

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Abirateronă SUN 500 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține acetat de abirateronă 500 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 193,9 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate de culoare violet, de formă ovală, biconvexe ($20,03 \pm 0,2$ mm lungime pe $10,02 \pm 0,2$ mm lățime), inscripționate cu „S500” pe o parte.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Abirateronă SUN este indicată în asociere cu prednison sau prednisolon în:

- tratamentul neoplasmului de prostată metastazat, sensibil la terapie hormonală (mHSPC, metastatic hormone sensitive prostate cancer), cu risc crescut, nou diagnosticat la bărbații adulți, în asociere cu o terapie de deprivare androgenică (ADT, androgen deprivation therapy) (vezi pct. 5.1)
- tratamentul neoplasmului de prostată metastazat, rezistent la castrare (mCRPC, metastatic castration resistant prostate cancer), la bărbații adulți asimptomatici sau cu simptome ușoare, după eșecul terapiei de deprivare androgenică și la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic (vezi pct. 5.1)
- tratamentul mCRPC la bărbații adulți a căror boală a progresat în timpul sau după administrarea unei scheme de tratament chimioterapic pe bază pe docetaxel.

4.2 Doze și mod de administrare

Acest medicament trebuie prescris de către un medic specialist oncolog cu o specializare corespunzătoare.

Doze

Doza recomandată este de 1000 mg (două comprimate de 500 mg) ca doză unică zilnică și nu trebuie administrată împreună cu alimente (vezi mai jos „Mod de administrare”). Administrarea comprimatelor împreună cu alimente crește expunerea sistemică la abirateronă (vezi pct. 4.5 și 5.2).

Dozele de prednison sau prednisolon

Pentru mHSPC, Abirateronă SUN se administrează în asociere cu doze zilnice de 5 mg de prednison sau prednisolon.

Pentru mCRPC, Abirateronă SUN se administrează în asociere cu doze zilnice de 10 mg de prednison sau prednisolon.

La pacienții la care nu s-a efectuat castrare chirurgicală, castrarea medicală cu analogi ai hormonului eliberator de hormon luteinizant (LHRH) trebuie continuată în timpul tratamentului.

Monitorizare recomandată

Concentrațiile serice ale transaminazelor trebuie determinate înainte de inițierea tratamentului, la interval de două săptămâni în primele trei luni de tratament și, ulterior, lunar. De asemenea, trebuie monitorizate lunar tensiunea arterială, potasemia și retenția de lichide. Cu toate acestea, pacienții cu risc semnificativ de insuficiență cardiacă congestivă trebuie monitorizați la fiecare 2 săptămâni în primele trei luni de tratament și, ulterior, lunar (vezi pct. 4.4).

La pacienții cu hipopotasemie pre-existentă sau la cei care dezvoltă hipopotasemie în timpul tratamentului cu Abirateronă SUN, trebuie avută în vedere menținerea nivelului de potasiu al pacientului la o valoare $\geq 4,0$ mM.

La pacienții care dezvoltă toxicități de grad ≥ 3 inclusiv hipertensiune arterială, hipopotasemie, edeme și alte toxicități de tip non-mineralocorticoid, tratamentul trebuie întrerupt și se va institui gestionarea medicală adecvată. Tratamentul cu Abirateronă SUN nu trebuie reinițiat până la remisiunea simptomelor de toxicitate la gradul 1 sau la nivelul inițial.

În cazul în care se omite o doză zilnică pentru oricare dintre medicamentele Abirateronă SUN, prednison sau prednisolon, tratamentul trebuie reluat în ziua următoare, cu doza zilnică uzuală.

Hepatotoxicitate

La pacienții care dezvoltă hepatotoxicitate în timpul tratamentului (creșterea concentrațiilor alaninaminotransferazei [ALT] sau creșterea concentrațiilor aspartataminotransferazei [AST] de peste 5 ori față de limita superioară a valorilor normale [LSVN]), tratamentul trebuie întrerupt imediat (vezi pct. 4.4). Reluarea tratamentului după revenirea testelor funcționale hepatice la valorile inițiale ale pacientului se poate face cu o doză redusă de 500 mg (un comprimat) o dată pe zi. Pentru pacienții la care se reia tratamentul, concentrațiile serice ale transaminazelor trebuie monitorizate cel puțin la interval de două săptămâni în primele trei luni și, ulterior, lunar. În cazul în care hepatotoxicitatea reapare la doza redusă de 500 mg pe zi, tratamentul trebuie întrerupt.

Dacă, oricând în timpul tratamentului, pacienții dezvoltă hepatotoxicitate severă (concentrații ale ALT sau ale AST de 20 ori mai mari decât LSVN), tratamentul trebuie întrerupt și nu trebuie reluat.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară preexistentă, clasa A conform clasificării Child-Pugh.

S-a dovedit că prezența insuficienței hepatice moderate (clasa B conform clasificării Child-Pugh) crește expunerea sistemică la abirateronă de aproximativ patru ori după administrarea pe cale orală de doze unice de 1000 mg acetat de abirateronă (vezi pct. 5.2). Nu există date privind siguranța clinică și eficacitatea administrării de doze multiple de acetat de abirateronă la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (clasa B sau C conform clasificării Child-Pugh). Nu se pot face recomandări privind ajustarea dozei. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată, administrarea medicamentului Abirateronă SUN trebuie evaluată cu atenție, astfel încât beneficiile să depășească în mod evident posibilele riscuri (vezi pct. 4.2 și 5.2). Medicamentul Abirateronă SUN nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2). Cu toate acestea, nu există experiență clinică la pacienții cu neoplasm de prostată și insuficiență renală severă. Se recomandă prudență la acești pacienți (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Nu există date relevante privind administrarea Abirateronă SUN la copii și adolescenți.

Mod de administrare

Abirateronă SUN se administrează pe cale orală.

Comprimatele trebuie luate ca doză unică, o dată pe zi, pe stomacul gol. Abiraterona trebuie administrată la cel puțin două ore după consumul unei mese și nu trebuie consumate alimente timp de cel puțin o oră după administrarea de abirateronă. Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Femei care sunt gravide sau ar putea fi gravide (vezi pct. 4.6)
- Insuficiență hepatică severă [clasa C conform clasificării Child-Pugh (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.2)].
- Administrarea de Abirateronă SUN cu prednison sau prednisolon este contraindicată în asociere cu Ra-223.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Sunt menționate hipertensiune arterială, hipopotasemie, retenție de lichide și insuficiență cardiacă apărute ca urmare a excesului de mineralocorticoizi.

Abiraterona poate provoca hipertensiune arterială, hipopotasemie și retenție de lichide (vezi pct. 4.8) ca urmare a concentrației crescute de mineralocorticoizi ce rezultă din inhibarea CYP17 (vezi pct. 5.1).

Administrarea concomitentă a unui corticosteroid inhibă secreția hormonului adrenocorticotrop (ACTH), determinând reducerea incidenței și severității acestor reacții adverse. Este necesară prudență în tratamentul pacienților ale căror afecțiuni medicale preexistente ar putea fi agravate de creșterea tensiunii arteriale, hipopotasemie (de exemplu: pacienții tratați cu glicozide cardiace) sau de retenția de lichide (de exemplu: pacienții cu insuficiență cardiacă, angină pectorală severă sau instabilă, infarct miocardic recent sau aritmie ventriculară și cei cu insuficiență renală severă).

Abiraterona trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu antecedente de afecțiuni cardiovasculare. Studiile de fază 3 efectuate cu abirateronă au exclus pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată terapeutic, cu afecțiuni cardiace clinic semnificative cum sunt infarctul miocardic sau evenimentele trombotice arteriale în ultimele 6 luni, angina pectorală severă sau instabilă, sau insuficiența cardiacă clasa III sau IV conform New York Heart Association (NYHA) (studiul 301) sau insuficiența cardiacă clasa II până la IV (studiile 3011 și 302) sau cu valori ale fracției de ejeție cardiacă < 50%. Pacienții cu fibrilație atrială sau cu alte aritmii cardiace care necesită tratament medical au fost excluși din studiile 3011 și 302. Nu a fost stabilită siguranța la pacienții cu fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) < 50% sau cu insuficiență cardiacă clasa III sau IV conform NYHA (în studiul 301) sau cu insuficiență cardiacă clasa II până la IV conform NYHA (în studiile 3011 și 302) (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Înainte de inițierea tratamentului, trebuie luată în considerare obținerea unei evaluări a funcției cardiace (de exemplu: prin ecocardiografie) la pacienții cu risc semnificativ de insuficiență cardiacă congestivă (de exemplu: pacienții cu antecedente de insuficiență cardiacă, hipertensiune arterială necontrolată terapeutic, evenimente cardiace precum afecțiunile cardiace ischemice). Înainte de tratamentul cu abirateronă, insuficiența cardiacă trebuie tratată și funcția cardiacă optimizată. Hipertensiunea arterială, hipopotasemia și retenția de lichide trebuie corectate și controlate. În timpul tratamentului, tensiunea arterială, potasemia și retenția de lichide (creșterea greutății corporale, edeme periferice), dar și alte semne și simptome ale insuficienței cardiace congestive trebuie monitorizate la fiecare 2 săptămâni timp de 3 luni, ulterior lunar, iar anomaliile trebuie corectate. La pacienții care prezintă hipopotasemie în asociere cu tratamentul cu

abirateronă a fost observată prelungirea intervalului QT. În cazul în care se observă o reducere a funcției cardiace, semnificativă din punct de vedere clinic, evaluați funcția cardiacă așa cum este indicat din punct de vedere clinic, instituți supravegherea medicală adecvată și luați în considerare întreruperea acestui tratament (vezi pct. 4.2).

Hepatotoxicitate și insuficiență hepatică

În cadrul studiilor clinice controlate au fost observate creșteri semnificative ale enzimelor hepatice care au determinat întreruperea tratamentului sau modificarea dozei (vezi pct. 4.8). Concentrațiile serice ale transaminazelor trebuie determinate înainte de inițierea tratamentului, la interval de două săptămâni în primele trei luni de tratament și, ulterior, lunar. Dacă apar semne sau simptome clinice care sugerează hepatotoxicitate, trebuie determinate imediat concentrațiile serice ale transaminazelor. În cazul în care, în orice moment, valorile ALT sau AST cresc de peste 5 ori față de LSVN, tratamentul trebuie întrerupt imediat și funcția hepatică trebuie monitorizată cu atenție. Reluarea tratamentului se poate face numai după revenirea testelor funcționale hepatice la valorile inițiale ale pacientului și numai cu o doză redusă (vezi pct. 4.2).

Dacă, oricând în timpul tratamentului, pacienții dezvoltă hepatotoxicitate severă (concentrații ale ALT sau ale AST de 20 ori mai mari decât LSVN), tratamentul trebuie întrerupt și nu trebuie reluat.

Pacienții cu hepatită virală activă sau simptomatică au fost excluși din studiile clinice; ca urmare, nu există date care să susțină utilizarea abirateronei la acești pacienți.

Nu există date privind siguranța clinică și eficacitatea administrării de doze multiple de acetat de abirateronă la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (clasa B sau C conform clasificării Child-Pugh). La pacienții cu insuficiență hepatică moderată, administrarea abirateronei trebuie evaluată cu atenție, astfel încât beneficiile să depășească în mod evident posibilele riscuri (vezi pct. 4.2 și 5.2). Abiraterona nu trebuie utilizată la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2, 4.3 și 5.2).

