10 veces mayores, respectivamente, cuando el acetato de abiraterona se administró con una comida de alto contenido graso (57% de grasa, 825 calorías). Dada la variación normal en el contenido y la composición de las comidas, la administración de ROTHERONA con las comidas puede dar lugar a exposiciones elevadas y altamente variables. Por lo tanto, no se deben consumir alimentos durante por lo menos dos horas antes y una hora después de tomar la dosis de ROTHERONA. Los comprimidos deben tragarse enteros con agua (Véase posología y administración).

Distribución y unión a proteínas



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

ROTERONA

ABIRATERONA ACETATO 250 MG
COMPRIMIDOS

La abiraterona se une altamente (>99%) a las proteínas plasmáticas humanas, la albúmina y la glicoproteína ácida alfa 1. El volumen de distribución aparente en el estado de equilibrio (media \pm SD) es de $19,669 \pm 13,358$ L. Los estudios *in Vitro* indican que a concentraciones clínicamente relevantes, el acetato de abiraterona y la abiraterona no son sustratos de la P-glicoproteína (P-gp) y que el acetato de abiraterona es un inhibidor de la P-gp. No se han realizado estudios con otras proteínas transportadoras.

Metabolismo

Luego de la administración oral de ^{14}C -acetato de abiraterona en cápsula, el acetato de abiraterona se hidroliza a abiraterona (metabolito activo). Es probable que la conversión se realice a través de la actividad estearasa (no se han sido identificado las estearasas) y no esté mediada por los CYP. Los dos principales metabolitos circulantes de abiraterona en el plasma humano son el sulfato de abiraterona (inactivo) y el abiraterona sulfato N-Oxido (inactivo), que representan alrededor del 43% de la exposición cada uno. CYP3A4 y SULT2A1 son las enzimas que intervienen en la formación de abiraterona sulfato N-oxido y SULT2A1 está involucrada en la formación de sulfato de abiraterona.

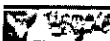
Excreción

En los pacientes con CRPC metastásico, la vida media terminal de abiraterona en el plasma (media \pm SD) es de 12 ± 5 horas. Luego de la administración oral de ^{14}C -acetato de abiraterona, aproximadamente 88% de la dosis radioactiva se recupera en las heces y aproximadamente el 5% en la orina. Los principales compuestos presentes en las heces son el acetato de abiraterona sin cambios y la abiraterona presentes en las heces son el acetato de abiraterona sin cambios y la abiraterona (aproximadamente el 55% y 22% de la dosis administrada, respectivamente).

Pacientes con insuficiencia hepática

La farmacocinética de abiraterona fue examinada en individuos con insuficiencia hepática inicial leve (n=8) o moderada (n=8) (Clase A y B de Child Pugh, respectivamente) y en 8 individuos de control sanos con función hepática normal. La exposición sistemática a la abiraterona después de una dosis oral única de 1000 mg administrada en ayunas aumentó aproximadamente 1,1 veces el 3,6 veces en pacientes con insuficiencia hepática inicial leve y moderada, respectivamente. La vida media de abiraterona se prolonga a aproximadamente 18 horas en individuos con insuficiencia hepática leve y a aproximadamente 19 horas en individuos con insuficiencia hepática moderada. ROTHERONA no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática inicial grave (Clase C de Child-Pugh) (Véase Posología y Administración y Uso en poblaciones específicas).

Pacientes con insuficiencia renal





VARI FARMA
S.A.

ROTERONA

ABIRATERONA ACETATO 250 MG
COMPRIMIDOS

La farmacodinámica de abiraterona se estudió en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) en hemodiálisis (n=8) y en individuos de control con función renal normal (n=8). El cohorte ESRD del estudio recibió una dosis única de 1000 mg de Abiraterona en ayunas una hora después de la diálisis, y las muestras para el análisis farmacocinético se recolectaron hasta 96 horas posteriores a la dosis. La exposición sistémica a la abiraterona después de una dosis oral única de 1000 mg no aumentó en los individuos con enfermedad renal en etapa terminal que reciben diálisis en comparación con los individuos con función renal normal (véase Uso de Poblaciones Específicas).

