

Teronred Comprimidos Recubiertos 250 mg y 500 mg
Abiraterona Acetato
Ficha Técnica

NOMBRE COMERCIAL DEL MEDICAMENTO

TERONRED Comprimidos Recubiertos 250 mg.
TERONRED Comprimidos Recubiertos 500 mg.

GRUPO FARMACOTERAPEUTICO

Tratamiento endocrino, antagonistas de hormonas y agentes relacionados

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Abiraterona (como Acetato) 250 mg.

Excipientes: Lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, povidona, laurilsulfato de sodio, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, hipromelosa, dióxido de titanio, macrogol.

Cada comprimido recubierto contiene:

Abiraterona (como Acetato) 500 mg.

Excipientes: Lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, povidona, laurilsulfato de sodio, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, hipromelosa, dióxido de titanio, macrogol.

FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos

PARTICULARIDADES CLÍNICAS

Indicaciones

Teronred en combinación con prednisona o prednisolona está indicado para:-El tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a castración en hombres adultos que son asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de deprivación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aun clínicamente indicada .- El tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en hombres adultos cuya enfermedad ha progresado durante o tras régimen de quimioterapia basado en Docetaxel.

DOSIS Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN:

Posología

La dosis recomendada de Teronred es de 1.000 mg. (cuatro comprimidos de 250 mg o dos comprimidos de 500 mg) administrado por vía oral, en una sola dosis diaria en combinación con prednisona 5 mg. oral administrada dos veces al día, Teronred debe administrarse con el estómago vacío, no se debe tomar en conjunto con alimentos y debe dejarse pasar al menos 2 horas luego de haber consumido alimentos para administrar una dosis de Teronred y al menos esperar 1 hora luego de administrada la dosis del medicamento. Los comprimidos deben tragarse enteras con agua. No aplaste o mastique los comprimidos.

a) Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con una moderada alteración hepática (Child-Pugh clase B), reduzca la dosis recomendada de Teronred es 250 mg. una vez al día. Se predice que una dosis diaria de 250 mg. en pacientes con insuficiencia hepática moderada da como resultado un área bajo la curva de concentración (AUC) similar al AUC observado en pacientes cuya función hepática es normal y que reciben una dosis diaria de 1.000 mg., sin embargo, no hay datos clínicos a la dosis de 250 mg. administrados una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada, por lo que se recomienda precaución. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, controle ALT, AST y bilirrubina antes del inicio del tratamiento, todas las semanas durante el primer mes de tratamiento, cada dos semanas posterior al primer mes de tratamiento y mensualmente a partir de entonces. Si se producen aumentos de ALT y/o AST superiores a 5 veces al límite superior normal (LSN) o de bilirrubina a 3 veces LSN en pacientes con insuficiencia hepática moderada insipiente, suspenda la administración de Teronred y no vuelva a tratar al paciente con acetato de abiraterona.

No use Teronred con pacientes con alteraciones hepáticas severas (Child-Pugh clase C).

- a. Hepatotoxicidad: en pacientes que desarrollan hepatotoxicidad durante el tratamiento (elevación de la alanina aminotransferasa (ALT) o de la aspartato aminotransferasa (AST) más de 5 veces por sobre el límite superior (LSN) o de bilirrubina 3 veces LSN, se debe interrumpir el tratamiento inmediatamente. Una vez que las pruebas de función hepática vuelvan a los valores basales del paciente, el tratamiento puede reanudarse con dosis reducidas de 750 mg. una vez al día una vez que los valores sanguíneos de las enzimas hepáticas de AST y ALS sea menos o igual a 2,5 veces el LSN y la bilirrubina total sea menos o igual que 1,5 veces el LSN. En 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 dosis de 750 mg. una vez al día, el tratamiento se puede reanudar con dosis reducidas de 500 mg. administrados una vez al día, una vez que el paciente regrese a una línea base en las pruebas de función hepática con valores de AST y ALT menores o iguales a 2,5 veces el LSN y de bilirrubina total menores o iguales a 1,5 veces el LSN.