Au fost raportate rareori, după punerea pe piață, cazuri de insuficiență hepatică acută și hepatită fulminantă, unele dintre acestea cu evoluție letală (vezi pct. 4.8).

Întreruperea administrării corticosteroizilor și abordarea terapeutică a situațiilor de stres

Se recomandă prudență și monitorizarea insuficienței corticosuprarenale care ar putea să apară la pacienții la care se întrerupe tratamentul cu prednison sau prednisolon. Dacă tratamentul cu abirateronă este continuat după întreruperea administrării corticosteroizilor, pacienții trebuie monitorizați pentru apariția simptomelor de exces de mineralocorticoizi (vezi informațiile de mai sus).

La pacienții tratați cu prednison sau prednisolon care sunt expuși unor situații de stres neobișnuite, poate fi indicată creșterea dozei de corticosteroizi înainte, în timpul și după situația stresantă.

Densitatea minerală osoasă

Reducerea densității minerale osoase poate apărea la bărbații cu neoplasm de prostată metastazat în stadiu avansat. Utilizarea abirateronei în asociere cu glucocorticoizi poate accentua acest efect.

Utilizarea anterioară de ketoconazol

La pacienții tratați anterior cu ketoconazol pentru neoplasm de prostată pot fi anticipate rate de răspuns mai mici.

Hiperglicemie

Utilizarea glucocorticoizilor poate determina hiperglicemie; prin urmare, glicemia trebuie măsurată frecvent la pacienții cu diabet.

Hipoglicemie

Au fost raportate cazuri de hipoglicemie când abiraterona în asociere cu prednison sau prednisolon a fost administrată la pacienți cu diabet preexistent cărora li s-a administrat pioglitazonă sau repaglinidă (vezi pct. 4.5); prin urmare, glicemia trebuie monitorizată la pacienții cu diabet.

Utilizare împreună cu chimioterapia

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea utilizării concomitente a abirateronei cu chimioterapie citotoxică (vezi pct. 5.1).

Intoleranță la excipienți

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament. Acest medicament conține, de asemenea, 22 mg sodiu per doză de două comprimate, echivalent cu 1,1% din doza zilnică maximă recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții care urmează un regim hiposodat.

Riscuri potențiale

Anemia și disfuncția sexuală pot apărea la bărbații cu neoplasm de prostată metastazat, inclusiv cei aflați în tratament cu abirateronă.

Efecte asupra mușchilor scheletici

Au fost raportate cazuri de miopatie și rabdomioliză la pacienții tratați cu abirateronă. Majoritatea cazurilor au apărut în primele 6 luni de tratament și s-au remis după întreruperea tratamentului cu abirateronă. Se recomandă prudență la pacienții tratați concomitent cu medicamente cunoscute a fi asociate cu miopatie/rabdomioliză.

Interacțiuni cu alte medicamente

În timpul tratamentului se recomandă evitarea inductorilor puternici ai CYP3A4, cu excepția cazului în care nu există o alternativă terapeutică, din cauza riscului de scădere a expunerii la abirateronă (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă de abirateronă și prednison/prednisolon cu Ra-223

Tratamentul cu abirateronă și prednison/prednisolon administrat concomitent cu Ra-223 este contraindicat (vezi pct. 4.3), din cauza unui risc crescut de fracturi și a unei tendințe de creștere a mortalității în rândul pacienților cu neoplasm de prostată asimptomatici sau cu simptome ușoare, așa cum a fost observat în studiile clinice.

Este recomandat ca tratamentul ulterior cu Ra-223 să nu fie inițiat timp de cel puțin 5 zile după ultima administrare de abirateronă în asociere cu prednison/prednisolon.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul alimentelor asupra abirateronei acetat

Administrarea împreună cu alimente crește în mod semnificativ absorbția abirateronei. Eficacitatea și siguranța în contextul administrării împreună cu alimente nu au fost stabilite; prin urmare, acest medicament nu trebuie administrat împreună cu alimente (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Interacțiuni cu alte medicamente

Potențialul altor medicamente de a influența expunerile la abirateronă

În cadrul unui studiu clinic privind interacțiunile farmacocinetice la subiecți sănătoși tratați anterior cu un inductor puternic al CYP3A4, rifampicina, administrată în doză de 600 mg zilnic timp de 6 zile, urmată de o doză unică de acetat de abirateronă 1000 mg, valoarea plasmatică medie a ASC pentru abirateronă a scăzut cu 55%.

În timpul tratamentului, se recomandă evitarea inductorilor puternici ai CYP3A4 (de exemplu: fenitoină, carbamazepină, rifampicină, rifabutină, rifapentină, fenobarbital, sunătoare [*Hypericum perforatum*]), cu excepția cazului în care nu există o alternativă terapeutică.

În cadrul unui studiu clinic separat privind interacțiunile farmacocinetice, efectuat la subiecți sănătoși, administrarea concomitentă de ketoconazol, un inhibitor puternic al CYP3A4, nu a avut niciun efect clinic semnificativ asupra farmacocineticii abirateronei.

Potențialul de influențare a expunerii la alte medicamente

Abiraterona este un inhibitor al enzimelor hepatice CYP2D6 și CYP2C8 cu rol în metabolizarea medicamentelor.

Într-un studiu pentru stabilirea efectelor acetatului de abirateronă (în asociere cu prednison) cu o doză unică de dextrometorfan, un substrat pentru CYP2D6, expunerea sistemică (ASC) la dextrometorfan a crescut de aproximativ 2,9 ori. ASC_{24h} pentru dextrometorfan, metabolitul activ al dextrometorfanului, a crescut cu aproximativ 33%.

Se recomandă prudență la administrarea în asociere cu medicamente care sunt activate sau metabolizate prin intermediul CYP2D6, în special cu medicamente cu indice terapeutic îngust. Trebuie luată în considerare reducerea dozei de medicamente cu indice terapeutic îngust care sunt metabolizate prin intermediul CYP2D6. Exemple de medicamente metabolizate prin intermediul CYP2D6 includ: metoprolol, propranolol, desipramină, venlafaxină, haloperidol, risperidonă, propafenonă, flecainidă, codeină, oxicononă și tramadol (ultimele trei medicamente necesită CYP2D6 pentru a forma metaboliiți activi cu efect analgezic).

Într-un studiu efectuat la subiecți sănătoși pentru evaluarea interacțiunilor medicamentoase în ceea ce privește CYP2C8, ASC pentru pioglitazonă a crescut cu 46%, iar ASC pentru M-III și M-IV, metaboliiți activi ai pioglitazonei, a scăzut fiecare cu 10% atunci când pioglitazona a fost administrată împreună cu o doză unică de acetat de abirateronă de 1000 mg.

Pacienții trebuie monitorizați pentru semne de toxicitate asociate unui substrat al CYP2C8 cu un indice terapeutic îngust, dacă se utilizează concomitent. Printre medicamentele metabolizate prin intermediul CYP2C8 se află pioglitazona și repaglinida (vezi pct. 4.4).

In vitro, s-a demonstrat că metaboliiți principali abirateronă sulfat și abirateronă sulfat N-oxid inhibă transportorul captării hepatice OATP1B1 și astfel poate rezulta o creștere a concentrației medicamentelor eliminate prin intermediul OATP1B1. Nu sunt disponibile date clinice care să confirme interacțiunea pe baza transportorului.

Utilizare împreună cu medicamente cunoscute a prelungi intervalul QT

Deoarece tratamentul de deprivare de androgeni poate prelungi intervalul QT, se recomandă prudență în cazul administrării abirateronei cu medicamente cunoscute a prelungi intervalul QT sau cu medicamente ce pot induce torsada vârfurilor, cum sunt medicamentele antiaritmice din clasa IA (de exemplu: chinidină, disopiramidă) sau din clasa III (de exemplu: amiodaronă, sotalol, dofetilid, ibutilidă) sau metadonă, moxifloxacină, antipsihotice, etc.

Utilizarea împreună cu spironolactonă

Spironolactona se leagă de receptorul androgenic și poate crește valorile antigenului specific prostatic (PSA). Nu este recomandată utilizarea împreună cu abiraterona (vezi pct. 5.1).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Nu există date la om privind utilizarea abirateronei în timpul sarcinii și acest medicament nu este destinat utilizării la femeile aflate la vârsta fertilă.

Contracepția la bărbați și femei

Nu se cunoaște dacă abiraterona sau metaboliiți săi sunt prezenți în materialul seminal. Se recomandă folosirea prezervativului dacă pacientul are contact sexual cu o gravidă. Dacă pacientul are contact sexual cu o femeie aflată la vârsta fertilă, este necesară folosirea prezervativului împreună cu o altă metodă

contraceptivă eficace. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Sarcina

Abiraterona nu este destinată utilizării la femei și este contraindicată la femei care sunt gravide sau ar putea fi gravide (vezi pct. 4.3 și 5.3).

Alăptarea

Abiraterona nu este destinată utilizării la femei.

Fertilitatea

Abiraterona a afectat fertilitatea la masculii și femelele de șobolani, dar aceste efecte au fost complet reversibile (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Abiraterona nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În cadrul unei analize a reacțiilor adverse manifestate în studii agregate de fază 3 cu abirateronă, reacțiile adverse observate la $\geq 10\%$ dintre pacienți au fost edem periferic, hipopotasemie, hipertensiune arterială, infecții ale tractului urinar și creștere a valorilor serice ale alaninaminotransferazei și/sau aspartataminotransferazei. Alte reacții adverse importante includ afecțiuni cardiace, hepatotoxicitate, fracturi și alveolită alergică.

Ca o consecință farmacodinamică a mecanismului său de acțiune, abiraterona poate provoca hipertensiune arterială, hipopotasemie și retenție de lichide. În studiile de fază 3, reacțiile adverse de tip mineralocorticoid anticipate au fost observate mai frecvent la pacienții tratați cu acetat de abirateronă comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo: hipopotasemie 18% comparativ cu 8%, hipertensiune arterială 22% comparativ cu 16% și, respectiv, retenție de lichide (edem periferic) 23% comparativ cu 17%. În cazul pacienților tratați cu acetat de abirateronă comparativ cu placebo: s-au observat hipopotasemie gradele 3 și 4 conform CTCAE (versiunea 4.0) la 6% comparativ cu 1%, dintre pacienți, hipertensiune arterială gradele 3 și 4 conform CTCAE (versiunea 4.0) la 7% comparativ cu 5% dintre pacienți și, respectiv, retenție de lichide (edem periferic) gradele 3 și 4 la 1% comparativ cu 1%, dintre pacienți.

În general, reacțiile de tip mineralocorticoid au fost rezolvate cu succes prin măsuri medicale. Utilizarea concomitentă a unui corticosteroid reduce incidența și severitatea acestor reacții adverse (vezi pct. 4.4).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

În studiile efectuate la pacienți cu neoplasm de prostată metastazat, în stadiu avansat, care utilizau un analog LHRH sau care au fost tratați anterior prin orhiectomie, abiraterona a fost administrată în doză de 1000 mg pe zi în asociere cu doze mici de prednison sau prednisolon (5 sau 10 mg pe zi, în funcție de indicație).