Interacciones medicamentosas

Los estudios in vitro con microsomas hepáticos humanos demostraron que la abiraterona es un inhibidor potente de CYP1A2 y CYP2D6 y un inhibidor moderado de CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4/5.

En un estudio in vivo de interacción fármaco-fármaco, la C_{max} y el AUC del dextrometorfano (sustrato de CYP2D6) aumentaron 2,8 y 2,9 veces, respectivamente cuando se administraron 30 mg de dextrometorfano con 1000 mg de acetato de abiraterona diarios (más 5 mg de prednisona dos veces al día). El AUC para el dextrometorfano, el metabolito activo del dextrometorfano, aumentó aproximadamente 1,3 veces (Véase interacciones Medicamentosas).

No se observó un aumento en la exposición sistémica de la teofilina en un estudio clínico que determinó los efectos de 1000mg de acetato de abiraterona diarios (más 5mg de prednisona dos veces al día) sobre una dosis única de 100 mg de teofilina, el sustrato de CYP1A2.

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

Prolongación del Intervalo QT

En un estudio abierto, multicéntrico, de grupo único, 33 pacientes con CRPC metastásico recibieron ROTHERONA por vía oral en una dosis de 1000 mg una vez al día por lo menos 1 hora antes o 2 horas después de una comida en combinación con 5 mg de prednisona por vía oral dos veces al día. Las evaluaciones hasta el día del Ciclo 2 no indicaron grandes cambios en el intervalo QTc (es decir > 20 ms) desde el inicio. Sin embargo, no se pueden excluir pequeños aumentos en el intervalo QTc (es decir, <10 ms) debido a acetato de abiraterona a causa de las limitaciones del diseño del estudio.

TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

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





LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

ROTERONA

**ABIRATERONA ACETATO 250 MG
COMPRIMIDOS**

El acetato de abiraterona y la abiraterona no indujeron mutaciones en el ensayo de mutagénesis microbiana (Ames) y no fue clastogénico en el ensayo citogénico in vitro con linfocitos humanos primarios ni en el ensayo in vivo de micronúcleos en ratas.

No se llevaron a cabo estudios toxicológicos sobre el desarrollo o la reproducción con acetato de abiraterona. En estudios realizados en ratas (de 13 y 26 semanas de duración) y monos (39 semanas), se observaron atrofia, aspermia/hipospemia e hiperplasia en el sistema reproductivo con ≥ 50 mg/kg/día en ratas y ≥ 250 mg/kg/día en monos y fueron congruentes con la actividad antiandrogénica farmacológica de la abiraterona (Véase Toxicología Preclínica). Estos efectos se observaron en ratas y monos en aproximadamente 1.14 y 0.6 la exposición clínica humana basada en el AUC, respectivamente.

Toxicología y/o farmacología en animales

En los estudios de 13 y 26 semanas realizados en ratas y en los estudios de 39 semanas realizados en monos, se presentó una reducción en los niveles circulantes de testosterona con acetato de abiraterona en aproximadamente la mitad de la exposición clínica humana basada en el AUC. Como resultado, se observaron disminuciones en el peso de los órganos y toxicidades en el aparato reproductor masculino y femenino, las glándulas suprarrenales, hígado, glándula pituitaria (ratas solamente) y las glándulas mamarias masculinas. Los cambios en los órganos reproductores son compatibles con la actividad farmacológica antiandrogénica del acetato de abiraterona. Se observó un aumento en la incidencia de cataratas en ratas, dependiendo de la dosis, a las 26 semanas a partir de ≥ 250 mg/kg/día (1,14 veces la exposición clínica humana basada en el AUC). En el estudio de 39 semanas con monos, no se observaron cataratas con las dosis más elevadas (2 veces la exposición clínica basada en el AUC). Todas las otras toxicidades después de un período de recuperación de 4 semanas.