Si la hepatotoxicidad reaparece con una dosis de 500 mg. una vez al día, discontinúe el tratamiento con Teronred. Se desconoce la seguridad de un tratamiento con Teronred (acetato de abiraterona) en pacientes que desarrollan niveles de AST o ALT igual o superiores a 20 veces el LSN y/o de bilirrubina total mayor o igual a 10 veces el LSN. Discontinúe el tratamiento con Teronred en pacientes que han desarrollado una elevación de ALT superiores a 3 veces el LSN y de bilirrubina total superiores a 2 veces el LSN en ausencia de una obstrucción biliar u otras causas responsables de la elevación concurrente.

b) Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, no existe experiencia clínica en pacientes con cáncer de próstata o insuficiencia renal grave, por lo que se recomienda precaución en estos pacientes.

Pauta de modificación de dosis para inductores fuertes de CYP3A4

Evite el uso concomitante de inductores de CYP3A4 (fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital) durante el tratamiento con Teronred. Aunque no hay datos clínicos que indiquen ajustes de dosis en pacientes.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad al principio activo (acetato de abiraterona) o a alguno de los excipientes incluidos en la fórmula.
- Mujeres embarazadas o que puedan estarlo.
- Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO:

- a) Hipertensión, hipopotasemia, retención de líquidos e insuficiencia cardíaca por exceso de mineralocorticoides.

Teronred puede causar hipertensión, hipopotasemia y retención de líquidos como consecuencia del aumento de las concentraciones de mineralocorticoides resultantes de la inhibición de CYP17. La administración simultánea de un corticoide suprime el efecto de la hormona Adrenocorticotrófica (ACTH), reduciendo con ellos la incidencia y la gravedad de estas reacciones. Este medicamento se debe administrar con precaución a pacientes con hipopotasemia (ej. Pacientes tratados con glucósidos cardíacos) o con retención de líquidos (ej. pacientes con insuficiencia cardíaca, angina de pecho grave o inestable, infarto de miocardio resistente o arritmia ventricular y pacientes con insuficiencia renal grave. No se estableció seguridad para **Teronred** en pacientes cuya fracción de eyección ventricular izquierda es menor a 50% o insuficiencia cardíaca de clase III o IV según la New York Association (NYHA), o para insuficiencias cardíacas de clase II a IV de NYHA. Monitoree a los pacientes con hipertensión, hipocalcemia y retención de líquidos al menos una vez al mes. Controle la hipertensión y corrija la hipocalcemia antes y durante el tratamiento con Teronred.

- b) Insuficiencia adrenocortical

La insuficiencia adrenocortical ocurrió en dos estudios clínicos aleatorios en un 0,5% de los pacientes que tomaron acetato de abiraterona y en 0,2% de los pacientes que tomaron placebo. La insuficiencia adrenocortical fue reportada en pacientes que recibieron acetato de abiraterona en combinación con prednisona, seguidos de la interrupción del esteroide diario y/o con infecciones concurrentes o estrés. Tenga precaución y vigile los síntomas y signos de insuficiencia adrenocortical, especialmente si a los pacientes se les retira prednisona, tienen reducciones en la dosis de prednisona o experimental un stress inusual. Los síntomas y signos de insuficiencia adrenocortical pueden estar enmascarados por reacciones adversas relacionadas con el exceso de mineralocorticoides en pacientes tratados con acetato de abiraterona. Si esta clínicamente indicado, realice las pruebas adecuadas para confirmar el diagnóstico de insuficiencia adrenocortical. EL aumento de la dosis de corticosteroides puede estar indicado antes, durante y después de situaciones estresantes (consulte en Advertencias y precauciones).

Hepatotoxicidad e insuficiencia hepática

Basados en experiencia post comercialización, ha habido toxicidad hepática grave asociada a acetato de abiraterona (Teronred), que incluye hepatitis fulminante, insuficiencia hepática aguda y muertes.

En los dos ensayos clínicos aleatorios, se notificaron aumentos de ALT y AST de al menos 5 veces el límite superior normal (LSN), en el 4% de los pacientes que recibieron acetato de abiraterona. Típicamente durante los primeros 3 meses después de comenzar el tratamiento. Pacientes cuya ALT y AST inicial se encontraba elevada tenían una mayor probabilidad de experimentar una elevación de las pruebas hepáticas que aquellos sujetos que comenzaban con valores normales. La interrupción del tratamiento debido a un aumento de las enzimas hepáticas ocurrió en el 1% de los pacientes que tomaron acetato de abiraterona. No se informaron muertes vinculadas con Teronred debido a eventos de hepatotoxicidad.