Reacțiile adverse observate în timpul studiilor clinice și în experiența de după punerea pe piață sunt enumerate mai jos pe categorii de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Reacții adverse identificate în studiile clinice și după punerea pe piață

Clasa de aparate, sisteme și organe	Reacții adverse și frecvență
Infecții și infestări	foarte frecvente: infecții ale tractului urinar frecvente: septicemie
Tulburări ale sistemului imunitar	cu frecvență necunoscută: reacții anafilactice
Tulburări endocrine	mai puțin frecvente: insuficiență suprarenaliană
Tulburări metabolice și de nutriție	foarte frecvente: hipopotasemie frecvente: hipertrigliceridemie
Tulburări cardiace	frecvente: insuficiență cardiacă*, angină pectorală, fibrilație atrială, tahicardie mai puțin frecvente: alte tipuri de aritmie cu frecvență necunoscută: infarct miocardic, prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.4 și 4.5)
Tulburări vasculare	foarte frecvente: hipertensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	rare: alveolită alergică ^a
Tulburări gastro-intestinale	foarte frecvente: diaree frecvente: dispepsie
Tulburări hepatobiliare	foarte frecvente: creștere a valorilor serice ale alaninaminotransferazei și/sau creștere a valorilor serice ale aspartataminotransferazei ^b rare: hepatită fulminantă, insuficiență hepatică acută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	frecvente: erupții cutanate tranzitorii
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	mai puțin frecvente: miopatie, rabdomioliză
Tulburări renale și ale căilor urinare	frecvente: hematurie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	foarte frecvente: edem periferic
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	frecvente: fracturi**

* Insuficiența cardiacă include și insuficiența cardiacă congestivă, disfuncția ventriculară stângă și scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng

** Fracturile includ osteoporoza și toate tipurile de fracturi cu excepția fracturilor pe os patologic

^a Raportări spontane din experiența de după punerea pe piață

^b Creșterea valorilor serice ale alaninaminotransferazei și/sau aspartataminotransferazei include creșterea ALT, creșterea AST și funcție hepatică anormală.

Următoarele reacții adverse de gradul 3 conform CTCAE (versiunea 4.0) au apărut la pacienții tratați cu acetat de abirateronă: hipopotasemie (5%); infecții ale tractului urinar (2%), valori serice crescute ale alaninaminotransferazei și/sau aspartataminotransferazei (4%), hipertensiune arterială (6%), fracturi (2%); edem periferic, insuficiență cardiacă și fibrilație atrială, fiecare câte 1%. Hipertrigliceridemia de gradul 3 și angina pectorală conform CTCAE (versiunea 4.0) au apărut la <1% dintre pacienți. Infecțiile tractului urinar, valori serice crescute ale alaninaminotransferazei și/sau aspartataminotransferazei, hipopotasemia, insuficiența cardiacă, fibrilația atrială și fracturile de gradul 4 conform CTCAE (versiunea 4.0) au apărut la <1% dintre pacienți.

O incidență mai mare a hipertensiunii arteriale și a hipopotasemiei a fost observată în cazul populației sensibile la terapia hormonală (studiul 3011). Hipertensiunea arterială a fost raportată la 36,7% dintre pacienți în cazul populației sensibile la terapia hormonală (studiul 3011) comparativ cu 11,8% și 20,2% în studiul 301 și, respectiv, 302.

Hipopotasemia a fost raportată la 20,4% dintre pacienți în cazul populației sensibile la terapia hormonală (studiul 3011) comparativ cu 19,2% și 14,9% în studiul 301 și, respectiv, 302).

Incidența și severitatea evenimentelor adverse au fost mai crescute în subgrupurile de pacienți cu gradul 2 al statusului de performanță ECOG la momentul inițial și, de asemenea, în cazul pacienților vârstnici (≥ 75 de ani).

Descrierea anumitor reacții adverse

Reacții cardiovasculare

Cele trei studii de fază 3 au exclus pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată terapeutic, afecțiuni cardiace clinic semnificative, precum infarct miocardic sau evenimente trombotice arteriale în ultimele 6 luni, angină pectorală severă sau instabilă, sau insuficiență cardiacă clasa III sau IV conform NYHA (studiul 301) sau insuficiență cardiacă clasa II până la IV (studiile 3011 și 302) sau cu valori ale fracției de ejeție cardiacă $< 50\%$. Toți pacienții înrolați în studii (atât pacienții tratați cu substanța activă cât și cei la care s-a administrat placebo) au fost tratați concomitent cu terapie de deprivare androgenică, în principal prin utilizarea de analogi ai LHRH, care a fost asociată cu diabet zaharat, infarct miocardic, accident vascular cerebral și moarte subită de cauză cardiacă. În studiile de fază 3, incidența reacțiilor adverse cardiovasculare, la pacienții la care s-a administrat acetat de abirateronă în comparație cu pacienții la care s-a administrat placebo, au fost după cum urmează: fibrilație atrială 2,6% în comparație cu 2,0%, tahicardie 1,9% în comparație cu 1,0%, angină pectorală 1,7% în comparație cu 0,8%, insuficiență cardiacă 0,7% în comparație cu 0,2%, și aritmii 0,7% în comparație cu 0,5%.

Hepatotoxicitate

La pacienții tratați cu acetat de abirateronă a fost raportată hepatotoxicitate manifestată prin concentrații crescute ale ALT, AST și bilirubinei totale. În cadrul studiilor de fază 3, la aproximativ 6% dintre pacienții la care s-a administrat acetat de abirateronă a fost raportată hepatotoxicitate de gradul 3 și 4 (de exemplu: creșterea ALT sau AST de > 5 x LSVN sau creșteri ale bilirubinemiei de $> 1,5$ x LSVN), în mod tipic în primele 3 luni după inițierea tratamentului.

În cadrul studiului 3011, la 8,4% dintre pacienții tratați cu abirateronă s-a observat hepatotoxicitate de grad 3 sau 4.

Zece pacienți cărora li s-a administrat abirateronă au întrerupt tratamentul ca urmare a hepatotoxicității; doi au prezentat hepatotoxicitate de grad 2, șase au prezentat hepatotoxicitate de grad 3, iar alți doi hepatotoxicitate de grad 4. În cadrul studiului 3011 nu a decedat niciun pacient din cauza hepatotoxicității. În cadrul studiilor de fază 3, pacienții care aveau valori inițiale crescute ale ALT sau AST au fost mai predispuși să prezinte creșteri ale valorilor testelor funcționale hepatice comparativ cu pacienții care aveau inițial valori normale. Atunci când au fost observate creșteri ale concentrațiilor ALT sau AST > 5 x LSVN, sau creșteri ale bilirubinemiei > 3 x LSVN, tratamentul cu acetat de abirateronă a fost întrerupt sau oprit. În două cazuri s-au produs creșteri semnificative ale valorilor testelor funcționale hepatice (vezi pct. 4.4).

Acești doi pacienți cu funcție hepatică inițial normală au prezentat creșteri ale ALT sau AST de 15 până la 40 x LSVN și creșteri ale bilirubinemiei de 2 până la 6 x LSVN. După întreruperea tratamentului, la ambii pacienți s-a înregistrat normalizarea valorilor testelor funcționale hepatice și la un pacient s-a reluat tratamentul fără reapariția acestor creșteri. În studiul 302, creșteri de gradul 3 sau 4 ale concentrațiilor ALT sau AST au fost observate la 35 (6,5%) dintre pacienții tratați cu acetat de abirateronă.

Creșterile concentrațiilor aminotransferazelor s-au remis la toți pacienții cu excepția a 3 cazuri (2 cu metastaze hepatice multiple de novo și 1 cu creșterea concentrației AST la aproximativ 3 săptămâni după administrarea ultimei doze de acetat de abirateronă). În cadrul studiilor clinice de fază 3, întreruperile tratamentului din cauza creșterii concentrațiilor ALT și AST sau a funcției hepatice anormale au fost raportate la 1,1% din pacienții tratați cu acetat de abirateronă și 0,6% din pacienții tratați cu placebo; nu s-au raportat decese cauzate de evenimentele de hepatotoxicitate.

În studiile clinice, riscul de hepatotoxicitate a fost atenuat prin excluderea pacienților cu hepatită sau cu anomalii semnificative ale valorilor testelor funcției hepatice la momentul inițial. Din studiul 3011 au fost excluși pacienții cu valori inițiale ale ALT și AST $> 2,5$ x LSVN și ale bilirubinei $> 1,5$ x LSVN sau cei cu hepatită virală activă sau simptomatică sau cu afecțiuni hepatice cronice, care prezintă ascită sau tulburări hemoragice secundare disfuncției hepatice. Pacienții cu valori inițiale ale ALT și AST $\geq 2,5$ x LSVN în absența metastazelor hepatice și > 5 x LSVN în prezența metastazelor hepatice au fost excluși din studiul 301. Pacienții cu metastaze hepatice care nu au fost eligibili și pacienții cu valori inițiale ale ALT și AST

$\geq 2,5$ x LSVN au fost excluși din studiul 302. Apariția valorilor anormale ale testelor funcționale hepatice la pacienții care au participat la studiile clinice a fost gestionată prompt prin solicitarea întreruperii tratamentului și permiterea reluării acestuia numai după revenirea la valorile inițiale ale testelor funcționale hepatice (vezi pct. 4.2). Tratamentul nu a fost reluat la pacienții cu creșteri ale ALT sau AST >20 x LSVN. Siguranța reluării tratamentului la acești pacienți nu este cunoscută. Mecanismul de apariție al hepatotoxicității nu este înțeles.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Experiența cu privire la cazurile de supradozaj cu abirateronă la om este limitată.

Nu există niciun antidot specific. În caz de supradozaj, administrarea trebuie întreruptă și se vor institui măsuri de susținere generale, inclusiv monitorizare pentru apariția aritmiilor, hipopotasemiei și a semnelor și simptomelor retenției de lichide. De asemenea, trebuie evaluată funcția hepatică.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: terapie endocrină, alți antagoniști hormonali și substanțe înrudite, codul ATC: L02BX03

Mecanism de acțiune

Acetatul de abirateronă este convertit *in vivo* în abirateronă, un inhibitor al biosintezei androgenilor. Concret, abiraterona inhibă selectiv enzima 17α -hidroxilază/C17,20-liază (CYP17).

Această enzimă este exprimată și este necesară pentru biosinteza hormonilor androgeni în testicule, glandele suprarenale și țesuturile tumorale de la nivelul prostatei. CYP17 catalizează conversia pregnenolonei și progesteronului în precursorii testosteronului, DHEA și androstendionă, respectiv prin 17α -hidroxilarea și clivajul legăturii C17,20. De asemenea, inhibarea CYP17 determină creșterea producției de mineralocorticoizi de către glandele suprarenale (vezi pct. 4.4).

Carcinoamele de prostată sensibile la androgeni răspund la tratamentul care scade concentrațiile de androgeni.

Terapiile de deprivare androgenică, precum tratamentul cu analogi ai LHRH sau orhiectomia, scad producția testiculară de androgen, dar nu influențează producția de androgeni de către glandele suprarenale sau la nivelul tumorii. Tratamentul cu abirateronă scade concentrațiile serice de testosteron la valori nedetectabile (folosind teste comerciale), atunci când se administrează în asociere cu analogi ai LHRH (sau orhiectomie).

