

SIM EXPRESS

Información dirigida a los profesionales de la salud

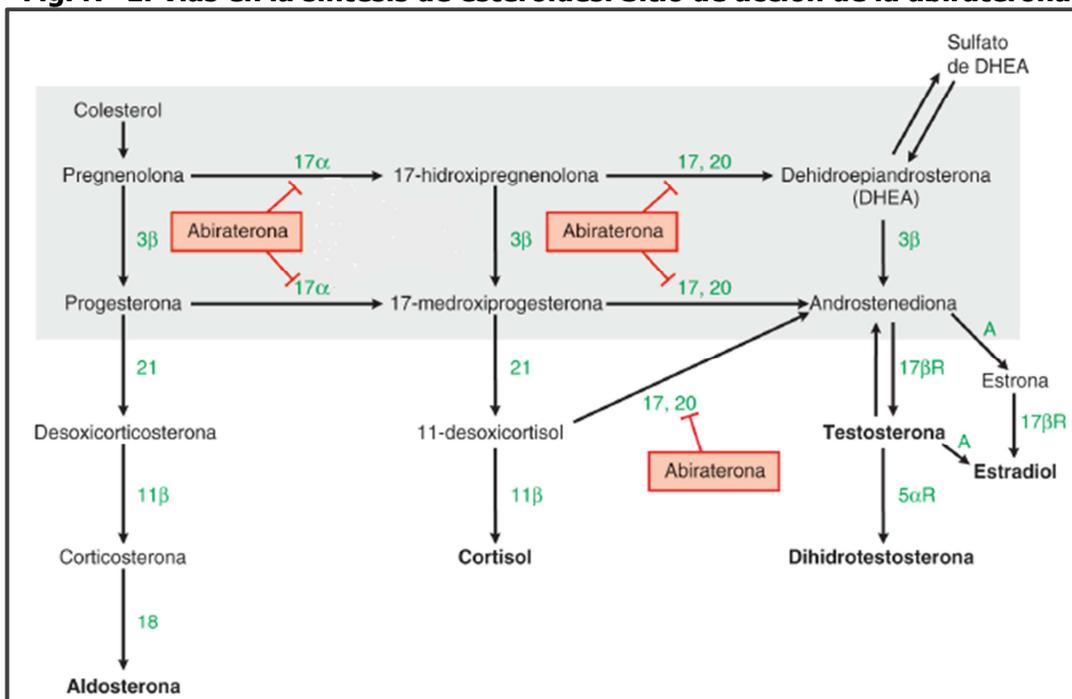
Abiraterona

Antiandrógeno. Código ATC: L02BX03

Mecanismo de acción

La *abiraterona* es un inhibidor de la biosíntesis de andrógenos. Específicamente, inhibe en forma irreversible y selectiva, la actividad de la 17 α -hidroxilasa y C-17,20-liasa (CYP17)¹. Figura N°1.

Fig. N° 1. Vías en la síntesis de esteroides. Sitio de acción de la abiraterona



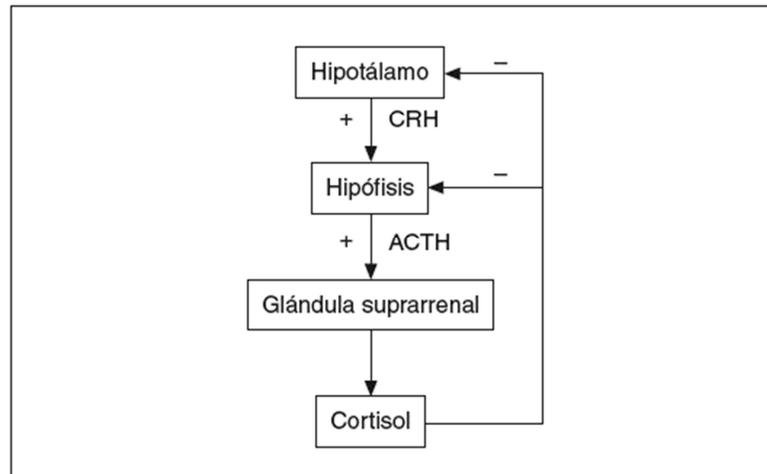
Fuente: Brunton LL; Chabner B.; Knollmann B. Ed. Goodman & Gilman Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Mc Graw Hill. 12º ed. Colombia. 2011.

La *abiraterona* se utiliza en el tratamiento del cáncer de próstata dado que al disminuir los niveles de andrógenos produce su privación a los carcinomas andrógeno-sensibles. La disminución de los niveles de la testosterona sérica y los cambios en los niveles del Antígeno Prostático Específico (PSA) sérico que se producen, no se correlaciona con un beneficio clínico.

