

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Abirateronă Teva 500 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține abirateronă acetat 500 mg, echivalentul a 446,3 mg de abirateronă.

#### Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 85,5 mg (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate galbene, oblongi, marcate cu „A436” pe una dintre fețe.

Dimensiuni: aproximativ 19 mm x 8,2 mm.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Abirateronă Teva este indicat în asociere cu prednison sau prednisolon pentru:

- tratamentul cancerului de prostată metastazat, sensibil la terapie hormonală (mHSPC, *metastatic hormone sensitive prostate cancer*), cu risc crescut, recent diagnosticat la bărbații adulți, în asociere cu terapie de deprivare androgenică (ADT, *androgen deprivation therapy*) (vezi pct. 5.1).
- tratamentul cancerului de prostată metastazat, rezistent la castrare (mCRPC, *metastatic castration resistant prostate cancer*) la bărbații adulți asimptomatici sau ușor simptomatici, după eșecul terapiei de deprivare androgenică, 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 chimioterapie pe bază de docetaxel.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Acest medicament trebuie să fie prescris de un profesionist din domeniul sănătății cu specializare adecvată.

#### Doze

Doza recomandată este de 1000 mg (două comprimate de 500 mg) în doză zilnică unică care 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 și prednisolon*

Pentru mHSPC, Abirateronă Teva este utilizată în asociere cu 5 mg de prednison sau prednisolon zilnic.

Pentru mCPRC, Abirateronă Teva se utilizează în asociere cu 10 mg de prednison sau prednisolon zilnic.

La pacienții la care nu s-a efectuat castrare chirurgicală, trebuie continuată castrarea farmacologică cu analogi ai hormonului de eliberare al hormonului luteinizant (LHRH, *luteinising hormone releasing hormone*) în timpul tratamentului.

### *Monitorizare recomandată*

Nivelul seric al transaminazelor trebuie măsurat înainte de inițierea tratamentului, la fiecare două săptămâni în primele trei luni de tratament și, ulterior, lunar. Tensiunea arterială, concentrațiile serice de potasiu și retenția de lichide trebuie să fie monitorizate lunar. Cu toate acestea, pacienții cu risc semnificativ de insuficiență cardiacă congestivă trebuie să fie monitorizați la fiecare 2 săptămâni în primelor trei luni de tratament și apoi lunar.

La pacienții cu hipopotasemie preexistentă sau la cei care dezvoltă hipopotasemie în timpul tratamentului cu Abirateronă Teva trebuie avută în vedere menținerea concentrațiilor de potasiu ale pacientului la valori  $\geq 4,0$  mM.

La pacienții care dezvoltă toxicități de grad  $\geq 3$  care includ hipertensiune arterială, hipopotasemie, edem și alte toxicități non-mineralocorticoide, tratamentul trebuie să fie întrerupt și vor fi aplicate măsurile medicale adecvate. Tratamentul cu Abirateronă Teva nu trebuie reluat decât după remiterea simptomelor de toxicitate la gradul 1 sau la nivelul inițial.

În cazul în care se omite o doză zilnică fie de Abirateronă Teva, fie de prednison sau prednisolon, tratamentul trebuie reluat în ziua următoare cu doza zilnică obișnuită.

### *Hepatotoxicitate*

La pacienții care dezvoltă toxicități hepatice în timpul tratamentului (creșteri ale valorilor alanin aminotransferazei [ALT] sau ale aspartat aminotransferazei [AST] de peste 5 ori limita superioară a valorilor normale [LSVN]), tratamentul trebuie întrerupt imediat (vezi pct. 4.4). Reluarea tratamentului după revenirea la nivelul inițial al parametrilor funcției hepatice se poate efectua cu o doză redusă, de 500 mg (un comprimat) o dată pe zi. La pacienții la care se reia tratamentul trebuie monitorizate valorile serice ale transaminazelor cel puțin la fiecare două săptămâni în primele trei luni și apoi lunar. Dacă hepatotoxicitatea reapare la doză redusă de 500 mg zilnic, tratamentul trebuie întrerupt.

Dacă pacienții dezvoltă hepatotoxicitate severă (valori ALT sau AST de 20 superioare față de LSVN), oricând pe parcursul tratamentului, se întrerupe tratamentul și pacienții nu vor mai fi reuși pe tratament.