Medir los niveles de transaminasas séricas (ALT y AST) y bilirrubina total antes de comenzar el tratamiento con Teronred, cada dos semanas durante los primeros tres meses de tratamiento y mensualmente a partir de ese momento. En pacientes con insuficiencia hepática moderada que reciben una dosis reducida de Teronred de 250 mg., mida ALT, AST y bilirrubina antes del inicio del tratamiento, todas las semanas durante el primer mes, cada dos semanas durante dos meses siguientes al inicio del tratamiento y mensualmente a partir de entonces. Medir con prontitud la bilirrubina total sérica, ALT y la AST si presentan síntomas clínicos o signos sugestivos de desarrollo de hepatotoxicidad. Incrementos de AST, ALT o bilirrubina en pacientes por sobre los niveles iniciales debería conllevar una monitorización más frecuente. Si en algún momento los niveles séricos de AST o ALT aumentan por encima de 5 veces el LSN, o la bilirrubina se eleva por encima de tres veces el LSN, interrumpa el tratamiento con Teronred y supervise la función hepática del paciente.

Un reinicio en el tratamiento con niveles de dosis reducidos de Teronred puede realizarse solo después de que las pruebas de función hepática vuelvan a sus niveles basales o que AST y ALT tengan niveles iguales o inferiores a 2,5 veces LSN y que la bilirrubina total sea menor o igual a 1,5 el LSN.

Interrumpir de forma permanente el tratamiento con Teronred en pacientes que desarrollan una elevación permanente de ALT superior a 3 veces el LSN y bilirrubina total mayor a 2 veces el LSN en ausencia de obstrucción biliar u otras causas responsables de la elevación.

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA Teronred Comprimidos Recubiertos 250 mg- 500 mg

Se desconoce la seguridad de un retratamiento con Teronred de pacientes que desarrollan niveles de AST o ALT mayores o iguales a 20 veces el LSN y/o con valores de bilirrubina mayor o igual a 10 veces el LSN.

Discontinuar uso Corticosteroides y cobertura en situaciones de stress

Se recomienda precaución y se debe controlar la insuficiencia adrenocortical si a los pacientes se les retira el uso de prednisona o de prednisolona. Si se continua con el tratamiento de Teronred una vez discontinuado el uso de corticosteroides, los pacientes deben controlarse para detectar síntomas de exceso de mineralocorticoides.

En pacientes con prednisona o prednisolona que están sujetos a un estrés inusual, se puede indicar una dosis mayor de corticosteroides antes, durante y después de la situación estresante.

Densidad ósea

En hombres con cáncer de próstata metastásico avanzado la densidad ósea puede estar reducida. El uso de Teronred en combinación con un glucocorticoide puede aumentar este efecto.

Uso previo de ketoconazol

Pueden esperarse tasas de respuesta menor en pacientes previamente tratados con ketoconazol.

Hiperglucemia

El uso de glucocorticoides podría aumentar los niveles de glucemia, por lo tanto, el nivel de azúcar en sangre debe medirse con frecuencia en pacientes con diabetes.

Uso de quimioterapia

No se ha establecido la seguridad y eficacia del uso concomitante de Teronred con una terapia citotóxica

Riesgos potenciales

En pacientes con cáncer metastásico tratados con Teronred puede aparecer anemia y disfunción sexual

Efectos musculo esqueléticos

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA Teronred Comprimidos Recubiertos 250 mg- 500 mg

Se han informado casos de miopatía en algunos pacientes tratados con acetato de abiraterona. Algunos pacientes tuvieron rabdomiólisis 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 Teronred. Se recomienda precaución en los pacientes tratados simultáneamente con medicamentos asociados a casos de miopatías/rabdomiólisis.

Interacciones con otros medicamentos

Debido al riesgo de disminución de los niveles séricos de acetato de abiraterona (Teronred), durante el tratamiento se deben evitar inductores potentes del CYP3A4 a menos que no exista otra alternativa terapéutica.

Uso geriátrico

Del total de pacientes que recibieron acetato de abiraterona en ensayos de fase 3, el 73% de los pacientes tenían 65 años o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad o en la efectividad entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes. Otra experiencia clínica informada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y los más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunos individuos mayores.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Drogas que inhiben o inducen CYP3A4

Basados en información *in vitro*, el acetato de abiraterona es sustrato del CYP3A4.