Efecte farmacodinamice

Abiraterona scade concentrația serică a testosteronului și a altor androgeni sub valorile obținute prin utilizarea de analogi ai LHRH în monoterapie sau prin orhiectomie. Acest efect rezultă din inhibarea selectivă a enzimei CYP17 necesară pentru biosinteza de androgeni. PSA are rol de biomarker la pacienții cu neoplasm de prostată. În cadrul unui studiu clinic de fază 3 la pacienți la care chimioterapia anterioară cu

taxani a eşuat, 38% dintre pacienții tratați cu acetat de abirateronă au înregistrat o scădere de minimum 50% din valoarea inițială a valorilor PSA comparativ cu 10% dintre pacienții la care s-a administrat placebo.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea a fost stabilită în trei studii clinice de fază 3, randomizate, controlate cu placebo, multicentrice (studiile 3011, 302 și 301) care au inclus pacienți cu mHSPC și mCRPC. Studiul 3011 a înrolat pacienți nou diagnosticați (în decurs de 3 luni de la randomizare) cu mHSPC, care prezentau factori de prognostic de risc crescut. Prognosticul de risc crescut a fost definit ca prezența a cel puțin 2 dintre următorii 3 factori de risc: (1) scor Gleason ≥ 8 ; (2) prezența a 3 sau mai multe leziuni pe scintigrafia osoasă; (3) prezența unei metastaze viscerale cuantificabile (excluzând modificări la nivelul ganglionilor limfatici). În brațul de studiu cu tratament activ, abiraterona a fost administrată în doze zilnice de 1000 mg, în asociere cu doze zilnice mici de 5 mg de prednison, pe lângă ADT (agonist al LHRH sau orhiectomie), ca tratament standard de îngrijire. Pacienților din brațul de control li s-au administrat ADT și placebo, atât pentru abirateronă, cât și pentru prednison. Studiul 302 a înrolat pacienți care nu au fost tratați anterior cu docetaxel, în timp ce studiul 301 a înrolat pacienți care au fost tratați anterior cu docetaxel. Pacienții au utilizat un analog al LHRH sau au fost tratați anterior prin orhiectomie. În brațul cu tratament activ, abiraterona a fost administrată în doză de 1000 mg pe zi în asociere cu doză mică de prednison sau prednisolon, de 5 mg de două ori pe zi. Pacienților din brațul de control li s-a administrat placebo și doză mică de prednison sau prednisolon, de 5 mg de două ori pe zi.

Modificările concentrației serice de PSA luate independent nu oferă întotdeauna o predicție de beneficiu clinic. Prin urmare, în toate studiile s-a recomandat ca pacienții să fie tratați în continuare cu medicamentele din studiu până la îndeplinirea criteriilor de întrerupere a tratamentului, după cum este menționat mai jos pentru fiecare studiu.

În toate studiile, utilizarea spironolactonei nu a fost permisă, deoarece spironolactona se leagă de receptorul androgenic și poate crește valorile PSA.

Studiul 3011 (pacienți nou diagnosticați cu mHSPC cu risc crescut)

Valoarea mediană a vârstei pacienților înrolați în Studiul 3011 ($n = 1199$) a fost de 67 ani. Numărul de pacienți tratați cu abirateronă în funcție de rasă a fost de 832 caucazieni (69,4%), 246 asiatici (20,5%), 25 negri sau afro-americani (2,1%), 80 (6,7%) de altă rasă, 13 (1,1%) de rasă necunoscută/neraportată și 3 (0,3%) amerindieni sau nativi din Alaska. Statusul de performanță ECOG a fost 0 sau 1 pentru 97% dintre pacienți. Au fost excluși pacienții cu metastaze cerebrale diagnosticate, hipertensiune arterială necontrolată terapeutic, afecțiune cardiacă semnificativă sau insuficiență cardiacă clasele II-IV NYHA. Pacienții care au beneficiat anterior de tratament farmacologic, radioterapie sau tratament chirurgical pentru neoplasmul de prostată metastazat au fost excluși din studiu, cu excepția administrării de ADT timp de până la 3 luni sau 1 cură de radioterapie paliativă sau tratament chirurgical pentru a trata simptomele care apar ca urmare a bolii metastazate. Criteriile de evaluare co-primare privind eficacitatea au fost supraviețuirea globală (SG) și supraviețuirea în absența semnelor de progresie radiologică (aSPR). Valoarea mediană a scorului pentru durere la momentul inițial, cuantificat cu ajutorul formei abreviate a Inventarului Prescurtat pentru Durere (Brief Pain Inventory Short Form, BPI-SF) a fost 2,0, atât în grupul cu tratament activ, cât și în grupul cu placebo. În plus față de parametrii criteriilor de evaluare co-primare privind eficacitatea, beneficiul a fost estimat și din punct de vedere al intervalului de timp până la producerea evenimentului asociat sistemului osos (SRE, skeletal-related event), al intervalului de timp până la inițierea terapiei ulterioare pentru neoplasmul de prostată, al intervalului de timp până la inițierea chimioterapiei, al intervalului de timp până la progresia durerii și al intervalului de timp până la progresia PSA. Tratamentul a continuat până la progresia bolii, retragerea consimțământului, apariția unui nivel de toxicitate inacceptabil sau deces.

Supraviețuirea în absența semnelor de progresie radiologică (aSPR) a fost definită ca intervalul de timp de la randomizare și până la producerea progresiei radiologice sau a decesului din orice cauză. Progresia radiologică a inclus progresia potrivit scintigrafiei osoase (în conformitate cu criteriile PCWG2 - Prostate Cancer Working Group-2 modificate) sau progresia leziunilor de țesuturi moi conform CT sau IRM (în conformitate cu criteriile RECIST 1.1).

A fost observată o diferență semnificativă între grupurile de tratament din perspectiva aSPR (vezi Tabelul 2 și Figura 1).

Tabelul 2: Supraviețuirea în absența semnelor de progresie radiologică - analiză stratificată; populația cu intenție de tratament (studiul PCR3011)

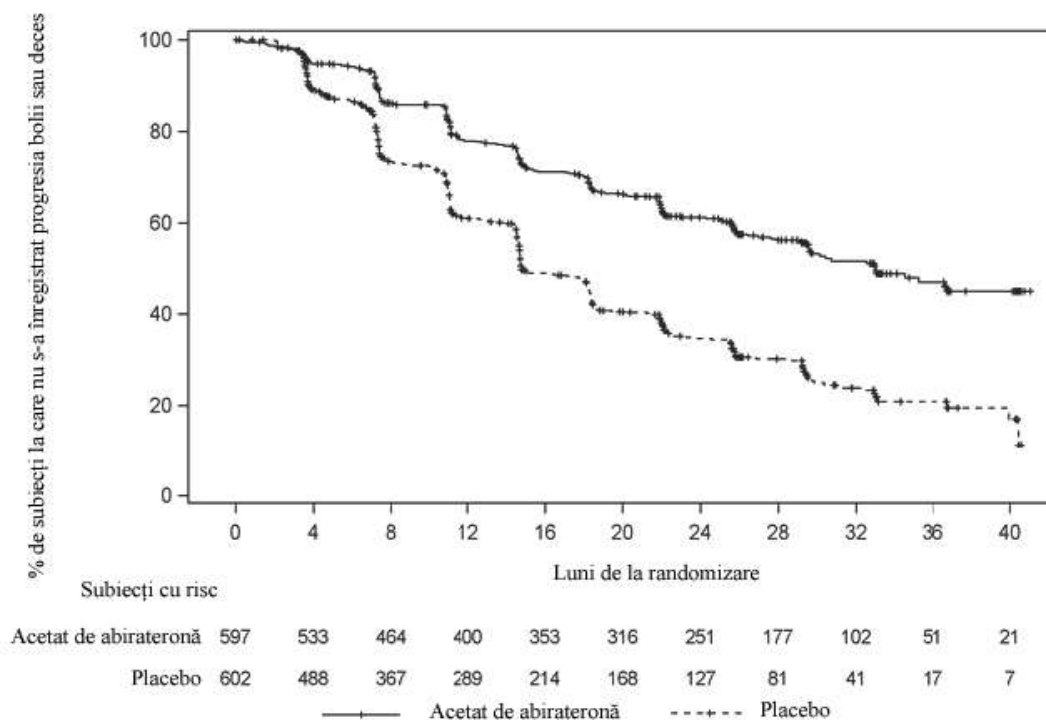
	AA-P	Placebo
Subiecți randomizați	597	602
Eveniment	239 (40,0%)	354 (58,8%)
Cenzurat	358 (60,0%)	248 (41,2%)
Intervalul de timp până la eveniment (luni)		
Mediana (Î 95%)	33,02 (29,57, NE)	14,78 (14,69, 18,27)
Interval	(0,0+, 41,0+)	(0,0+, 40,6+)
Valoarea p ^a	< 0,0001	
Indice de risc (Î 95%) ^b	0,466 (0,394, 0,550)	

Notă: + = observație cenzurată, NE = nu a fost estimabil. Progresia radiologică și decesul sunt luate în considerare în definirea evenimentului aSPR. AA-P = subiecți cărora li s-a administrat acetat de abirateronă și prednison.

^a Valoarea p este obținută în cadrul unui test de rang logaritmic stratificat în funcție de scorul PS ECOG (0/1 sau 2) și situația leziunilor viscerale (absente sau prezente).

^b Indicele de risc (HR, hazard ratio) provine dintr-un model stratificat al riscului proporțional. Indicele de risc < 1 favorizează AA-P.

Figura 1: Curba Kaplan Meier privind supraviețuirea în absența semnelor de progresie radiologică; populația cu intenție de tratament (studiul PCR3011)



O îmbunătățire semnificativă statistic a supraviețuirii globale, în favoarea AA-P plus ADT, a fost observată în condițiile unei reduceri cu 34% a riscului de deces comparativ cu placebo plus ADT (HR = 0,66; Î 95%: 0,56; 0,78; p < 0,0001), (vezi Tabelul 3 și Figura 2).