¹ La expresión de la enzima CYP17 es necesaria para la biosíntesis de andrógenos en los tejidos testiculares, suprarrenales y tejidos prostáticos tumorales. Esta enzima microsomal cataliza dos reacciones esteroideas independientes, necesarias para la biosíntesis de andrógenos y estrógenos (17 α hidroxilasa y 17,20 liasa).

La inhibición continua de CYP17 resulta en un bloqueo de la síntesis de cortisol y, por inhibición del feedback (-), en un incremento de la Hormona Adrenocorticotropa (ACTH) Figura N°2. Esto puede causar, a su vez, un aumento de la producción de mineralocorticoides por las glándulas suprarrenales. Los efectos producidos por el exceso de mineralocorticoides pueden ser atenuados mediante la coadministración de prednisona, la cual reduce la estimulación mediada por ACTH.

Fig. N° 2. Regulación del eje Hipotálamo-Hipófisis-Suprarrenal



Fuente: Potau Vilalta N. y col. Gonadotropinas (LH y FSH) y corticotropina (ACTH). Endocrinología y Nutrición. Vol. 54. Núm. 02. Febrero 2007.

El 90-95% de toda la testosterona es producida por los testículos en los varones humanos y la mayor parte del restante, 5-10%, en las glándulas suprarrenales.

La castración quirúrgica o la farmacológica tradicional (a base de superagonistas de GnRH) sólo reduce la concentración de testosterona y de dihidrotestosterona (DHT) en un 70-80% en el interior de las células prostáticas. Esto es debido a la secreción por las glándulas suprarrenales de ciertas moléculas con propiedades débilmente androgénicas como la dihidroepiandrosterona (DHEA) y la androstenediona. Esta vía se ha convertido en una diana farmacológica a través del desarrollo de los *inhibidores del citocromo CYP17*, que la anulan. Debido al papel indispensable de esta enzima, la inhibición de la misma suprime la producción androgénica en todos los órganos endócrinos.

Dosificación

Adultos

Tratamiento de cáncer de próstata metastásico, resistente a la castración, en combinación con prednisona

La dosis recomendada es de: 1000 mg, vía oral (VO), una vez al día más prednisona 5 mg VO, dos veces al día.

Niños

Abiraterona no está indicada en pacientes pediátricos.

Poblaciones especiales

- *Pacientes con insuficiencia hepática*

-- En pacientes con *insuficiencia hepática leve*, no es necesario ajustar la dosis de *abiraterona*.

-- En paciente con *insuficiencia hepática moderada* (Child-Pugh Clase B²), la dosis de *abiraterona* recomendada es de 250 mg VO, una vez al día. Si a pesar de la reducción de la dosis se produce el aumento de las transaminasas hepáticas (ALT y/o AST) 5 veces mayor el límite superior del valor normal (LSN) o el de la bilirrubina total superior a 3 veces el LSN, se debe interrumpir el tratamiento y no reiniciar la terapia.

-- En paciente con *insuficiencia hepática severa* no utilizar *abiraterona* ya que la seguridad del medicamento no ha sido estudiada, en esta población.

- *Pacientes con insuficiencia renal*

No es necesario el ajuste de dosis en este grupo de pacientes.

Farmacocinética

Absorción: cuando se administró *abiraterona* con alimentos pobres en grasas (7% grasas, 300 calorías), su C_{max} y el AUC (área bajo la curva) aumentaron 7 y 5 veces, respectivamente. Administrada con alimentos ricos en grasas (57% grasas, 825 calorías) la C_{max} y el AUC del fármaco se aumentaron en 17 y 10 veces, respectivamente.

Dado que la exposición sistémica es muy variable y depende de la composición de los alimentos, la *abiraterona* debe ser administrada con el estómago vacío. No se debe ingerir alimentos durante al menos 2 horas antes de su administración, ni durante al menos 1 hora después de haber tomado el medicamento.

Distribución: se encuentra altamente unida a las proteínas plasmáticas, albúmina y alfa-1-glicoproteínas ácidas (> 99%).

Metabolismo: luego de la administración oral de *acetato de abiraterona*, éste se hidroliza a *abiraterona*, el metabolito activo. La conversión no es mediada por el Cit.P450, sino probablemente a través de la actividad esterasa.

Abiraterona es metabolizada tanto por las enzimas del CYP3A4 y SULT2A1 a sulfato de *abiraterona* N- óxido, inactivo, y por SULT2A1 a sulfato de *abiraterona* (inactivo) lo que representa aproximadamente el 43% de cada exposición.