### *Insuficiența hepatică*

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

S-a dovedit că insuficiența hepatică moderată (Clasa Child-Pugh B) crește expunerea sistemică la abirateronă de aproximativ patru ori după dozelor unice orale de abirateronă acetat 1000 mg (vezi pct. 5.2). Nu există date cu privire la siguranța și eficacitatea clinică a dozelor multiple de abirateronă acetat la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă (clasa Child-Pugh B sau C). Nu se poate anticipa ajustarea dozelor. La pacienți cu insuficiență hepatică moderată trebuie evaluată cu atenție utilizarea Abirateronă Teva, astfel încât beneficiile tratamentului să depășească evident posibilele riscuri (vezi pct. 4.2 și 5.2). Abirateronă Teva nu trebuie să fie utilizat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

### *Insuficiență renală*

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

#### *Copii și adolescenți*

Nu există utilizare relevantă pentru Abirateronă acetat la copii și adolescenți.

#### Mod de administrare

Abirateronă Teva se administrează pe cale orală.

Comprimatele trebuie administrate în doză unică, o dată pe zi, pe stomacul gol. Abirateronă Teva trebuie administrată la cel puțin două ore după masă și nu trebuie consumate alimente cel puțin o oră după administrarea Abirateronă Teva. Comprimatele de Abirateronă Teva trebuie înghițite întregi, cu apă.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1.
- Femei care sunt sau ar putea să fie potențial gravide (vezi pct. 4.6).
- Insuficiență hepatică severă [clasa Child-Pugh C (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.2)].
- Abirateronă Teva împreună cu prednison sau prednisolon este contraindicat în combinație cu diclorură de radium Ra-223.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Hipertensiunea arterială, hipopotasemia, retenția de lichide și insuficiență cardiacă induse de excesul de mineralocorticoizi

Abirateronă Teva poate induce hipertensiune arterială, hipopotasemie și retenție de lichide (vezi pct. 4.8) ca urmare a creșterii nivelurilor de mineralocorticoizi prin inhibarea citocromului CYP17 (vezi pct. 5.1). Administrarea concomitentă a unui corticosteroid suprimă secreția hormonului adrenocorticotrop (ACTH), determinând reducerea incidenței și a severității acestor reacții adverse. Tratamentul trebuie abordat cu prudență la pacienții ale căror afecțiuni medicale ar putea fi agravate de creșterile tensiunii arteriale, ale hipopotasemiei (de exemplu, cei tratați cu glicozide cardiace) sau de retenția de lichide (de exemplu, cei cu insuficiență cardiacă, angină pectorală severă sau instabilă, infarct miocardic recent sau aritmii ventriculare și la cei cu insuficiență renală severă).

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

Înainte de a iniția tratamentul la pacienți cu risc semnificativ de insuficiență cardiacă congestivă (adică cu istoric de insuficiență cardiacă, hipertensiune arterială necontrolată terapeutic sau evenimente cardiace precum boala cardiacă ischemică), trebuie luată în considerare evaluarea funcției cardiace (adică ecocardiogramă). Înaintea tratamentului cu Abirateronă Teva, insuficiența cardiacă trebuie să fie tratată și funcția cardiacă optimizată. Trebuie corectate și controlate terapeutic hipertensiunea arterială, hipopotasemia și retenția de lichide. Pe parcursul tratamentului, tensiunea arterială, potasemia, retenția de lichide (creșterea în greutate, edemul periferic) și alte semne și simptome de insuficiență cardiacă congestivă trebuie monitorizate la fiecare 2 săptămâni timp de 3 luni, și apoi lunar, iar orice modificări anormale trebuie corectate. La pacienții la care a apărut hipopotasemie în asocieră cu tratamentul cu abirateronă acetat s-a observat prelungirea intervalului QT. Evaluați funcția

cardiacă după manifestările clinice , începeți monitorizarea adecvată , luând în considerare întreruperea acestui tratament dacă există o scădere semnificativă clinic a funcției cardiace (vezi pct. 4.2).