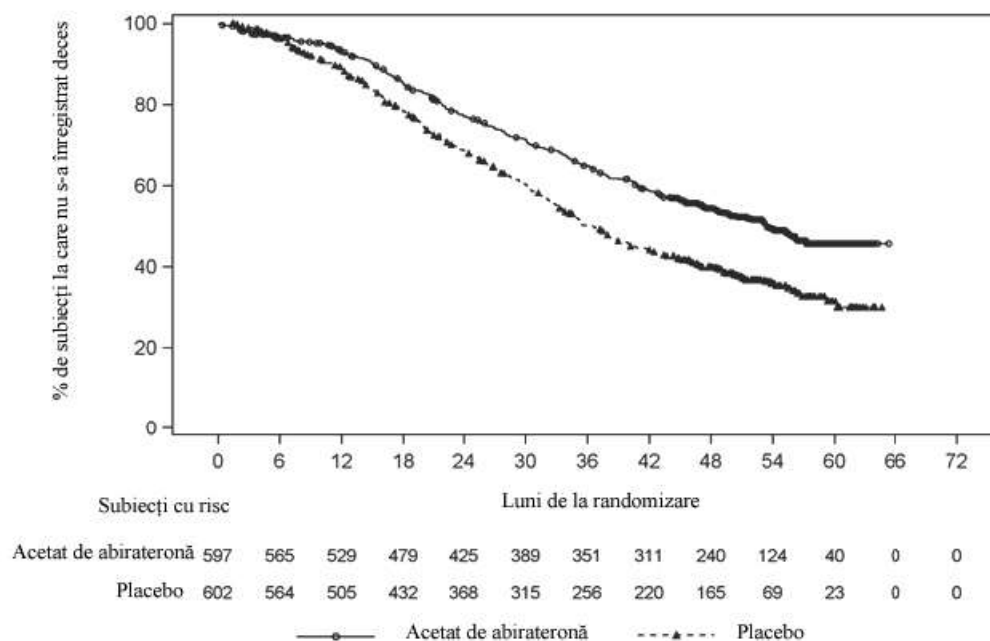
Tabelul 3: Supraviețuirea globală a pacienților tratați cu acetat de abirateronă sau placebo în studiul PCR3011 (analiză cu intenție de tratament)

Supraviețuirea globală	Abirateronă cu prednison (N = 597)	Placebo (N = 602)
Decese (%)	275 (46%)	343 (57%)
Supraviețuirea mediană (luni) (Î 95%)	53,3 (48,2, NE)	36,5 (33,5, 40,0)
Indice de risc (Î 95%) ¹	0,66 (0,56, 0,78)	

NE = Nu a fost estimabil

¹ Indicele de risc provine dintr-un model stratificat al riscului proporțional. Indicele de risc < 1 este în favoarea abirateronei cu prednison.

Figura 2: Curba Kaplan Meier privind supraviețuirea globală; populația cu intenție de tratament din analiza studiului PCR3011



Analizele pe subgrupuri favorizează în mod constant tratamentul cu abirateronă. Efectul tratamentului AA-P asupra aSPR și a OS, la nivelul subgrupurilor prespecificate, a fost favorabil pentru și în concordanță cu populația totală inclusă în studiu, cu excepția subgrupului cu scor ECOG egal cu 2, în care nu s-a observat nicio tendință către beneficiu terapeutic; totuși, dimensiunea redusă a eșantionului (n=40) limitează obținerea unei concluzii relevante.

Pe lângă îmbunătățirile observate în supraviețuirea globală și aSPR, s-a demonstrat existența unui beneficiu terapeutic aferent tratamentului cu acetat de abirateronă, comparativ cu administrarea de placebo, din perspectiva tuturor criteriilor de evaluare secundare definite prospectiv.

Studiul 302 (pacienți care nu au fost tratați anterior cu chimioterapie)

Acest studiu a înrolat pacienți care nu au fost tratați anterior cu chimioterapie și care au fost asimptomatici sau cu simptome ușoare și la care chimioterapia nu a fost încă indicată din punct de vedere clinic. Un scor de 0-1 în forma abreviată a Inventarului Prescurtat pentru Durere (BPI-SF) de agravare a durerii în ultimele 24 de ore a fost considerat asimptomatic, iar un scor de 2-3 a fost considerat cu simptome ușoare.

În Studiul 302 (n = 1088), vârsta mediană a pacienților înrolați a fost de 71 de ani pentru pacienții tratați cu acetat de abirateronă plus prednison sau prednisolon și de 70 de ani pentru pacienții la care s-a administrat

placebo plus prednison sau prednisolon. Numărul de pacienți tratați cu acetat de abirateronă în funcție de grupul rasial a fost de 520 (95,4%) caucazieni, 15 (2,8%) negri, 4 (0,7%) asiatici și 6 (1,1%) altă rasă. Statusul de performanță conform Grupului Estic de Cooperare în Oncologie (ECOG) a fost 0 pentru 76% dintre pacienți și 1 pentru 24% dintre pacienții din ambele brațe de tratament. 50% dintre pacienți prezentau numai metastaze osoase, un procent suplimentar de 31% dintre pacienți prezentau metastaze osoase și ale țesuturilor moi sau ale ganglionilor limfatici, iar 19% dintre pacienți aveau doar metastaze ale țesuturilor moi sau ale ganglionilor limfatici. Pacienții cu metastaze viscerale au fost excluși. Criteriile de evaluare co-primare privind eficacitatea au fost supraviețuirea globală și supraviețuirea în absența semnelor de progresie radiologică (aSPR). În plus față de parametrii criteriilor de evaluare co-primare, beneficiul a fost de asemenea evaluat din punct de vedere al intervalului de timp până la utilizarea opioidelor pentru durerea din cancer, al intervalului de timp până la inițierea chimioterapiei citotoxice, al intervalului de timp până la deteriorarea scorului de performanță ECOG cu ≥ 1 punct și al intervalului de timp până la progresia PSA pe baza criteriilor Prostate Cancer Working Group-2 (PCWG2). Tratamentele din studiu au fost întrerupte la momentul progresiei clinice confirmate. De asemenea, tratamentele puteau fi întrerupte la momentul progresiei radiologice confirmate, la discreția investigatorului.

Supraviețuirea în absența semnelor de progresie radiologică (aSPR) a fost evaluată utilizând studii de imagistică secvențială după cum sunt definite de criteriile PCWG2 (pentru leziuni osoase) și Criteriile de evaluare a răspunsului în tumorile solide (RECIST - Response Evaluation Criteria In Solid Tumors), modificate (pentru leziuni ale țesuturilor moi). Analiza aSPR a utilizat evaluarea radiologică a progresiei revizuită central.

La analiza planificată a aSPR au existat 401 evenimente, 150 (28%) dintre pacienții tratați cu abirateronă și 251 (46%) dintre pacienții la care s-a administrat placebo prezentau dovezi radiologice ale progresiei sau decedaseră. A fost observată o diferență semnificativă între grupurile de tratament din perspectiva aSPR (vezi Tabelul 4 și Figura 3).

Tabelul 4: Studiul 302: Supraviețuirea în absența semnelor de progresie radiologică la pacienții la care s-a administrat fie abirateronă, fie placebo, în asociere cu prednison sau prednisolon plus analogi ai LHRH sau cu orhiectomie anterioară

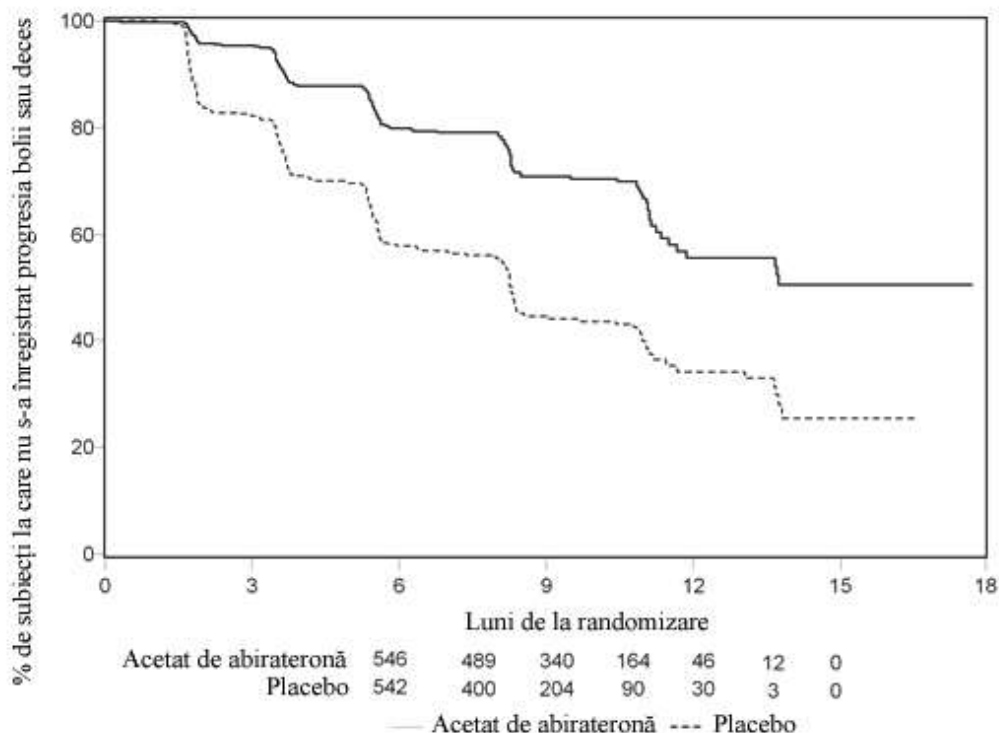
	Abirateronă (N = 546)	Placebo (N = 542)
Supraviețuirea în absența semnelor de progresie radiologică (aSPR)		
Progresie sau deces	150 (28%)	251 (46%)
Mediana aSPR exprimată în luni (ÎÎ 95%)	Nu s-a atins (11,66; NE)	8,3 (8,12; 8,54)
Valoarea p*	$< 0,0001$	
Indice de risc** (ÎÎ 95%)	0,425 (0,347; 0,522)	

NE = Nu s-a estimat

* Valoarea p este obținută dintr-un test de rang logaritmic stratificat în funcție de scorul ECOG la momentul inițial (0 sau 1)

** Indicele de risc < 1 este în favoarea abirateronei

Figura 3: Curbele Kaplan Meier privind supraviețuirea în absența semnelor de progresie radiologică la pacienții la care s-a administrat fie abirateronă, fie placebo, în asociere cu prednison sau prednisolon plus tratament cu analogi ai LHRH sau cu orhiectomie anterioară



Cu toate acestea, datele subiecților s-au colectat în continuare până la momentul celei de-a doua analize interimare privind supraviețuirea globală (OS). Analiza radiologică a aSPR efectuată de investigator ca analiză de urmărire a sensibilității este prezentată în Tabelul 5 și Figura 4.

Șase sute șapte (607) subiecți prezentau progresie radiologică sau decedaseră: 271 (50%) din grupul de tratament cu acetat de abirateronă și 336 (62%) din grupul cu placebo. Tratamentul cu acetat de abirateronă a redus riscul de progresie radiologică sau deces cu 47% în comparație cu placebo (HR=0,530; ÎI 95%: [0,451; 0,623], $p < 0,0001$). Mediana aSPR a fost de 16,5 luni în grupul de tratament cu acetat de abirateronă și de 8,3 luni la grupul cu placebo.