En un ensayo dedicado a determinar interacciones de medicamentos, la administración concomitante de rifampicina, un potente inductor del CYP3A4, disminuyó la exposición de acetato de abiraterona en un 55%. Evite los inductores fuertes de CYP3A4 durante el tiempo en que el paciente se encuentre en tratamiento con acetato de abiraterona. Si se debe administrar un inductor fuerte de CYP3A4, aumente la frecuencia de dosificación de Teronred.

En otro ensayo dedicado a la interacción de medicamentos, la administración de ketoconazol, un fuerte inhibidor de CYP3A4, no tuvo un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética del acetato de abiraterona.

Efectos de Teronred en la concentración plasmática de otros medicamentos

El acetato de abiraterona es un inhibidor de las enzimas hepáticas metabolizadoras CYP2D6 y CYP2C8. En un estudio de interacción fármaco – fármaco evaluar los efectos del acetato de abiraterona (administrado en conjunto con prednisona) con una sola dosis de dextrometorfano, un sustrato del CYP2D6, la C_{max} y la concentración sistémica de dextrometorfano (AUC) aumentaron 2.8 y 2.9 veces respectivamente, cuando se administró dextrometorfano con una dosis diaria de 1.000 mg. de acetato de Abiraterona y una dosis de 5 mg. de prednisona administrada dos veces al día. Se debe evitar la

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA Teronred Comprimidos Recubiertos 250 mg- 500 mg

administración en conjunto de acetato de abiraterona con sustratos metabolizados por el CYP2D6 que posean un índice terapéutico estrecho (por ejemplo, tioridazina). Si no se pueden utilizar tratamientos alternativos, tenga precaución y considere una reducción de la dosis del fármaco concomitante metabolizado por CYP2D6.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo, medicamento categorizado tipo X

El acetato de abiraterona puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas en función de su mecanismo de acción y de evidencia en animales. Si bien no existen estudios adecuados y bien controlados con acetato de abiraterona en mujeres embarazadas, Teronred no se encuentra indicado para su uso en mujeres, es importante saber que el uso de un inhibidor de CYP17 por parte de la madre podría afectar el desarrollo del feto. El acetato de abiraterona causó toxicidad en el desarrollo de ratas preñadas a exposiciones que fueron menores que en los pacientes que recibieron dosis recomendada. Teronred se encuentra contraindicado en mujeres que están o que pueden estar embarazadas. Si este medicamento se usa durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma este medicamento, infórmele sobre el posible peligro para el feto y el posible riesgo de pérdida durante el embarazo. Advértale a las mujeres potencialmente fértiles que eviten quedar embarazadas durante el tratamiento con Teronred.

Anticoncepción en hombres y mujeres

Se desconoce si el acetato de Abiraterona o los productos de su metabolismo 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. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva.

Lactancia

Teronred no está indicado para su uso en mujeres. Se desconoce si el acetato de abiraterona se excreta por la leche materna. Debido a que muchos medicamentos son extradados por la leche materna y debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en el lactante, se debe tomar la decisión de discontinuar el uso de Teronred o de suspender la lactancia, evaluando la importancia del fármaco para la madre.

Efectos en la habilidad para conducir y manejar

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

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

**Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA Teronred Comprimidos
Recubiertos 250 mg- 500 mg**

En un análisis de las reacciones adversas en el conjunto de estudios Fase III de Teronred, las reacciones adversas que se observaron en $\geq 10\%$ de los pacientes fueron edema periférico, hipopotasemia, hipertensión, infección urinaria, y elevación de la alanina aminotransferasa (ALT) y/o elevación de la aspartato aminotransferasa (AST).