#### Hepatotoxicitate și insuficiență hepatică

În studiile clinice controlate au apărut creșteri semnificative ale enzimelor hepatice care au condus la întreruperea tratamentului sau modificarea dozei (vezi pct. 4.8). Nivelurile transaminazelor serice trebuie măsurate înainte de începerea tratamentului, la fiecare două săptămâni în primele trei luni de tratament și apoi lunar. Dacă apar semne sau simptome clinice sugestive pentru hepatotoxicitate, trebuie măsurate imediat concentrațiile serice ale transaminazelor. Dacă, în orice moment, ALT sau AST cresc la valori mai mari de 5 ori decât LSVN, tratamentul trebuie oprit imediat și funcția hepatică monitorizată îndeaproape. Tratamentul se poate relua numai după revenirea la valorile inițiale ale parametrilor hepatici și numai la o doză redusă (vezi pct. 4.2).

Dacă, oricând în timpul tratamentului, pacienții dezvoltă hepatotoxicitate severă (valori ALT sau AST de 20 ori mai mari decât LSVN), tratamentul trebuie oprit și pacienții nu vor mai relua tratamentul.

Pacienții cu hepatită virală activă sau simptomatică au fost excluși din studiile clinice; astfel că nu există date care să susțină utilizarea abirateronei acetat la aceste grupe de pacienți.

Nu există date cu privire la siguranța și eficacitatea clinică la doze multiple de abirateronă acetat la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă (clasa Child-Pugh B sau C). La pacienții cu insuficiență hepatică moderată trebuie evaluată cu atenție utilizarea Abirateronă Teva, astfel încât beneficiile tratamentului să depășească evident posibilele riscuri (vezi pct. 4.2 și 5.2). Abirateronă Teva nu trebuie utilizată la pacienți cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2, 4.3 și 5.2).

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

#### Întreruperea corticoterapiei și gestionarea situațiilor de stres

Se recomandă prudență și monitorizarea pentru apariția insuficienței corticosuprarenale la pacienții la care se întrerupe tratamentul cu prednison sau prednisolon. Dacă se continuă administrarea Abirateronă Teva după întreruperea corticoterapiei, pacienții trebuie monitorizați pentru apariția simptomelor de exces de hormoni mineralocorticoizi (vezi informațiile de mai sus).

În cazul pacienților tratați cu prednison sau prednisolon expuși unor situații de stres neobișnuite, poate fi indicată o creștere a dozei de corticosteroizi înainte, în timpul și după situația stresantă.

#### Densitatea osoasă

La bărbați cu neoplasm de prostată în stadiu avansat, metastazat, poate să apară scăderea densității osoase. Utilizarea Abirateronă Teva în asociere cu un glucocorticoid poate accentua acest efect.

#### Utilizarea anterioară de ketoconazol

La pacienți tratați anterior cu ketoconazol pentru cancer de prostată pot fi anticipate rate de răspuns la tratament mai mici.

#### Hiperglicemia

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

#### Hipoglicemia

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

#### Utilizarea în asociere cu chimioterapia

Siguranța și eficacitatea utilizării concomitente de abirateronă acetat și chimioterapie citotoxică nu au fost stabilite (vezi pct. 5.1).

#### Riscuri posibile

La bărbați cu neoplasm de prostată metastazat, inclusiv la cei care urmează tratament cu Abirateronă Teva, poate să apară anemia și disfuncțiile sexuale.

#### Efecte asupra mușchilor scheletici

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

#### Interacțiuni cu alte medicamente

În timpul tratamentului trebuie evitată administrarea de inductori puternici ai CYP3A4, cu excepția cazului în care nu există alternativă terapeutică, din cauza riscului de creștere a expunerii la abirateronă (vezi pct. 4.5).

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

Tratamentul cu abirateronă și prednison/prednisolon în asociere cu Ra-223 este contraindicat (vezi pct. 4.3) din cauza riscului crescut de fracturi și a tendinței de creștere a mortalității în rândul pacienților cu neoplasm de prostată asimptomatic sau ușor simptomatic, după cum s-a observat în studiile clinice.

Este recomandat ca tratamentul ulterior cu Ra-223 să nu fie inițiat cel puțin 5 zile de la ultima administrare a Abirateronă Teva în asociere cu prednison/prednisolon.