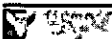
POSOLOGÍA Y ADMINISTRACION

La dosis recomendada de ROTHERONA es de 1000 mg administrados por vía oral una vez al día en combinación con 5 mg de prednisona administrados por vía oral dos veces al día. ROTHERONA debe tomarse con el estómago vacío. No se deben consumir alimentos durante por lo menos dos horas antes y una hora después de tomar la dosis de ROTHERONA (Véase Farmacología Clínica). Los comprimidos deben tragarse enteros con agua.

Lineamiento para la modificación de la dosis

Insuficiencia hepática

En los casos de pacientes con insuficiencia hepática inicial moderada (Clase B de Child-Pugh), reducir la dosis recomendada de ROTHERONA a 250 mg una vez al día. Se prevé que una dosis diaria de 250 mg en pacientes con insuficiencia hepática moderada genere





LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

ROTERONA

**ABIRATERONA ACETATO 250 MG
COMPRIMIDOS**

un área bajo la curva de concentración (AUC) similar al AUC observado en pacientes con una función hepática normal que reciben 1000 mg una vez al día. Sin embargo, no existen datos clínicos con la dosis de 250 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada y se recomienda tener precaución. En el caso de pacientes con insuficiencia hepática moderada, monitorear al ALT, AST y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con una frecuencia semanal durante el primer mes, cada dos semanas para los siguientes dos meses de tratamiento y una vez por mes en lo sucesivo. Si se producen elevaciones en la ALT y/o AST mayores a 5 veces el límite superior normal (LSN) o en la bilirrubina total mayores a 3 veces el LSN en pacientes con insuficiencia hepática moderada inicial, suspender ROTHERONA y no tratar nuevamente a los pacientes con ROTHERONA (Véase Uso en Poblaciones Específicas Y Farmacología Clínica).

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

Hepatotoxicidad

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

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

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

CONTRAINDICACIONES

Embarazo

ROTERONA puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. ROTHERONA está contraindicado en mujeres que están o pueden quedar embarazadas. Si se utiliza este medicamento durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada



LABORATORIO
VARIPARMA
S.A.

ROTERONA

**ABIRATERONA ACETATO 250 MG
COMPRIMIDOS**

mientras toma este medicamento, se le debe advertir sobre el peligro potencial para el feto.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

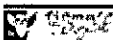
Utilizar ROTHERONA con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular. ROTHERONA puede causar hipertensión, hipocalcemia y retención de líquidos como consecuencia de un aumento en los niveles de mineralocorticoides provocado por la inhibición de CYP17 (Véase Reacciones Adversas y Farmacología Clínica). La administración concomitante de un corticosteroide inhibe la acción de la corticotropina (ACTH), lo cual provoca una reducción en la incidencia y gravedad de estas reacciones adversas. Se debe utilizar con cuidado al tratar pacientes con enfermedades subyacentes que pudieran verse afectadas con aumentos en la presión arterial hipocalcémica o retención de líquidos; como por ejemplo, aquellos con insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio reciente o arritmia ventricular. No se estableció la seguridad de ROTHERONA en pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda <50% o insuficiencia cardíaca de Clase III o IV según la NYHA ya que estos pacientes fueron excluidos del estudio clínico aleatorizado. Monitorear a los pacientes por hipertensión, hipocalcemia y retención de líquidos por lo menos una vez al mes. Controlar la hipertensión y la correcta hipocalcemia antes y durante el tratamiento con ROTHERONA.

Insuficiencia corticosuprarrenal

Se ha informado insuficiencia corticosuprarrenal en los estudios clínicos realizados en pacientes que recibieron ROTHERONA en combinación con prednisona luego de la interrupción de esteroides diarios y/o con estrés o infección concurrente. Utilizar con cuidado y monitorear por síntomas y signos de la insuficiencia corticosuprarrenal, especialmente en los pacientes a los que se les retira la prednisona, se les reduce la dosis de prednisona o experimentan estrés inusual. Los síntomas y signos de insuficiencia corticosuprarrenal pueden estar enmascarados por reacciones adversas asociadas con exceso de mineralocorticoides que se observaron en pacientes tratados con ROTHERONA. Si estuviera clínicamente indicado, realizar las pruebas adecuadas para confirmar el diagnóstico de insuficiencia corticosuprarrenal. Se puede indicar una dosis mayor de corticoesteroides antes, durante y después de situaciones estresantes (véase Advertencias y Precauciones).