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

Teronred puede causar hipertensión, hipopotasemia y retención de líquidos como consecuencia farmacodinamia de su mecanismo de acción. En los ensayos Fase III, las reacciones adversas esperadas a los mineralocorticoides se observaron con más frecuencia en los pacientes tratados con acetato de abiraterona que en los que recibieron placebo: hipopotasemia 18% frente al 8 %; hipertensión 22% frente al 16% y retención de líquidos (edema periférico) 23% frente al 17%, respectivamente. En los pacientes tratados con acetato de abiraterona, se observaron hipopotasemia Grado 3 y 4 de CTCAE (versión 4.0) en el 6% y el 2% de los pacientes, hipertensión arterial Grado 3 y 4 de CTCAE (versión 4.0) en el 8% y el 5% de los pacientes, y retención de líquidos (edema periférico) Grados 3 y 4 en el 1% y el 1% de los pacientes, respectivamente. Las reacciones a los mineralocorticoides generalmente se controlaron bien con tratamiento médico. El uso simultáneo de un corticosteroide reduce la incidencia y la intensidad de estas reacciones adversas.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en post comercialización del producto se enumeran a continuación en orden de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

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

Tabla 1: Reacciones adversas identificadas en post-comercialización

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa y frecuencia
Infecciones e infestaciones	muy frecuentes: infección urinaria frecuentes: sepsis
Trastornos endocrinos	poco frecuentes: insuficiencia adrenal
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	muy frecuentes: hipopotasemia frecuente: hipertrigliceridemia

**Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA Teronred Comprimidos
Recubiertos 250 mg- 500 mg**

Trastornos cardiacos	frecuentes: insuficiencia cardiaca*, angina de pecho, fibrilación auricular, taquicardia poco frecuentes: otras arritmias no conocida: infarto de miocardio, prolongación del intervalo QT
Trastornos vasculares	muy frecuentes: hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	raras: alveolitis alérgica ^a
Trastornos gastrointestinales	muy frecuentes: diarrea frecuente: dispepsia
Trastornos hepatobiliares	muy frecuentes: elevación de la AST y/o elevación de la ALT ^b raras: hepatitis fulminante, insuficiencia hepática aguda
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	frecuentes: exantema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	poco frecuentes: miopatía, rabdomiólisis
Trastornos renales y urinarios	frecuentes: hematuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	muy frecuentes: edema periférico
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	frecuentes: fracturas**

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

** Fracturas incluyen osteoporosis y todas las fracturas excepto las fracturas patológicas.

^a Notificaciones espontáneas procedentes de la experiencia post-comercialización.

^b Elevación de la alanina aminotransferasa y/o elevación de la aspartato aminotransferasa, incluye elevación de la ALT, elevación de la AST y disfunción hepática.

Descripción de algunas reacciones adversas

Hepatotoxicidad

Se ha notificado hepatotoxicidad con elevación de ALT, AST y bilirrubina total en pacientes tratados con acetato de abiraterona.

La experiencia de sobredosis con Teronred en humanos es limitada.

La experiencia en humanos a causa de sobredosis es limitada

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA Teronred Comprimidos Recubiertos 250 mg- 500 mg

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

Propiedades farmacológicas

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

El acetato de abiraterona (Teronred) se convierte in vivo a abiraterona, un inhibidor de la biosíntesis de los andrógenos. Que inhibe la enzima 17α -hidroxilasa/C17,20-liasa (CYP17). Esta enzima es expresada en tejido testicular, adrenal, y en tejidos de tumores prostáticos y es requerida para la biosíntesis de andrógenos.

CYP17 cataliza la conversión de pregnenolona y progesterona a los precursores de la testosterona, DHEA y androstenediona, respectivamente, por 17α -hidroxilación y rotura del enlace C17,20. La inhibición del CYP17 produce también un aumento de la producción de mineralocorticoides por las glándulas suprarrenales.

El carcinoma de próstata sensible a los andrógenos responde al tratamiento que reduce los niveles de andrógenos, los tratamientos de privación de andrógenos, como el tratamiento con análogos de la LHRH o la orquiectomía, disminuyen la producción de andrógenos en el testículo o en el tumor.

Teronred disminuye los niveles de testosterona sérica y otros andrógenos en pacientes en el ensayo clínico de fase 3 controlado con placebo. No es necesario controlar el efecto sobre los niveles séricos de testosterona.

Se pueden observar cambios en los niveles séricos de antígeno prostático específico (PSA), pero no se ha demostrado que se correlacionen con el beneficio clínico en pacientes individuales.