#### Excipienți

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să ia acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per fiecare doză, adică practic „nu conține sodiu”.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

#### Efectul alimentelor asupra abirateronei

Administrarea împreună cu alimentele crește semnificativ nivelul de absorbție al 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*

Într-un studiu clinic privind interacțiunile farmacocinetice la subiecți sănătoși tratați anterior cu rifampicină, un inductor puternic al CYP3A4, administrată în doză de 600 mg zilnic timp de 6 zile, urmată de abirateronă acetat în doză unică de 1000 mg, valoarea plasmatică medie a ASC<sub>∞</sub> pentru abirateronă a scăzut cu 55%.

În timpul tratamentului trebuie evitată utilizarea inductorilor puternici ai CYP3A4 (adică fenitoină, carbamazepină, rifampicină, rifabutină, rifapentină, fenobarbital, sunătoare [*Hypericum perforatum*]), cu excepția cazului în care nu există alternativă terapeutică.

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

##### *Potențialul abirateronei de a influența expunerile la alte medicamente*

Abiraterona este un inhibitor al enzimelor hepatice CYP2D6 și CYP2C8 cu rol în metabolizarea medicamentelor. Într-un studiu pentru determinarea efectelor abirateronei acetat (în asociere cu prednison) asupra unei doze unice de dextrometorfan, un substrat pentru CYP2D6, expunerea sistemică (ASC) la dextrometorfan a crescut de aproximativ 2,9 ori. Valorile ASC<sub>24</sub> pentru dextrometorfan, metabolitul activ al dextrometorfanului, au crescut cu aproximativ 33%.

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

Într-un studiu privind interacțiunile dintre medicamente cu medicamentele substrat pentru CYP2C8, efectuat la subiecți sănătoși, valoarea ASC a pioglitazonei a crescut cu 46% și valorile ASC pentru M-III și M-IV, metaboliții activi ai pioglitazonei, au scăzut fiecare cu 10% când pioglitazona a fost administrată împreună cu o doză unică de abirateronă acetat de 1000 mg. Pacienții trebuie monitorizați pentru semnele de toxicitate asociate unui substrat CYP2C8 cu indice terapeutic îngust, în cazul în care acesta se utilizează concomitent. Exemple de medicamente metabolizate de CYP2C8 includ pioglitazona și repaglinida (vezi pct. 4.4).

*In vitro*, s-a demonstrat că metaboliții principali abirateronă sulfat și N-oxidul abirateronei sulfat inhibă transportorul de recaptare hepatică OATP1B1 și, în consecință, pot crește concentrațiile medicamentelor eliminate pe calea OATP1B1. Nu sunt disponibile date clinice care să confirme interacțiunea pe baza transportorului.

#### *Utilizarea în asociere cu medicamente care prelungesc intervalul QT*

Deoarece tratamentul de deprivare androgenică poate prelungi intervalul QT, se recomandă prudență la administrarea Abirateronă Teva cu medicamente al căror efect de prelungire a intervalului QT este cunoscut 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 în asociere cu spironolactonă*

Spironolactona se leagă de receptorul androgenic și poate crește valorile antigenului specific al prostatei (PSA). Nu se recomandă utilizarea acesteia în asociere cu Abirateronă Teva (vezi punctul 5.1).

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Femeile de vârstă fertilă

Nu există date la om privind utilizarea abirateronei acetat în timpul sarcinii și acest medicament nu este destinat utilizării la femei cu potențial fertil.

### Contracepția la persoanele de sex masculin și feminin

Nu se cunoaște dacă abiraterona sau metaboliții acesteia sunt prezenți în lichidul seminal. Este necesară folosirea prezervativului dacă pacientul are contact sexual cu o femeie gravidă. În cazul în care are contact sexual cu o femeie cu potențial fertil, pacientul trebuie să utilizeze prezervativul împreună cu o altă metodă eficientă de contracepție. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi punctul 5.3).

### Sarcina

Abirateronă Teva nu este destinat utilizării la femei și este contraindicat femeilor care sunt sau ar putea fi gravide (vezi pct. 4.3 și 5.3).

### Alăptarea

Abirateronă Teva nu este destinat utilizării la femei.