Hepatotoxicidad

Han ocurrido aumentos marcados en las enzimas hepáticas que llevaron a la interrupción del fármaco o modificación de la dosis (Véase Reacciones Adversas). Medir los niveles de las transaminasas séricas (ALT y AST) y de la bilirrubina antes de comenzar el tratamiento con ROTHERONA, cada dos semanas durante los primeros tres meses del





LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

ROTERONA

**ABIRATERONA ACETATO 250 MG
COMPRIMIDOS**

tratamiento y una vez por mes en lo sucesivo. En el caso de los pacientes con insuficiencia hepática moderada inicial que reciben una dosis reducida de ROTHERONA de 250 mg, medir los niveles de ALT, AST y bilirrubina antes de comenzar el tratamiento, una vez por semana durante el primer mes, cada dos semanas durante los siguientes dos meses de tratamiento y una vez por mes en lo sucesivo. Medir inmediatamente los niveles séricos totales de bilirrubina, AST y ALT si se desarrollan síntomas o signos clínicos que sugieran hepatotoxicidad. Las elevaciones de AST, ALT o bilirrubina con respecto a los valores iniciales del paciente debe monitorearse con mayor frecuencia. Si los valores de AST o ALT se elevan en algún momento por encima de 5 veces el LSN, si o los valores de bilirrubina se elevan por encima de tres veces el LSN, interrumpir el tratamiento con ROTHERONA y monitorear de cerca la función hepática.

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

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

Efectos sobre el músculo esquelético:

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

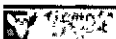
Efectos en los alimentos

ROTERONA debe tomarse con el estomago vacío. No se deben consumir alimentos durante por lo menos dos horas antes y una hora después de tomar la dosis de ROTHERONA. C_{max} y el $AUC_{0-\infty}$ (exposición) aumentaron hasta 17 y 10 veces más, respectivamente, cuando se administró una dosis única de acetato de abiraterona con una comida en comparación con el estado en ayunas. No se ha evaluado la seguridad de estos aumentos en las exposiciones cuando se administran dosis múltiples de acetato de abiraterona con alimentos (véase Posología y Administración y Farmacología Clínica).

Interacciones medicamentosas

Efectos de la ROTHERONA sobre las enzimas metabolizadoras de fármacos

ROTERONA es un inhibidor de la enzima hepática metabolizadora de fármacos CYP2D6. En un estudio de interacción fármaco-fármaco de CYP2D6, C_{max} y el AUC del dextrometorfano (sustrato de CYP2D6) aumentaron 2,8 y 2,9 veces, respectivamente, cuando se administró dextrometorfano con 1000 mg de acetato de abiraterona y 5 mg de





LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

ROTERONA

ABIRATERONA ACETATO 250 MG
COMPRIMIDOS

prednisona dos veces al día. Evitar la administración concomitante de acetato de abiraterona con sustratos de CYP2D6 que posean un índice terapéutico. Si no se pueden emplear tratamientos alternativos, actuar con precaución y considerar una reducción de la dosis del sustrato de CYP2D6 concomitante (Véase Farmacología Clínica).

Fármacos que inhiben o inducen las enzimas CYP3A4

Basado en los datos in vitro, ROTHERONA es un sustrato del CYP3A4. No se ha evaluado in vivo los efectos de fuertes inhibidores (por ejemplo, ketoconazol, itaconazol, claritromicina, atazanavir, nefazodona, saquinavir, telitromicina, ritonavir, indinavir, nelfinavir, voriconazol) o inductores del CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital) sobre la farmacocinética de abiraterona. Evitar o usar con precaución fuertes inhibidores o inductores del CYP3A4 durante el tratamiento con ROTHERONA (Véase farmacología Clínica).