Propiedades farmacocinéticas

Después de la administración del acetato de abiraterona, se ha estudiado la farmacocinética de la abiraterona y el acetato de abiraterona en sujetos sanos y en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración. In vivo el acetato de abiraterona se convierte en abiraterona. En estudios clínicos, las concentraciones plasmáticas de acetato de abiraterona estuvieron por debajo de los niveles detectable (<0.2 ng/mL) en >99% de las muestras analizadas.

Absorción

Después de la administración oral de Teronred a pacientes con CRPC metastásico, el tiempo medio para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas de abiraterona es de 2 horas. La acumulación de abiraterona se observa en estado estacionario, con una exposición 2 veces mayor (AUC en estado estacionario) en comparación con una dosis única de 1.000 mg. de acetato de abiraterona.

A dosis de 1.000 mg. diarios en pacientes con CRPC, los valores de estado estacionario (media \pm DE) de C_{max} fueron 226 ± 178 ng/mL y de AUC fueron 993 ± 639 ng.hr/mL. No se observó una desviación importante cuando la dosis se duplicó de 1.000 mg. a 2.000 mg. (8% incremento en el AUC medio).

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA Teronred Comprimidos Recubiertos 250 mg- 500 mg

La disponibilidad sistémica de abiraterona aumenta cuando el acetato de abiraterona se administra en conjunto con alimentos. En sujetos sanos, la C_{max} y la AUC-∞ de abiraterona eran aproximadamente 7 y 5 veces mayor respectivamente, cuando se administró una dosis única de acetato de abiraterona con una comida baja en grasas (7% de grasa, 300 calorías) los niveles eran 17 y 10 veces mayor respectivamente, cuando se administró una dosis única de acetato de abiraterona con una comida rica en grasas (57% de grasa, 825 calorías) en comparación comparado con ayuno durante la noche. La AUC - ∞ de abiraterona fue aproximadamente 7 veces o 1,6 veces mayor respectivamente, cuando se administró una dosis única de acetato de abiraterona 2 horas después o 1 hora antes de una comida con contenido graso medio (25% de grasa, 491 calorías) comparado con ayuno durante la noche.

Las exposiciones sistémicas de abiraterona en pacientes con CRPC metastásico después de dosis repetidas de acetato de abiraterona fueron similares cuando se tomó acetato de abiraterona con comidas bajas en grasa durante 7 días y aumento aproximadamente 2 veces cuando se tomaron comidas con alto contenido graso durante 7 días, comparado cuando se toman al menos 2 horas después de una comida y al menos 1 hora antes de una comida durante 7 días.

Dada la variación normal en el contenido y composición de las comidas, tomar Teronred con las comidas tiene potencial de generar concentraciones aumentadas del fármaco y altamente variables. Por lo tanto, no se debe consumir ningún alimento al menos dos horas antes de tomar la dosis de Teronred. Los comprimidos se deben tragar enteros con agua.

Distribución y unión a proteínas

La abiraterona está altamente unida (>99%) a proteínas plásticas humanas, la albumina y la glucoproteína ácido alfa-1. El volumen aparente de distribución en estado estacionario (media ± desviación estándar) es de 19.669 ± 13.358 L. los estudios in vitro muestran que, a concentraciones clínicamente relevantes, el acetato de abiraterona y la abiraterona no son sustrato de la glicoproteína P (P-gp) y que el acetato de abiraterona actúa como inhibidor de P-gp.

Metabolismo

Después de la administración oral de Teronred (acetato de abiraterona), el acetato de abiraterona es hidrolizado a abiraterona (metabolito activo). La conversión está vinculada con la actividad de esterasas (las esterasas no se han identificado) y no mediante CYP. Los dos principales metabolitos circulantes de la abiraterona en el plasma humano son el sulfato de abiraterona (inactivo) y el N-óxido de sulfato de abiraterona (inactivo), que representan alrededor del 43% la concentración. CYP3A4 y SULT2A1 son enzimas involucradas en la formación del N-óxido de sulfato de abiraterona y SULT2A1 es el responsable de la formación del sulfato de abiraterona.