#### Fertilitatea

Abirateronă acetat a avut efecte asupra fertilității la masculi și femele 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**

Abirateronă Teva 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 din toate studiile compozite de fază 3 cu abirateronă acetat, reacțiile adverse observate la  $\geq 10\%$  dintre pacienți au fost edeme periferice, hipopotasemie, hipertensiune arterială, infecții de tractului urinar și creșterea valorilor alaninaminotransferazei și/sau aspartataminotransferazei. Alte reacții adverse importante includ tulburările cardiace, hepatotoxicitate, fracturi și alveolită alergică.

Abirateronă acetat poate induce hipertensiune arterială, hipopotasemie și retenție de lichide, care constituie o consecință farmacodinamică a mecanismului său de acțiune. În studiile de fază 3, reacțiile adverse de tip mineralocorticoid anticipate au fost mai frecvent observate la pacienți tratați cu abirateronă acetat decât la cei care au primit placebo: hipopotasemie 18% comparativ cu 8%, hipertensiune arterială 22% comparativ cu 16% și retenție de lichide (edeme periferice) 23% comparativ cu 17%. La pacienții tratați cu abirateronă acetat față de cei tratați cu placebo: hipopotasemia de gradele 3 și 4 CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events, Criterii de terminologie comună pentru reacțiile adverse) (versiunea 4.0) a fost observată la 6% comparativ cu 1%, hipertensiune arterială de gradele 3 și 4 CTCAE (versiunea 4.0) a fost observată la 7% comparativ cu 5% dintre pacienți, iar retenția de lichide (edeme periferice) de gradele 3 și 4 CTCAE a fost observată la 1% și, respectiv, 1% dintre pacienți. În general, efectele mineralocorticoide adverse au fost gestionate medical cu succes. 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 cancer de prostată în stadiu avansat, metastazat, care utilizau un analog al LHRH sau care au fost tratați anterior prin orhiectomie, abirateronă acetat a fost administrată în doză de 1000 mg zilnic în asociere cu prednison sau prednisolon în doză mică (5 mg sau 10mg pe zi, în funcție de indicație).

Reacțiile adverse observate în aceste studii clinice și pe parcursul experienței după punerea pe piață sunt enumerate mai jos pe categorii de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite astfel: 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 categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

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

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Reacții adverse și frecvența acestora</b>
<b>Infecții și infestări</b>	foarte frecvente: infecții de tract urinar frecvente: sepsis

<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	cu frecvență necunoscută: reacții anafilactice
<b>Tulburări endocrine</b>	mai puțin frecvente: insuficiență suprarenală
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	foarte frecvente: hipopotasemie frecvente: hipertrigliceridemie
<b>Tulburări cardiace</b>	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)
<b>Tulburări vasculare</b>	foarte frecvente: hipertensiune arterială
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	rare: alveolită alergică <sup>a</sup>
<b>Tulburări gastrointestinale</b>	foarte frecvente: diaree frecvente: dispepsie
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	foarte frecvente: creșterea valorilor alaninaminotransferazei și/sau creșterea valorilor aspartataminotransferazei <sup>b</sup> rare: hepatită fulminantă, insuficiență hepatică acută
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	frecvente: erupții cutanate tranzitorii
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	mai puțin frecvente: miopatie, rabdomioliză
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	frecvente: hematurie
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	foarte frecvente: edeme periferice
<b>Leziuni, intoxicații și complicații procedurale</b>	frecvente: fracturi**

\* Insuficiența cardiacă include , de asemenea, insuficiență cardiacă congestivă, disfuncție ventriculară stângă și fracție de ejeție scăzută

\*\* Fracturile includ osteoporoză și toate tipurile de fracturi cu excepția fracturilor de os patologic

<sup>a</sup> Raportări spontane din experiența de după punerea pe piață

<sup>b</sup> Creșterea valorilor alaninaminotransferazei și/sau aspartataminotransferazei include creșterea ALT, creșterea AST și funcție hepatică anormală.

La pacienți tratați cu abirateronă acetat au apărut următoarele reacții adverse de gradul 3 conform CTCAE (versiunea 4.0) : hipopotasemie (5%), infecții la nivelul tractului urinar (2%), creșterea valorilor alaninaminotransferazei și/sau aspartataminotransferazei (4%), hipertensiune arterială (6%), fracturi (2%); edeme periferice, insuficiență cardiacă și fibrilație atrială, fiecare câte 1%.