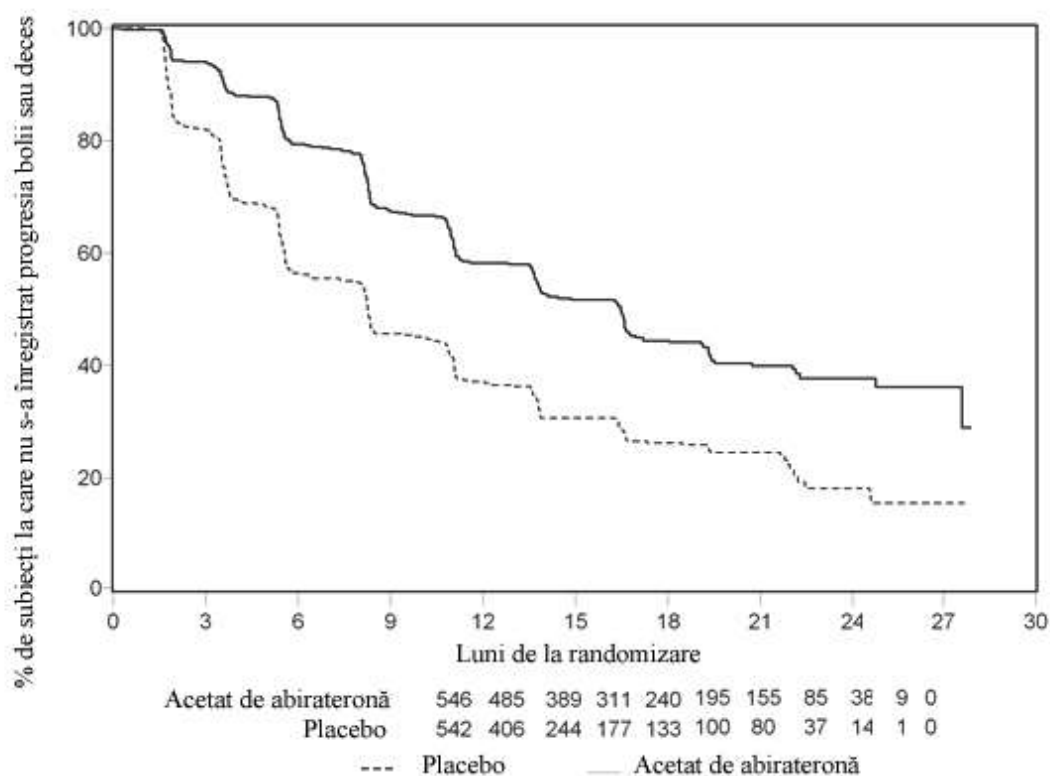
Tabelul 5: Studiul 302: Supraviețuirea în absența semnelor de progresie radiologică la pacienții la care s-a administrat fie abirateronă, fie placebo, în asociere cu prednison sau prednisolon plus analogi ai LHRH sau cu orhiectomie (la a doua analiză interimară a OS - analiza investigatorului)

	Abirateronă (N = 546)	Placebo (N = 542)
Supraviețuirea în absența semnelor de progresie radiologică (aSPR)		
Progresie sau deces	271 (50%)	336 (62%)
Mediana rPFS exprimată în luni (ÎI 95%)	16,5 (13,80; 16,79)	8,3 (8,05; 9,43)
Valoarea p*	$< 0,0001$	
Indice de risc** (ÎI 95%)	0,530 (0,451; 0,623)	

* Valoarea p este obținută dintr-un test de rang logaritm stratificat în funcție de scorul ECOG la momentul inițial (0 sau 1)

** Indicele de risc < 1 este în favoarea abirateronei

Figura 4: Curbele Kaplan Meier privind supraviețuirea în absența semnelor de progresie radiologică la pacienții la care s-a administrat fie abirateronă, fie placebo, în asociere cu prednison sau prednisolon plus tratament cu analogi ai LHRH sau cu orhiectomie anterioară (la a doua analiză interimară a OS - analiza investigatorului)



S-a efectuat o analiză interimară (AI) planificată privind OS după ce au fost observate 333 de decese. S-a renunțat la caracterul orb al studiului pe baza magnitudinii beneficiului clinic observat, iar pacienților din grupul cu placebo li s-a administrat tratament cu abirateronă. Supraviețuirea globală a fost mai mare pentru abirateronă decât pentru placebo, cu o reducere de 25% a riscului de deces (indicele de risc 0,752; ÎI 95%: [0,606; 0,934], $p = 0,0097$), dar OS nu a fost matură și rezultatele interimare nu au îndeplinit marja prespecificată de oprire pentru semnificație statistică (vezi Tabelul 4). A continuat să fie urmărită supraviețuirea și după această AI.

Analiza finală planificată pentru OS s-a efectuat după ce au fost observate 741 decese (urmărirea mediană a fost de 49 luni). Au decedat 65% (354 din 546) dintre pacienții tratați cu abirateronă comparativ cu 71% (387 din 542) dintre pacienții tratați cu placebo. A fost demonstrat un beneficiu semnificativ statistic al OS în favoarea grupului tratat cu abirateronă printr-o reducere cu 19,4% a riscului de deces (indice de risc = 0,806; ÎI 95%: [0,697; 0,931], $p = 0,0033$) și o îmbunătățire a OS mediane de 4,4 luni (34,7 luni pentru abirateronă și 30,3 luni pentru placebo) (vezi Tabelul 6 și Figura 5). Această îmbunătățire a fost demonstrată chiar dacă la 44% dintre pacienții din brațul cu placebo au primit abirateronă ca tratament ulterior.

Tabelul 6: Studiul 302: Supraviețuirea globală la pacienții la care s-a administrat fie abirateronă, fie placebo, în asociere cu prednison sau prednisolon plus tratament cu analogi ai LHRH sau cu orhiectomie anterioară

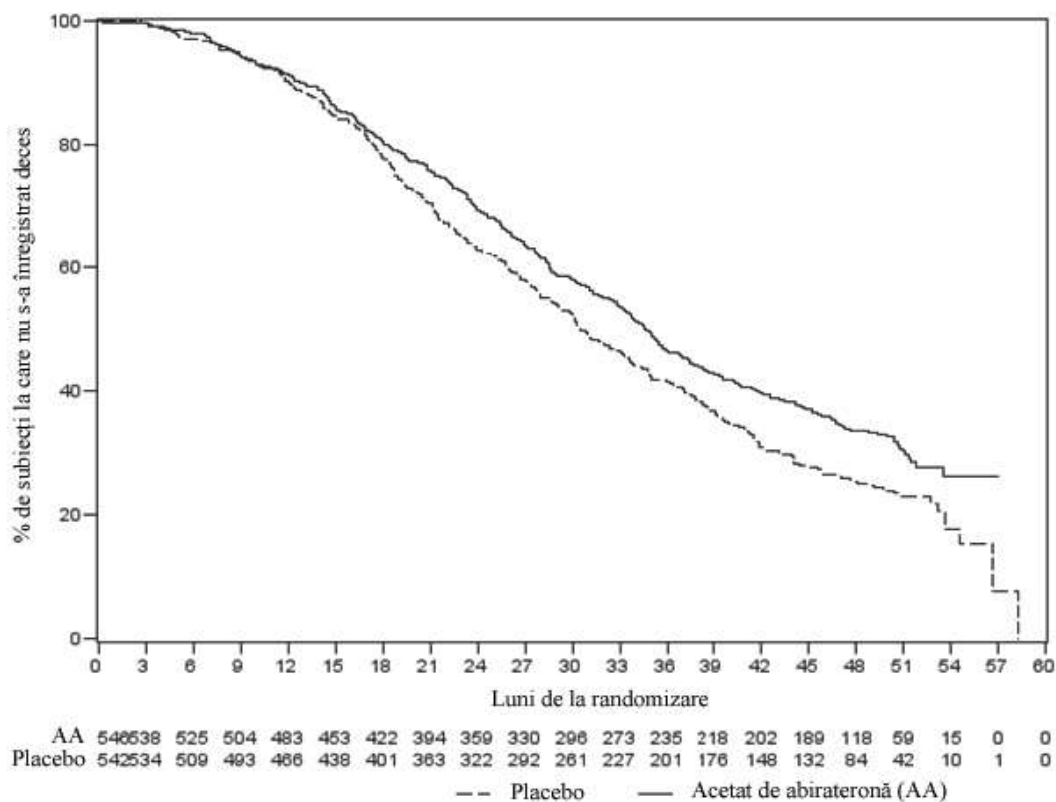
	Abirateronă (N = 546)	Placebo (N = 542)
Analiza interimară a supraviețuirii		
Decese (%)	147 (27%)	186 (34%)
Supraviețuirea mediană (luni) (Î 95%)	Nu s-a atins (NE; NE)	27,2 (25,95; NE)
Valoarea p*	0,0097	
Indice de risc** (Î 95%)	0,752 (0,606; 0,934)	
Analiza finală a supraviețuirii		
Decese	354 (65%)	387 (71%)
Supraviețuirea globală mediană în luni (Î 95%)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
Valoarea p*	0,0033	
Indice de risc** (Î 95%)	0,806 (0,697; 0,931)	

NE = Nu s-a estimat

* Valoarea p este obținută dintr-un test de rang logaritmic stratificat în funcție de scorul ECOG la momentul inițial (0 sau 1)

** Indicele de risc < 1 este în favoarea abirateronei

Figura 5: Curbele Kaplan Meier privind supraviețuirea la pacienții la care s-a administrat fie abirateronă, fie placebo, în asociere cu prednison sau prednisolon plus tratament cu analogi ai LHRH sau cu orhiectomie anterioară, analiza finală



În plus față de îmbunătățirile observate în ceea ce privește supraviețuirea globală și aSPR, beneficiul pentru abirateronă a fost demonstrat în comparație cu tratamentul cu placebo pentru toți parametrii criteriilor de evaluare secundare, după cum urmează:

Intervalul de timp până la progresia PSA pe baza criteriilor PCWG2: Mediana intervalului de timp până la progresia PSA a fost de 11,1 luni pentru pacienții la care a fost administrată abirateronă și de 5,6 luni pentru pacienții la care a fost administrat placebo (HR=0,488; ÎI 95%: [0,420; 0,568], $p < 0,0001$). Intervalul de timp până la progresia PSA a fost aproximativ dublă în cazul tratamentului cu abirateronă (HR=0,488). Proporția subiecților cu un răspuns confirmat PSA a fost mai mare în grupul cu abirateronă în comparație cu grupul cu placebo (62% comparativ cu 24%; $p < 0,0001$). La subiecții cu boală măsurabilă a țesuturilor moi, valori semnificativ crescute ale răspunsurilor tumorale complete și parțiale au fost observate în cazul tratamentului cu abirateronă.

Intervalul de timp până la utilizarea opiaceelor pentru durerea din cancer: Mediana intervalului de timp până la utilizarea opiaceelor pentru durerea asociată neoplasmului de prostată la momentul analizei finale a fost de 33,4 luni pentru pacienții la care s-a administrat abirateronă și a fost de 23,4 luni pentru pacienții la care s-a administrat placebo (HR = 0,721; ÎI 95%: [0,614; 0,846], $p < 0,0001$).

Intervalul de timp până la inițierea chimioterapiei citotoxice: Mediana intervalului de timp până la inițierea chimioterapiei citotoxice a fost de 25,2 luni pentru pacienții la care s-a administrat abirateronă și de 16,8 luni pentru pacienții la care s-a administrat placebo (HR = 0,580; ÎI 95%: [0,487; 0,691], $p < 0,0001$).

Intervalul de timp până la deteriorarea scorului de performanță ECOG cu ≥ 1 punct: Mediana intervalului de timp până la deteriorarea scorului de performanță ECOG cu ≥ 1 punct a fost de 12,3 luni pentru pacienții la care s-a administrat abirateronă și de 10,9 pentru pacienții la care s-a administrat placebo (HR = 0,821; ÎI 95%: [0,714; 0,943], $p = 0,0053$).