Excreción

La vida media de la abiraterona en plasma en pacientes con CRPC metastásico (media ± DE) es de 12 ± 5 horas. Después de la administración oral de acetato de Abiraterona, aproximadamente el 88% de la dosis se recupera de las heces y aproximadamente un 5% desde la orina. Los principales compuestos presentes en las heces son acetato de abiraterona y abiraterona (aproximadamente 55% y 22% de la dosis administrada, respectivamente)

Poblaciones especiales

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA Teronred Comprimidos Recubiertos 250 mg- 500 mg

Pacientes con insuficiencia hepática

Se examinó la farmacocinética de la abiraterona en sujetos con insuficiencia hepática leve (N=8) o moderada (N=8) (clase A y B de Child-pugh respectivamente) y en 8 sujetos sanos de control con función hepática normal. La concentración sistémica de abiraterona después de la administración de una única dosis de 1.000 mg. en ayunas aumento aproximadamente 1.1 veces y 3.6 veces en sujetos con insuficiencia hepática inicial leve y moderada, respectivamente. La vida media de abiraterona se prolonga aproximadamente a 18 horas en sujetos con insuficiencia hepática leve y aproximadamente a 19 horas en sujetos con insuficiencia hepática moderada.

En otro ensayo, se examinó la farmacocinética de la abiraterona en sujetos con insuficiencia hepática grave (N=8) y en 8 sujetos de control sanos con función hepática normal. La exposición sistémica (AUC) de abiraterona aumentó aproximadamente 7 veces en sujetos con insuficiencia hepática grave en comparación con los sujetos con función hepática normal, lo que resultó en un aumento de dos veces la fracción de fármaco libre en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes con insuficiencia renal

Se examinó la farmacocinética de la abiraterona en pacientes con enfermedad en etapa terminal (ERET), en un programa estable de hemodiálisis (N=8) y en sujetos con función renal normal (N=8). En la cohorte de la ERET del ensayo, se administró una dosis única de 1.000 mg. de abiraterona en ayunas una hora después de la diálisis, y se recogieron muestras para el análisis farmacocinético hasta 96 horas después de administrada la dosis. La concentración sistémica de abiraterona después de una dosis única administrada por vía oral de 1.000 mg. no aumentó en sujetos con enfermedad renal en

Interacción con drogas

Los estudios in vitro con microsomas hepáticos humanos mostraron que la abiraterona tiene el potencial de inhibir CYP1A2, CYP2D6, CYP2C8 y, en menor medida, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 /5.

En un ensayo de interacción fármaco – fármaco in vivo, la C_{max} y el AUC de dextrometorfano (sustrato de CYP2D6) aumentaron 2,8 y 2,9 veces respectivamente, cuando se administró 30 mg. de dextrometorfano con acetato de abiraterona 1.000 mg. al día (más 5 mg. de prednisona dos veces al día). El AUC para dextrometorfano, metabolito activo de dextrometorfano, aumento aproximadamente 1,3 veces. En un estudio para determinar los efectos del acetato de abiraterona 1.000 mg. tomados en una dosis única diaria (más 5 mg. de prednisona dos veces al día) y una dosis de 100 mg. de teofilina no se observó aumento en la exposición sistema de teofilina.

Abiraterona es un sustrato de CYP3A4, in vitro. En estudios clínicos de interacción farmacocinética de sujetos sanos tratados previamente con un inductor potente de CYP3A4 (rifampicina, 600 mg. diarios durante 6 días) seguido de una dosis diaria única de 1.000 mg. de abiraterona, la AUC_∞ plasmática media de la abiraterona se redujo en un 55%.

En otro estudio clínico de interacción farmacocinética en sujetos sanos, la administración concomitante de ketoconazol un fuerte inductor de CYP3A4, no tuvo un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de la abiraterona.

En un estudio de interacción fármaco – fármaco de CYP2C8 en sujetos sanos, el AUC de pioglitazona aumento en un 46% cuando se administró pioglitazona junto con una dosis única de 1.000 mg. de acetato de abiraterona.

**Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA Teronred Comprimidos
Recubiertos 250 mg- 500 mg**

In vitro, la abiraterona y sus principales metabolitos mostraron inhibir el transportador de captación hepática OATP1B1. No hay ensayos clínicos disponibles para confirmar la interacción basada en el transportador.

Precauciones de almacenamiento

Almacenar a una temperatura inferior a 30°C.

Mantener fuera del alcance de los niños


QF Alex Matus Mandiola

Elaborado por: QF Alex Matus Mandiola
Responsable Técnico
Dr Reddy's Laboratories Chile SpA