Excreción: el 5% de la dosis se excreta por riñón. El 88% se excreta en las heces, de éste el 55% como acetato de *abiraterona* sin cambios y el 22% como *abiraterona* sin cambios.

Tiempo de vida media: del metabolito activo *abiraterona* es de 12 +/- 5 hs. En la insuficiencia hepática leve a moderada aumenta a 18-19 hs.

Efectos adversos

Efectos cardiovasculares: arritmias cardíacas; incluyendo taquicardia, fibrilación auricular, taquicardia supraventricular, taquicardia auricular, taquicardia ventricular, aleteo auricular, bradicardia, bloqueo auriculoventricular completo, trastornos de la conducción, y bradiarritmia (7,2%). En los estudios clínicos se notificó una muerte asociada con arritmia, en el grupo tratado con *abiraterona*/prednisona.

Paro cardiorespiratorio (0,5%). Dolor de pecho que incluye angina de pecho y angina inestable (3,8%).

Edema (todos los grados 25,1-26,7%; grado 3 ó 4, 1%). Insuficiencia cardíaca (2,1%). Hipertensión (todos los grados 8,5-21,6%; grado 3 ó 4, 2%).

En los ensayos clínicos, se notificaron 2 muertes por infarto de miocardio y un caso de muerte súbita cardíaca.

² Child-Pugh. Clase B: compromiso funcional significativo.

Efectos dermatológicos: contusión (13,3%), rubefacción (19-22,3%), rash (8,1%).
Efectos endócrinos/metabólicos: insuficiencia adrenal (0,5%), hipercolesterolemia ($\geq 10\%$), hiperglicemia (56,6%), hipernatremia (32,8%), hipertrigliceridemia (62,5%), hipocalcemia (todos los grados 17,2-28,3%; grado 3 ó 4, 4%), hipofosfatemia (23,8%).
Efectos gastrointestinales: constipación (23,1%), diarrea (17,6-21,6%), indigestión (6,1-11,1%), vómitos ($\geq 10\%$).
Efectos hematológicos: anemia ($> 20\%$), linfocitopenia (38,2%).
Efectos hepáticos: elevación de las transaminasas hepáticas todos los grados (11,1-41,9%); elevación de la bilirrubina sérica (6,6%).
Efectos musculoesqueléticos: dolor inguinal (6,6%), inflamación de las articulaciones (29,5-30,3%). Mialgia (26,2%).
Efectos neurológicos: insomnio (13,5%).
Efectos renales: hematuria (10,3%), aumento de la frecuencia de la micción (7,2%), nocturia (6,2%), enfermedades infecciosas del tracto urinario (11,5%).
Efectos respiratorios: tos (10,6-17,3%), disnea (11,8%), nasofaringitis (10,7%), infección del tracto respiratorio superior (5,4-12,7%).
Otros: caídas (5,9%), fatiga (39,1%), fiebre (8,7%).

Embarazo

Se desconoce si *abiraterona* atraviesa la placenta.

La *abiraterona* ha sido clasificada, según la FDA, como **categoría X** para el embarazo, en todos los trimestres (Estudios en seres humanos o animales han demostrado anomalías fetales o existe evidencia de riesgo fetal basado en experiencia en humanos, o ambos; y el riesgo de su uso en mujeres embarazadas claramente supera cualquier posible beneficio).

El fármaco está **contraindicado** en mujeres que están o pueden estar embarazadas.

Las mujeres que están o que pueden quedar embarazadas también deben usar guantes para manipular comprimidos de *abiraterona*. Además, las parejas sexuales de las mujeres embarazadas o mujeres en edad fértil que estén tomando *abiraterona* deben usar métodos anticonceptivos de barrera (por ej.: condones) durante la terapia y durante al menos 1 semana después de la suspensión, ya que se desconoce si *abiraterona* está presente en el semen.

Lactancia

Abiraterona no está indicada para uso en mujeres. No hay reportes que describan su utilización durante la lactancia y se desconocen los efectos en el lactante por la exposición a la droga en la leche.

Precauciones

- Se incrementa el riesgo de insuficiencia adrenocortical luego de reducir o suspender la dosis de prednisona. Si se mantiene la administración de *abiraterona* se recomienda controlar en los pacientes la aparición de síntomas por exceso de mineralocorticoides, realizar las pruebas necesarias para confirmar el diagnóstico y aumentar la dosis de corticoide si está justificado.
- 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.
- En pacientes con condiciones médicas subyacentes que pueden comprometerse por hipocalcemia, aumento en la presión sanguínea o retención de líquidos, resultantes del exceso

de mineralocorticoides (por ej.: insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio reciente, arritmia ventricular); se recomienda el monitoreo antes y durante el tratamiento.