Hipertrigliceridemia și angina pectorală de gradul 3 conform CTCAE (versiunea 4.0) au fost înregistrate la < 1% dintre pacienți. Evenimentele de grad 4 CTCAE (versiunea 4.0) de infecție de tract urinar, creșterea alaninaminotransferazei și/sau aspartataminotransferazei, hipopotasemie, insuficiență cardiacă, fibrilație atrială și fracturi au survenit la < 1% dintre pacienți.

S-a observat o incidență mai mare a hipertensiunii arteriale și a hipopotasemiei în rândul populației sensibile la terapia hormonală (studiul 3011). Hipertensiunea arterială a fost raportată la 36,7% din pacienții sensibili la terapie hormonală (studiul 3011) comparativ cu 11,8% și 20,2% în studiul 301 și, respectiv, 302. Hipopotasemia a fost observată la 20,4% dintre pacienți sensibili la terapie hormonală (studiul 3011) comparativ cu 19,2% și 14,9% în studiul 301 și, respectiv, 302.



Incidența și severitatea evenimentelor adverse au fost mai mari în subgrupul de pacienți cu status de performanță ECOG 2 la momentul inițial și, de asemenea, în cazul pacienților vârstnici ( $\geq 75$  de ani).

### Descrierea reacțiilor adverse selectate

#### *Reacții cardiovasculare*

Din cele 3 studii de fază 3 au fost excluși pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată terapeutic, afecțiuni cardiace clinic semnificative dovedite prin infarct miocardic sau evenimente trombotice arteriale în ultimele 6 luni, angină pectorală severă sau instabilă sau insuficiență cardiacă clasa III sau IV clasificarea NYHA (studiul 301) sau insuficiență cardiacă clasa II până la IV clasificarea NYHA (studiile 3011 și 302) sau cu fracție de eiecție cardiacă  $< 50\%$ . Toți pacienții înrolați (atât cei din grupul cu substanță activă, cât și cei din grupul cu placebo) au fost tratați concomitent cu terapie de deprivare androgenică constând preponderent în utilizarea de analogi ai LHRH, care a fost asociată cu diabet zaharat, infarct miocardic, accident vascular cerebral și moarte cardiacă subită. Incidența reacțiilor adverse cardiovasculare în cadrul studiilor de fază 3, la pacienți care au utilizat abirateronă acetat comparativ cu pacienții care au utilizat placebo a fost următoarea: fibrilație atrială 2,6% vs 2,0%, tahicardie 1,9% vs. 1,0%, angină pectorală 1,7% vs. 0,8%, insuficiență cardiacă 0,7% vs. 0,2%, și aritmii cardiace 0,7% vs. 0,5%.

#### *Hepatotoxicitate*

La pacienții tratați cu abirateronă acetat au fost raportate cazuri de toxicitate hepatică manifestată prin valori crescute ale ALT, AST și ale bilirubinei totale. În toate studiile de fază 3, cazurile de hepatotoxicitate de grad 3 și 4 (adică creșteri ale ALT sau AST  $> 5 \times$  LSVN sau creșteri ale bilirubinei  $> 1,5 \times$  LSVN) au fost raportate la aproximativ 6% dintre pacienții care au primit abirateronă acetat, de regulă în primele 3 luni după inițierea tratamentului. În studiul 3011, hepatotoxicitatea de grad 3 sau 4 a fost observată la 8,4% dintre pacienții tratați cu abirateronă acetat. La zece pacienți care au primit abirateronă acetat s-a întrerupt tratamentul din cauza hepatotoxicității; doi au prezentat hepatotoxicitate de grad 2, șase au prezentat hepatotoxicitate de grad 3 și doi au avut hepatotoxicitate de grad 4. Niciun pacient nu a decedat prin hepatotoxicitate în studiul 3011. În studiile clinice de fază 3, pacienții cu valori inițial crescute ale ALT sau AST au fost mult mai predispuși la creșteri ale valorilor testelor funcționale hepatice comparativ cu pacienții cu valori normale la momentul inițial. Când s-au observat creșteri ale valorilor ALT sau AST  $> 5 \times$  LSVN sau creșteri ale bilirubinei  $> 3 \times$  LSVN, tratamentul cu abirateronă acetat a fost întrerupt sau oprit. În două cazuri s-au produs creșteri semnificative ale analizelor hepatice (vezi pct. 4.4). Acești doi pacienți cu funcție hepatică inițială normală au prezentat creșteri ale ALT sau AST de 15 până la 40  $\times$  LSVN și creșteri ale bilirubinei de 2 până la 6  $\times$  LSVN. După întreruperea tratamentului, analizele hepatice s-au normalizat la ambii pacienți și la un pacient s-a reluat tratamentul fără reapariția acestor creșteri. În studiul 302 au fost observate creșteri de gradul 3 sau 4 ale ALT sau AST la 35 (6,5%) din pacienții tratați cu abirateronă acetat. Creșterile aminotransferazelor s-au remis în toate cazurile cu excepția a 3 pacienți (2 cu noi metastaze hepatice multiple și 1 cu creșterea valorii AST la aproximativ 3 săptămâni după administrarea ultimei doze de abirateronă acetat). În studiile clinice de fază 3, întreruperile tratamentului din cauza creșterii valorilor ALT și AST sau a disfuncției hepatice au fost raportate la 1,1% din pacienții tratați cu abirateronă acetat și la 0,6% din pacienții care au administrat placebo; nu s-au raportat decese cauzate de evenimentele de hepatotoxicitate.