Uso de poblaciones específicas

Embarazo

(Véase contraindicaciones)

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

Madres lactantes

ROTERONA no está indicado para usarse en mujeres. Se desconoce si el acetato de abiraterona se excreta en la leche materna. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche materna y debido al potencial de reacciones adversas serias de ROTHERONA en lactantes, se debe tomar la decisión si se discontinúa la lactancia o la administración del fármaco, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

Uso pediátrico

ROTERONA no está indicado en niños.

Uso geriátrico

De la cantidad total de pacientes en un estudio de fase 3 con ROTHERONA, el 71% de los pacientes tenían 65 años y más y el 28% de los pacientes tenían 75 años y más. No se observaron diferencias globales en la seguridad o eficacia entre estos pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes.

Pacientes con insuficiencia hepática



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

ROTERONA

ABIRATERONA ACETATO 250 MG
COMPRIMIDOS

Se estudio la farmacocinética de la abiraterona en individuos con insuficiencia hepática inicial leve (n=8) o moderada (n=8) (Clase A y B de Child-Pugh, respectivamente) y en 8 individuos sanos de control con función hepática normal. La exposición sistémica (AUC) de la abiraterona luego de una dosis diaria oral de 1000 mg de Abiraterona aumentó aproximadamente 1,1 veces y 3,6 veces en los individuos con insuficiencia hepática inicial leve y moderada, respectivamente, en comparación con los individuos con función hepática normal.

No se necesita un ajuste de la dosis para los pacientes con insuficiencia hepática inicial. Reducir la dosis recomendada de ROTHERONA a 250 mg una vez al día en los pacientes con insuficiencia hepática inicial moderada (Clase B de Child-Pugh). Suspender el tratamiento con ROTHERONA si se presentan elevaciones en la ALT o AST >5 veces el LSN o en la bilirrubina total >3 veces el LSN en pacientes con insuficiencia hepática inicial moderada (véase Posología y Administración y Farmacología Clínica).

No se ha estudiado la seguridad de ROTHERONA en pacientes con insuficiencia hepática inicial grave. Estos pacientes no deben recibir Abiraterona.

En el caso de pacientes que desarrollan hepatotoxicidad durante el tratamiento, puede requerirse su interrupción y un ajuste de la dosis (véase Posología y Administración, Advertencias y Precauciones y Farmacología Clínica).

Pacientes con insuficiencia renal

En un estudio de insuficiencia renal especializado, la media de los parámetros farmacocinéticos fueron comparables entre los individuos sanos con función renal normal (N=8) y aquellos con una enfermedad renal en la etapa terminal (ESRD, por sus siglas en inglés) o hemodiálisis (N=8) luego de una dosis oral única de 1000 mg de ROTHERONA. No se necesita un ajuste de dosis para los pacientes con insuficiencia renal (véase Posología y Administración y Farmacología Clínica).

Pacientes con insuficiencia renal

En un estudio de insuficiencia renal especializado, la media de los parámetros farmacocinéticos fueron comparables entre los individuos sanos con función renal normal (N=8) y aquellos con una enfermedad renal en etapa terminal (ESRD, por sus siglas en inglés) o hemodiálisis (N=8) luego de una dosis oral única de 1000 mg de ROTHERONA. No se necesita un ajuste de dosis para los pacientes con insuficiencia renal (véase Posología y Administración y Farmacología Clínica).

REACCIONES ADVERSAS

Los efectos adversos más comunes son edema periférico, Hipocalemia, Hipertensión e infección tracto urinaria.

Otras reacciones adversas importantes incluyen, trastornos cardíacos, hepatotoxicidad, y fracturas, Infecciones: sepsis, Trastornos respiratorios: alveolitis alérgica, Musculoesqueléticas: miopatía, rabdomiólisis, Gastrointestinales: diarrea.