- Se debe evitar el uso concomitante de sustratos del CYP2D6, con estrecho margen terapéutico (por ej.: tioridazina). Si no se puede evitar el uso, se debe tener precaución y considerar la reducción de la dosis del sustrato CYP2D6.
- Evitar el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A4 (por ej.: fenitoína, carbamacepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital); es necesario ajustar la dosis si la coadministración está clínicamente indicada.
- Tomar el medicamento con el estómago vacío, sin comida al menos 2 horas antes y 1 hora después de la administración ya que la C_{max} y el AUC de *abiraterona* aumentan significativamente cuando se toma con una comida.
- Evitar el uso de *abiraterona* en la insuficiencia hepática severa (Child-Pugh clase C³); el tratamiento se puede iniciar a la dosis reducida en la insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B).
- Se ha reportado hepatotoxicidad, se recomienda el monitoreo. Puede ser necesario la interrupción/discontinuación del fármaco y modificación de la dosis de reinicio. Discontinuar el tratamiento permanentemente si la hepatotoxicidad se desarrolla en pacientes con insuficiencia hepática moderada, o si la hepatotoxicidad reaparece con la dosis reducida.
- Puede ocurrir exceso de mineralocorticoides ocasionando hipertensión, hipocalcemia, y retención de líquidos; el uso concomitante con corticosteroides reduce la incidencia / gravedad de las reacciones adversas. Se recomienda control.
- En los hombres con cáncer de próstata metastásico avanzado (cáncer de próstata resistente a la castración) la densidad ósea puede estar reducida. El uso de *abiraterona* en combinación con un glucocorticoide puede aumentar este efecto.
- El uso de glucocorticoides puede aumentar la hiperglucemia, por lo que se recomienda el monitoreo periódico de la glucemia en pacientes diabéticos.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a *abiraterona* o a alguno de los componentes del producto.
- Embarazo y mujeres en edad fértil. *Abiraterona* pueden causar daño fetal o pérdida de embarazo; evitar el embarazo con el uso de una anticoncepción eficaz durante el tratamiento y durante al menos 1 semana después de la suspensión.
- Insuficiencia hepática grave.

Indicaciones Terapéuticas

Usos aprobados por la ANMAT

En combinación con prednisona está indicado para:

- El tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, que son asintomáticos o levemente sintomáticos, después del fracaso de la terapia de deprivación androgénica.
- El tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que han recibido previamente quimioterapia con docetaxel.

Usos aprobados por la FDA

- Cáncer de próstata metastásico, resistente a la castración, en combinación con prednisona.

³Child-Pugh Clase C: enfermedad descompensada.

Productos comercializados en Argentina, en la actualidad:

Nombre comercial	Laboratorio
Zytiga [®]	Janssen Cilag Farmacéutica S.A.
Zyvalix [®]	LKM S.A.

Bibliografía

- ANMAT. Listado Oficial de Medicamentos Actualmente Comercializados (LOMAC). Abiraterona (Zytiga[®]). Lab. Janssen Cilag Farmacéutica S.A. Fecha última consulta: 05/03/2014
- Brunton LL; Chabner B.; Knollmann B. Ed. Goodman & Gilman Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Mc Graw Hill. 12° ed. Colombia. 2011.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Punto Farmacológico N° 76. Cáncer de Próstata. 09/07/2013. Disponible en: <http://www.portalfarma.com/Profesionales/comunicacionesprofesionales/informes-tecnico-profesionales/Documents/Informe-Cancer-Prostata-PF76.pdf>
- Martínez-Hernández L. y col. Nuevos fármacos en el tratamiento de cáncer de próstata metastásico resistente a la castración: acetato de abiraterona. Gaceta Mexicana de Oncología (GAMO) Vol. 12 Núm. 1, enero – febrero 2013. Disponible en: http://www.smeo.org.mx/gaceta/2013/GAMOV12_1_2013.pdf
- Mejjide Míguez M. CHILD- PUGH Clasificación pronóstica de la hepatopatía. Disponible en: <http://www.meiga.info/Escalas/CHILD-PUGH.pdf>
- Micromedex Inc-2014
- Potau Vilalta N. y col. Gonadotropinas (LH y FSH) y corticotropina (ACTH). Endocrinología y Nutrición. Vol. 54. Núm. 02. Febrero 2007. Disponible en: <http://zl.elsevier.es/es/revista/endocrinologia-nutricion-12/gonadotropinas-lh-fsh-corticotropina-acth-13098139-puesta-al-dia-pruebas-laboratorio-endocrinologia-nutricion-2007>