Riscul de hepatotoxicitate a fost diminuat în cadrul studiilor clinice prin excluderea pacienților cu hepatită sau modificări semnificative ale analizelor hepatice la momentul înrolării. Din studiul 3011 au fost excluși pacienții cu valori inițiale ale ALT și AST  $> 2,5 \times$  LSVN și ale bilirubinei  $> 1,5 \times$  LSVN sau cei cu hepatită virală activă sau simptomatică sau cu boală hepatică cronică, precum și pacienții cu ascită sau hemoragie secundară disfuncției hepatice. Din studiul 301 au fost excluși pacienții cu valori inițiale ale ALT și AST  $\geq 2,5 \times$  LSVN în absența metastazelor hepatice și  $> 5 \times$  LSVN în prezența metastazelor hepatice. În studiul 302, nu au fost eligibili pentru participare pacienții cu metastaze hepatice, iar pacienții cu valori ALT și AST inițiale  $\geq 2,5 \times$  LSVN au fost excluși. Prezența analizelor hepatice modificate la pacienți care au participat la studii clinice a fost strict controlată prin solicitarea întreruperii tratamentului și permiterea reluării acestuia numai după revenirea la valorile inițiale ale analizelor hepatice (vezi pct. 4.2). Tratamentul nu a fost reluat la pacienți cu creșteri ale ALT sau AST  $> 20 \times$  LSVN. Siguranța reluării tratamentului la astfel de pacienți nu este cunoscută. Mecanismul care determină apariția hepatotoxicității nu este elucidat.

### 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 direct la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

e-mail : [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website : [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

Experiența în ceea ce privește cazurile de supradozaj cu abirateronă acetat la om este limitată.

Nu există un antidot specific. În eventualitatea unui supradozaj, administrarea trebuie întreruptă și instituite măsuri de susținere generale, inclusiv monitorizarea pentru apariția aritmiilor, hipotansiei 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 agenți înrudiți, cod ATC: L02BX03

#### Mecanism de acțiune

Abiraterona acetat este convertită *in vivo* la abirateronă, un inhibitor al biosintezei androgenilor. În mod specific, abiraterona inhibă selectiv enzima 17 $\alpha$ -hidroxilază/C17,20-liază (CYP17). Această enzimă este exprimată în, și este necesară pentru, biosinteza hormonilor androgeni în țesuturile testiculare, suprarenale și tumorale de la nivelul prostatei. CYP17 catalizează conversia pregnenolonei și progesteronului la precursorii ai testosteronului, DHEA și, respectiv, androstenedionă, prin 17 $\alpha$ -hidroxilarea și clivarea legăturii C17,20. Inhibarea CYP17 determină totodată creșterea producției de mineralocorticoizi de către glandele suprarenale (vezi pct. 4.4).