Următoarele criterii de evaluare ale studiului au demonstrat un avantaj statistic semnificativ în favoarea tratamentului cu abirateronă:

Răspuns obiectiv: Răspunsul obiectiv a fost definit ca procentul de subiecți cu boală măsurabilă care au obținut un răspuns complet sau parțial în conformitate cu criteriile RECIST (dimensiunea nodulilor limfatici la momentul inițial trebuia să fie ≥ 2 cm pentru a fi considerați o leziune țintă). Procentul de subiecți cu boală măsurabilă la momentul inițial care au înregistrat un răspuns obiectiv a fost de 36% în grupul cu abirateronă și de 16% în grupul cu placebo ($p < 0,0001$).

Durere: Tratamentul cu abirateronă a redus semnificativ riscul de progresie a mediei intensității durerii cu 18% în comparație cu placebo ($p = 0,0490$). Mediana intervalului de timp până la progresie a fost de 26,7 luni în grupul cu abirateronă și de 18,4 luni în grupul cu placebo.

Intervalul de timp până la scăderea scorului FACT-P (scor total): Tratamentul cu abirateronă a redus riscul de scădere a scorului FACT-P (scor total) cu 22% în comparație cu placebo ($p = 0,0028$). Mediana intervalului de timp până la scăderea scorului FACT-P (scor total) a fost de 12,7 luni în grupul cu abirateronă și de 8,3 luni în grupul cu placebo.

Studiul 301 (pacienți care au primit anterior chimioterapie)

Studiul 301 a înrolat pacienți la care a fost administrat anterior docetaxel. Nu a fost necesară demonstrarea progresiei bolii sub docetaxel, deoarece toxicitatea apărută în urma acestei chimioterapii ar fi putut determina întreruperea tratamentului. Pacienții au continuat tratamentele din studiu până la înregistrarea unei progresii a valorilor PSA (creștere confirmată de 25% față de valoarea inițială a pacientului/valoarea minimă), împreună cu progresia radiologică și progresia simptomatică sau clinică definite prin protocol. Pacienții tratați anterior cu ketoconazol pentru neoplasm de prostată au fost excluși din acest studiu. Criteriul de evaluare primar privind eficacitatea a fost supraviețuirea globală.

Vârsta mediană a pacienților înrolați în studiu a fost de 69 de ani (interval 39-95 ani). Numărul de pacienți tratați cu abirateronă în funcție de grupul rasial a fost de 737 (93,2%) caucazieni, 28 (3,5%) negri, 11 (1,4%) asiatici și 14 (1,8%) altă rasă. 11% dintre pacienții înrolați în studiu au avut un scor de performanță ECOG de 2; 70% au avut dovezi radiologice de progresie a bolii, cu sau fără progresie a PSA; la 70% s-a administrat anterior un singur regim de chimioterapie citotoxică, iar la 30% s-au administrat două astfel de regimuri chimioterapice. Metastazele hepatice au fost prezente la 11% dintre pacienții tratați cu abirateronă.

Într-o analiză planificată efectuată după ce au fost constatate 552 de decese, 42% (333 din 797) dintre pacienții tratați cu abirateronă au decedat, comparativ cu 55% (219 din 398) dintre pacienții la care s-a administrat placebo. La pacienții tratați cu abirateronă s-a observat o îmbunătățire semnificativă statistic a supraviețuirii globale mediane (vezi Tabelul 7).

Tabelul 7 Supraviețuirea globală la pacienții la care s-a administrat fie abirateronă, fie placebo, în asociere cu prednison sau prednisolon plus tratament cu analogi ai LHRH sau cu orhiectomie anterioară

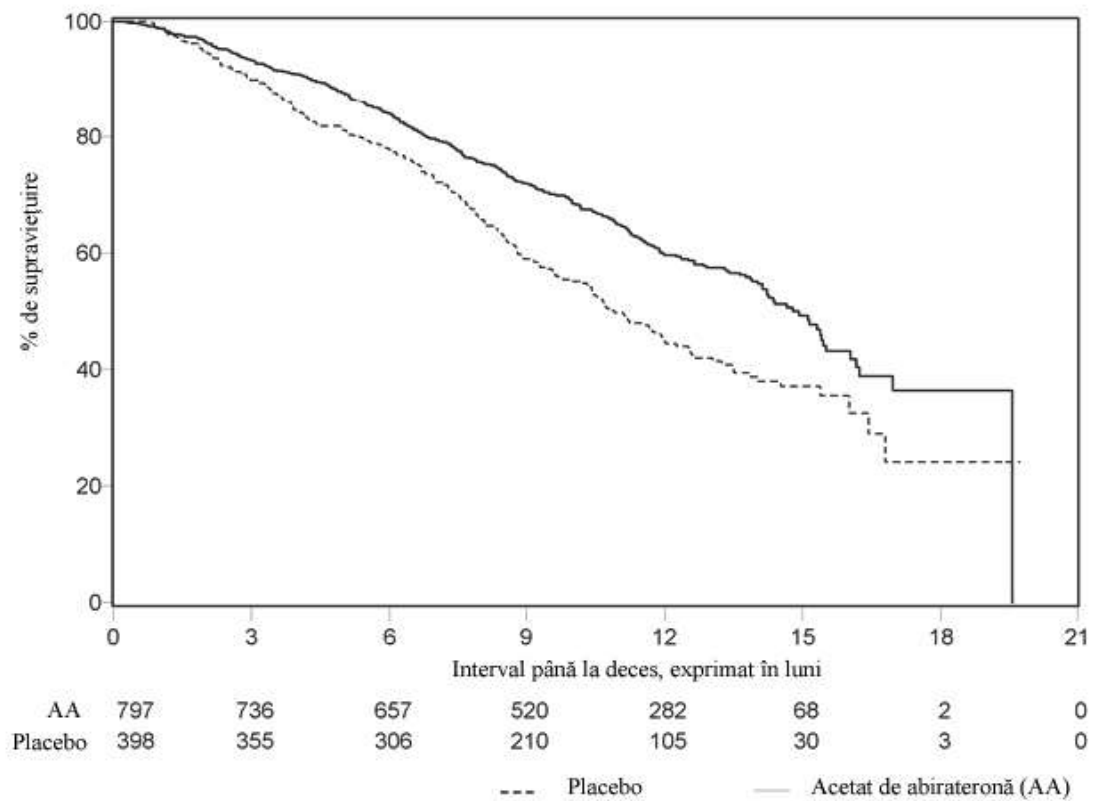
	Abirateronă (N = 797)	Placebo (N = 398)
Analiza primară privind supraviețuirea		
Decese (%)	333 (42%)	219 (55%)
Supraviețuirea mediană (luni) (Î 95%)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
Valoarea p ^a	< 0,0001	
Indice de risc (Î 95%) ^b	0,646 (0,543; 0,768)	
Analiza actualizată privind supraviețuirea		
Decese (%)	501 (63%)	274 (69%)
Supraviețuirea mediană (luni) (Î 95%)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
Indice de risc (Î 95%) ^b	0,740 (0,638; 0,859)	

^a Valoarea p provine dintr-un test de rang logaritmic stratificat în funcție de scorul statusului de performanță ECOG (0-1 față de 2), scorul pentru durere (absentă comparativ cu prezentă), numărul de tratamente chimioterapice anterioare (1 comparativ cu 2), și tipul de progresie a bolii (numai PSA comparativ cu radiografică).

^b Indicele de risc provine dintr-un model stratificat al riscului proporțional. Indicele de risc < 1 este în favoarea abirateronei.

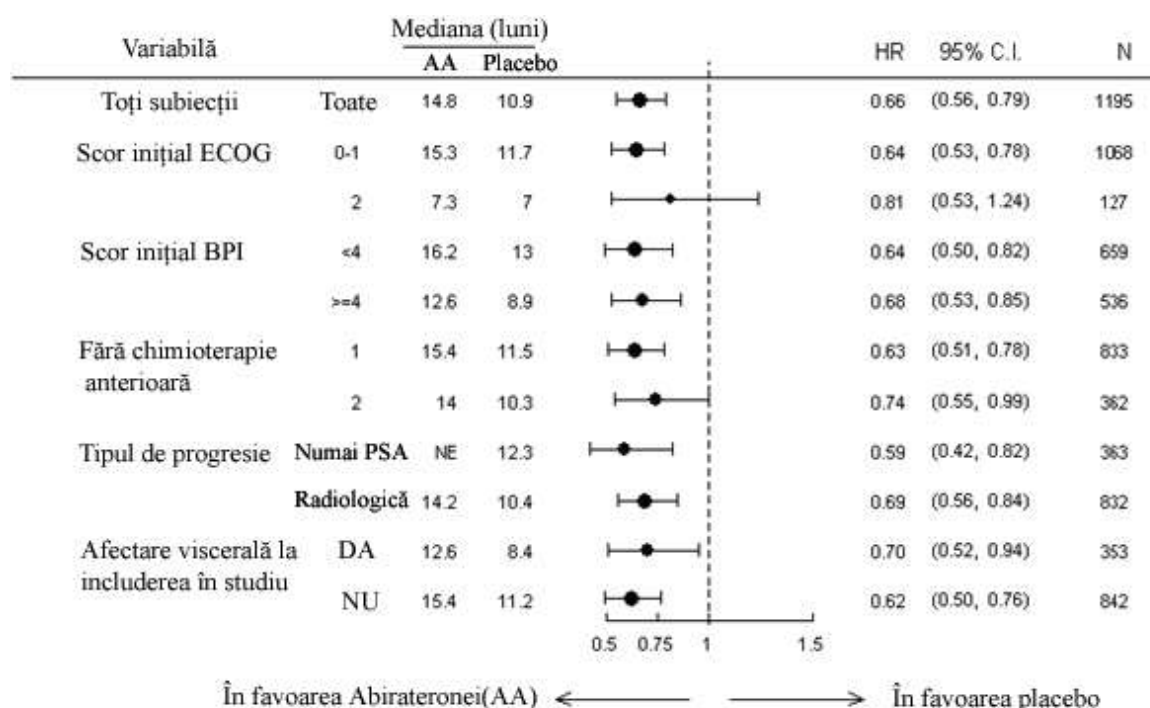
La toate momentele temporale la care s-a realizat evaluarea după primele câteva luni de la inițierea tratamentului, un procent mai mare de pacienți tratați cu abirateronă au rămas în viață, comparativ cu procentul de pacienți la care s-a administrat placebo (vezi Figura 6).

Figura 6: Curbele Kaplan Meier privind supraviețuirea pacienților la care s-a administrat fie abirateronă, fie placebo, în asociere cu prednison sau prednisolon plus tratament cu analogi ai LHRH sau cu orhiectomie anterioară



Analizele privind supraviețuirea pe subgrupuri au demonstrat un beneficiu semnificativ privind supraviețuirea pentru tratamentul cu abirateronă (vezi Figura 7).

Figura 7: Supraviețuirea globală pe subgrupuri: indice de risc și interval de încredere 95%



Legendă:

AA = abirateronă; BPI = formularul de evaluare a durerii (Brief Pain Inventory); Î = interval de încredere; ECOG = scor de performanță conform Eastern Cooperative Oncology Group; HR = indice de risc; NE = neevaluabil.