ROTERONA

**ABIRATERONA ACETATO 250 MG
COMPRIMIDOS**

ROTERONA puede causar hipertensión, hipocalcemia, retención de líquidos como una consecuencia farmacodinámica del mecanismo de acción. En estudios clínicos, los efectos adversos mineralocorticoides fueron visto más comúnmente en los pacientes tratados con ROTHERONA que en pacientes tratados con placebo: hipocalcemia 21% versus 11%, hipertensión 16% versus 11% y retención de líquidos (edema periférico) 26% versus 20%, respectivamente. En pacientes tratados con ROTHERONA, CTCAE (versión 3.0) Grado 3 y 4 hipocalcemia y CTCAE (versión 3.0) Grados 3 y 4 hipertensión se observaron en 4% y el 2% de pacientes, respectivamente. Generalmente las reacciones mineralocorticoides fueron médicamente capaces de manejarse con éxito. El uso concomitante de corticoides reduce la incidencia y la severidad de estas reacciones adversas (ver sección 4.4)

Resumen tabulado de reacciones adversas

En estudios de pacientes con cáncer de próstata metastásico avanzado quienes usando una luteinizante liberadora de hormona homona análoga (LHRH), o donde previamente tratados con orquiectomía, ROTHERONA fue administrada a una dosis de 1,000 mg diarios en combinación con una dosis baja de prednisona o prednisolona (10 mg diarios).

Las reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos son listadas a continuación por categoría frecuente. Son definidas como las siguientes: 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).

Dentro de cada agrupación de frecuencia, los efectos indeseables se presentan en orden decrecientes de gravedad.

Tabla 1: Reacciones adversas identificadas en estudios clínicos.

Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes: infección tracto urinario Frecuentes: sepsis
Trastornos endocrinos	Poco frecuentes: insuficiencia adrenal
Trastornos del metabolismo y nutrición	Muy frecuentes: hipopotasemia Frecuentes: hipertrigliceridemia
Trastornos cardíacos	Frecuentes: insuficiencia cardíaca*, angina de pecho, arritmia, fibrilación



**LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.**

ROTERONA

**ABIRATERONA ACETATO 250 MG
COMPRIMIDOS**

	arterial, taquicardia. No conocida: infarto de miocardio
Trastornos vasculares	Muy frecuentes: hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raras: alveolitis alérgica ^a
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes: diarrea Frecuentes: dispepsia
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes: elevación de la Alanina aminotransferasa , elevación de la aspartato aminotransferasa
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Frecuentes: exantema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes: miopatía, rabdomiólisis
Trastornos renales y urinarios	Frecuente: hematuria
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Muy frecuente: edema periférico
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuentes: fracturas**

*La Insuficiencia cardíaca incluye insuficiencia congestiva, disfunción ventricular izquierda y disminución de la fracción de eyección.

** Fracturas incluyen todas las fracturas con la excepción de fractura patológica.

^a Notificaciones espontáneas procedentes de la experiencia postcomercialización.

El siguiente CTCAE (versión 3.0) Grado 3 reacciones adversas ocurridas en pacientes tratados con ROTHERONA: Hipocalemia 3% infección tracto urinaria, alanina aminotransferasa aumentada, hipertensión, aspartato aminotransferasa aumentada, fracturas 2%; edema periférico, insuficiencia cardíaca y fibrilación arterial cada 1%. CTCAE (versión 3.0) Grado 3 hipertrigliceridemia y angina de pecho ocurridas en el 1% de pacientes. CTCAE (versión 3.0) Grado 4 edema periférico, hipocalemia, infección tracto urinario, insuficiencia cardíaca y fracturas ocurridas en el 1% de los pacientes.

SOBREDOSIFICACIÓN

No ha habido informes de sobredosis de ROTHERONA durante los estudios clínicos.

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



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

ROTERONA

**ABIRATERONA ACETATO 250 MG
COMPRIMIDOS**

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

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

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

PRESENTACION

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

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Almacenar entre 15°C a 30°C.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Este medicamento debe expendirse bajo receta médica y no puede repetirse sin una nueva receta.

Elaborado en:

Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar, Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Nelson Eugenio Corazza – Farmacéutico.