În plus față de îmbunătățirea observată în ceea ce privește supraviețuirea globală, toate criteriile de evaluare secundare ale studiului au favorizat abiraterona și au fost semnificative statistic după ajustarea pentru testare multiplă, după cum urmează:

Pacienții cărora li s-a administrat abirateronă au demonstrat o rată totală de răspuns a PSA (definită ca o reducere de $\geq 50\%$ față de valoarea inițială) semnificativ mai mare comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo, 38% față de 10%, $p < 0,0001$.

Durata mediană de progresie a PSA a fost de 10,2 luni pentru pacienții tratați cu abirateronă și de 6,6 luni pentru pacienții la care s-a administrat placebo (HR = 0,580; Î 95%: [0,462; 0,728], $p < 0,0001$).

Supraviețuirea mediană fără progresie radiologică a fost de 5,6 luni pentru pacienții tratați cu abirateronă și de 3,6 luni pentru pacienții la care s-a administrat placebo (HR = 0,673; Î 95%: [0,585; 0,776], $p < 0,0001$).

Durerea

Procentul de pacienți cu paliația durerii a fost semnificativ statistic mai mare în grupul tratat cu abirateronă comparativ cu grupul cu placebo (44% față de 27%, $p = 0,0002$). Pacienții care au răspuns în ceea ce privește paliația durerii au fost definiți ca pacienți care au înregistrat în ultimele 24 ore o reducere de minimum 30% față de valoarea inițială a celui mai mare scor BPI-SF de evaluare a intensității durerii, fără nicio creștere a scorului de utilizare a analgezicelor, observată la două evaluări consecutive efectuate la interval de patru săptămâni. Numai pacienții cu un scor de durere inițial ≥ 4 și cei cu cel puțin încă un scor de evaluare a durerii după valoarea inițială (N = 512) au fost evaluați în ceea ce privește paliația durerii.

La 6 luni (22% față de 28%), 12 luni (30% față de 38%) și 18 luni (35% față de 46%), un procent mai mic de pacienți tratați cu abirateronă au înregistrat o progresie a durerii comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo. Progresia durerii a fost definită ca o creștere în ultimele 24 ore a celui mai mare scor

BPI-SF de evaluare a intensității durerii $\geq 30\%$ față de valoarea inițială, fără nicio scădere a scorului de utilizare a analgezicelor, observată la două vizite consecutive, sau o creștere $\geq 30\%$ a scorului de utilizare a analgezicelor observată la două vizite consecutive. Timpul până la progresia durerii la percentila 25 a fost de 7,4 luni în grupul tratat cu abirateronă, comparativ cu 4,7 luni în grupul la care s-a administrat placebo.

Evenimente osoase asociate

Un procent mai mic de pacienți din grupul tratat cu abirateronă au înregistrat evenimente osoase, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo la 6 luni (18% față de 28%), 12 luni (30% față de 40%) și la 18 luni (35% față de 40%). Timpul până la primul eveniment osos la percentila 25 din grupul tratat cu abirateronă fost dublu față de grupul de control, și anume 9,9 luni comparativ cu 4,9 luni. Un eveniment osos a fost definit ca fiind o fractură patologică, compresie medulară, radioterapie paliativă la nivelul osului sau intervenții chirurgicale la nivel osos.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu abirateronă la toate subgrupurile de copii și adolescenți în cazul neoplasmului de prostată în stadiu avansat. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea de acetat de abirateronă, farmacocinetica abirateronei a fost studiată la subiecți sănătoși, la pacienți cu neoplasm de prostată metastazat în stadiu avansat și la subiecți fără neoplazii, dar cu insuficiență hepatică sau renală. Acetatul de abirateronă este rapid convertit *in vivo* în abirateronă, un inhibitor al biosintezei de androgeni (vezi pct. 5.1).

Absorbție

După administrarea orală de acetat de abirateronă în condiții de repaus alimentar, timpul până la atingerea concentrației plasmatice maxime de abirateronă este de aproximativ 2 ore.

Administrarea de acetat de abirateronă împreună cu alimente, în comparație cu administrarea în condiții de repaus alimentar, are ca rezultat o creștere de până la de 10 ori (ASC) și de până la de 17 ori (C_{max}) a expunerii sistemice medii la abirateronă, în funcție de conținutul în grăsimi al alimentelor. Având în vedere variația normală a conținutului și compoziției alimentelor la o masă, administrarea de acetat de abirateronă în timpul mesei poate determina expuneri foarte variabile. Prin urmare, abiraterona nu trebuie administrată împreună cu alimente. Abiraterona trebuie administrată ca doză unică, o dată pe zi, pe stomacul gol. Abiraterona trebuie administrată la cel puțin două ore după ingestia unei mese și nu trebuie consumate alimente timp de cel puțin o oră după administrarea de abirateronă. Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă (vezi pct. 4.2).

Distribuție

La om, legarea abirateronei marcată cu ^{14}C de proteinele plasmatice este de 99,8%. Volumul aparent de distribuție este de aproximativ 5630 litri, ceea ce sugerează că abiraterona se distribuie în proporție mare în țesuturile periferice.

Metabolizare

După administrarea orală de acetat de abirateronă marcat cu ^{14}C , sub formă de capsule, acetatul de abirateronă este hidrolizat la abirateronă, care este supusă ulterior metabolizării, incluzând sulfatare, hidroxilare și oxidare, în principal la nivel hepatic. Majoritatea radioactivității din circulație (aproximativ 92%) se găsește sub formă de metaboliți ai abirateronei. Dintre cei 15 metaboliți detectabili, doi metaboliți principali, abiraterona sulfat și abiraterona sulfat N-oxid, reprezintă fiecare aproximativ 43% din radioactivitatea totală.

Eliminare

Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare a abirateronei este de aproximativ 15 ore, pe baza datelor provenite de la subiecți sănătoși. După administrarea orală a 1000 mg acetat de abirateronă marcat cu

¹⁴C, aproximativ 88% din doza radioactivă se regăsește în materiile fecale și aproximativ 5% în urină. Principalii compuși prezenți în materiile fecale sunt acetatul de abirateronă nemodificat și abiraterona (aproximativ 55% și, respectiv 22% din doza administrată).

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica acetatului de abirateronă a fost studiată la subiecți cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasa A și respectiv B, conform clasificării Child-Pugh) preexistentă și la subiecții sănătoși incluși în grupul de control. Expunerea sistemică la abirateronă după administrarea unei doze orale unice de 1000 mg a crescut cu aproximativ 11% și 260% la subiecții cu insuficiență hepatică preexistentă ușoară și, respectiv, moderată. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare a abirateronei este prelungit la aproximativ 18 ore la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară și la aproximativ 19 ore la subiecții cu insuficiență hepatică moderată.

În cadrul unui alt studiu clinic a fost evaluată farmacocinetica abirateronei la subiecții cu insuficiență hepatică severă (n = 8) (clasa C conform clasificării Child-Pugh) preexistentă și la 8 subiecți sănătoși din grupul de control cu funcție hepatică normală. ASC pentru abirateronă a crescut cu aproximativ 600%, iar fracțiunea liberă a medicamentului a crescut cu 80% la subiecții cu insuficiență hepatică severă comparativ cu subiecții care au prezentat funcție hepatică normală.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară preexistentă.

La pacienții cu insuficiență hepatică moderată, administrarea abirateronei trebuie evaluată cu atenție, astfel încât beneficiile să depășească în mod evident posibilele riscuri (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Acetatul de abirateronă nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.4).

La pacienții care dezvoltă hepatotoxicitate în timpul tratamentului, poate fi necesară întreruperea tratamentului și ajustarea dozei (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Insuficiență renală

Farmacocinetica acetatului de abirateronă a fost comparată la pacienții cu boală renală în stadiu terminal incluși într-un program stabil de hemodializă cu farmacocinetica la subiecții cu funcție renală normală, cu ajustare, incluși în grupul de control. După administrarea unei doze orale unice de 1000 mg, expunerea sistemică la abirateronă nu a crescut la subiecții cu boală renală în stadiu terminal care efectuează ședințe de dializă. Administrarea la pacienții cu insuficiență renală, inclusiv insuficiență renală severă, nu necesită reducerea dozei (vezi pct. 4.2). Cu toate acestea, nu există experiență clinică la pacienții cu neoplasm de prostată și insuficiență renală severă. Se recomandă prudență la acești pacienți.

5.3 Date preclinice de siguranță

În toate studiile privind evaluarea toxicității la animale, concentrațiile de testosteron circulant au fost reduse semnificativ. Ca urmare, s-a observat scăderea în greutate a organelor și modificări morfologice și/sau histopatologice la nivelul organelor de reproducere și al glandelor suprarenale, hipofizei și glandelor mamare. Toate modificările au demonstrat reversibilitate completă sau parțială. Modificările la nivelul organelor de reproducere și organelor sensibile la androgeni sunt în concordanță cu farmacologia abirateronei. Toate modificările hormonale asociate tratamentului au demonstrat reversibilitate sau remisiune după o perioadă de recuperare de 4 săptămâni.

În cadrul studiilor pentru evaluarea fertilității atât la masculi cât și la femele de șobolan, acetatul de abirateronă a avut un efect de reducere a fertilității, care a fost complet reversibil după 4-16 săptămâni de la oprirea tratamentului cu acetat de abirateronă.

În cadrul unui studiu privind evaluarea toxicității asupra dezvoltării la șobolan, acetatul de abirateronă a afectat sarcina, inclusiv a redus greutatea fetală și supraviețuirea. Cu toate că au fost observate efecte asupra organelor genitale externe, acetatul de abirateronă nu a fost teratogen.

În toate aceste studii privind toxicitatea asupra fertilității și dezvoltării efectuate la șobolan, toate efectele au fost corelate cu activitatea farmacologică a abirateronei.

Cu excepția modificărilor la nivelul organelor de reproducere observate în toate studiile privind evaluarea toxicității la animale, datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor farmacologice convenționale privind evaluarea siguranței, toxicității după doze repetate, genotoxicității și a potențialului carcinogen. Acetatul de abirateronă nu a prezentat un potențial carcinogenic într-un studiu cu durată de 6 luni la șoareci transgenici (Tg.rasH2). Într-un studiu privind carcinogenicitatea cu durată de 24 luni la șobolani, acetatul de abirateronă a crescut incidența neoplasmelor celulelor interstițiale de la nivelul testiculelor. Se consideră că această dovadă este asociată cu acțiunea farmacologică a abirateronei și este specifică pentru șobolani. Acetatul de abirateronă nu a fost carcinogen la femelele de șobolan.

Substanța activă, abiraterona, prezintă un risc pentru mediul acvatic, în special pentru pești.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Lactoză monohidrat
Croscarmeloză sodică
Laurilsulfat de sodiu
Hipromeloză 2910
Celuloză microcristalină
Stearat de magneziu
Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Învelișul comprimatului

Alcool polivinilic
Dioxid de titan (E171)
Macrogol 3350
Talc
Oxid negru de fer (E172)
Oxid roșu de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din PVC/PE/PVdC//Aluminiu.

Mărimi de ambalaj: ambalaj de tip cutie care conține blistere cu 56, 60 sau 120 de comprimate filmate și ambalaj de tip cutie care conține blistere perforate cu doze unitare cu 56 x 1, 60 x 1 sau 120 x 1 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale. Acest medicament poate reprezenta un risc pentru mediul acvatic (vezi pct. 5.3)

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14595/2022/01-06

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

August 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2023