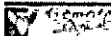
GOSIS Silvina
Co Directora Técnica
laboratorio varifarma s.a.
30-68266770-9



LETAMENDIA
Apoderado
Laboratorio Va
30-68266770-9



CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT





LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

ROTERONA

**ABIRATERONA ACETATO 250 MG
COMPRIMIDOS**

PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO

ROTERONA

**ABIRATERONA ACETATO 250 mg
COMPRIMIDOS**

Lote:

Vencimiento:

Condición de almacenamiento

Conservar entre 15°C y 30°C, en su envase original

Elaborado en:

Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar, Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Nelson Eugenio Corazza – Farmacéutico.



firma/
Digital

GOSIS Silvina
Co Directora Técnica
laboratorio varifarma s.a.
30-68266770-9



firma/

Digital

LETAM

Apoder.

Laborat

30-6826



firma/
Digital

CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT
S.A



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

ROTERONA

**ABIRATERONA ACETATO 250 MG
COMPRIMIDOS**

PROYECTO DE ROTULO

**ROTERONA
ABIRATERONA ACETATO 250 mg
Comprimidos**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Fórmula cuali-cuantitativa

Cada comprimido contiene:

Acetato de Abiraterona 250 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato 198.65 mg,
Croscarmelosa sódica 42.90 mg, Povidona 35.75 mg, Lauril sulfato de sodio 28.60 mg,
Celulosa microcristalina 141.22 mg, Dióxido de silicio coloidal 7.15 mg, Estearato de
magnesio 10.73 mg

Presentación

Envase conteniendo 120 comprimidos

Lote:

Vencimiento:

Condición de almacenamiento

Conservar entre 15°C y 30°C, en su envase original

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado No:

Este medicamento debe expendirse bajo receta médica y no puede repetirse sin una nueva receta.

Elaborado en:

Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar, B

Director Técnico: Nelson Eugenio Corazza – Farmaco



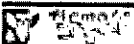
Dr. Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT



LETAMENDIA Jorge Miguere
Apoderado
Laboratorio Varifarma S.A
30-68266770-9



GOSIS Silvina
Co Directora Técnica
laboratorio varifarma s.a.
30-68266770-9





Buenos Aires, 18 DE SEPTIEMBRE DE 2014.-

DISPOSICIÓN N° 6687

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 57529

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

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIO VARIFARMA S.A.

N° de Legajo de la empresa: 7216

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: ROTERONA

Nombre Genérico (IFA/s): ABIRATERONA ACETATO

Concentración: 250 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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

Página 1 de 4



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

ABIRATERONA ACETATO 250 mg

Excipiente (s)

LACTOSA MONOHIDRATO 198,65 mg NÚCLEO
CROSCARMELOSA SODICA 42,9 mg NÚCLEO
POVIDONA 35,75 mg NÚCLEO
LAURIL SULFATO DE SODIO 28,6 mg NÚCLEO
CELULOSA (MICROCRISTALINA) 141,22 mg NÚCLEO
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 7,15 mg NÚCLEO
ESTEARATO DE MAGNESIO 10,73 mg NÚCLEO

Solventes: No corresponde

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

Envase Primario: FRASCO PEAD INACTÍNICO CON TAPA

Contenido por envase primario: FRASCO PEAD INACTÍNICO CONTENIENDO 120 COMPRIMIDOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: CAJA CONTENIENDO UN FRASCO PEAD INACTINICO CONTENIENDO 120 COMPRIMIDOS

Presentaciones: 120

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: PROTEGIDO DE LA LUZ

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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

Código ATC: L02BX03

Clasificación farmacológica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: En combinación con prednisona está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastático a la castración (CRPC, por sus siglas en ingles) que han recibido previamente quimioterapia con docetaxel.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S.A.	8293/10 428/10	ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S.A.	8293/10 428/10	ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S.A.	8293/10 428/10	ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

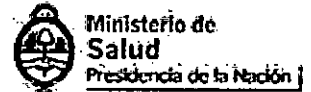
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2151
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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



Expediente N°: 1-0047-0001-000314-13-3



CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT

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

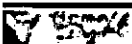
Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161.
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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

Página 4 de 4



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-