Carcinoamele de prostată sensibile la androgeni răspund la tratamentele care scad nivelurile hormonilor androgeni. Terapiile de deprivare androgenică, cum este tratamentul cu analogi ai LHRH sau orhiectomia, reduc producția testiculară de androgen, dar nu influențează producția de androgeni a glandelor suprarenale sau de la nivelul tumorii. Tratamentul cu abirateronă acetat scade concentrațiile serice de testosteron până la niveluri nedetectabile (folosind teste de uz general), atunci când se administrează în asociere cu analogi ai LHRH (sau cu orhiectomie).

#### Efecte farmacodinamice

Abiraterona acetat scade concentrațiile serice ale testosteronului și ale celorlalți androgeni până la niveluri mai mici decât cele obținute prin administrarea de analogi ai LHRH în monoterapie sau prin orhiectomie. Acest efect rezultă din inhibarea selectivă a enzimei CYP17 necesară pentru biosinteza de androgeni. PSA reprezintă un biomarker la pacienții cu cancer de prostată. În cadrul unui studiu clinic de fază 3 la pacienți la care chimioterapia anterioară cu taxani a eșuat, 38% dintre pacienții tratați cu abirateronă acetat au înregistrat o scădere cu cel puțin 50% din valoarea inițială a nivelurilor PSA comparativ cu 10% dintre pacienții cu administrare de 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) efectuate la pacienți cu mHSPC și mCRPC. Studiul 3011 a înrolat pacienți recent diagnosticați (în interval de 3 luni față de randomizare) cu mHSPC, care

prezentau factori de prognostic cu risc crescut. Prognosticul cu risc crescut a fost definit prin prezența a cel puțin 2 dintre următorii 3 factori de risc: (1) scor Gleason  $\geq 8$ ; (2) prezența a 3 sau mai multe leziuni pe scintigrafia osoasă; (3) prezența unei metastaze viscerale cuantificabile (se exclud ganglionii limfatici afectați). În brațul cu tratament activ, abiraterona acetat a fost administrată în doză de 1000 mg zilnic în asociere cu prednison în doză mică de 5 mg o dată pe zi în completare la ADT (agonist al LHRH sau orhiectomie), ca tratament standard. Pacienții din brațul de control au primit ADT și placebo corespunzător abirateronei acetat și prednisonului. Studiul 302 a înrolat pacienți naivi la docetaxel, în timp ce studiul 301 a inclus pacienți care au primit anterior docetaxel. Pacienții urmau tratament cu un analog al LHRH sau au fost tratați anterior prin orhiectomie. În brațul de tratament activ, abiraterona acetat a fost administrată în doze de 1000 mg zilnic în asociere cu doze mici de prednison sau prednisolon, de 5 mg de două ori pe zi. Pacienții din brațul de control au primit placebo și prednison sau prednisolon în doză de 5 mg de două ori pe zi.

Modificările concentrației serice de PSA, evaluate independent, nu constituie întotdeauna un factor predictiv al beneficiului clinic. Prin urmare, în toate studiile s-a recomandat ca pacienții să continue tratamentul cu medicamentele alocate în studiu până la îndeplinirea criteriilor de întrerupere a tratamentului, după cum este menționat mai jos pentru fiecare studiu.

Utilizarea spironolactonei nu a fost permisă în niciunul dintre studii, deoarece spironolactona se leagă de receptorul androgenic și poate crește valorile PSA.

### ***Studiul 3011 (pacienți diagnosticați recent cu mHSPC cu risc înalt)***

În studiul 3011, (n=1199) vârsta mediană a pacienților înrolați a fost de 67 de ani. Numărul de pacienți tratați cu abirateronă, în funcție de rasă, a fost de 832 caucazieni (69,4%), 246 asiatici (20,5%), 25 de rasă negroidă 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 de 0 sau 1 pentru 97% dintre pacienți. Pacienții cu metastaze cerebrale diagnosticate, hipertensiune arterială necontrolată terapeutic, boală cardiacă semnificativă sau insuficiență cardiacă clasele II-IV clasificarea NYHA au fost excluși din studiu. Pacienții tratați anterior farmacologic, cu radioterapie sau tratament chirurgical pentru cancerul de prostată cu metastaze au fost excluși din studiu, cu excepția celor la care se administrase ADT până la 3 luni sau 1 cură de radioterapie paliativă sau tratament chirurgical pentru tratarea simptomelor cauzate de boala metastatică. Criteriile finale co-principale de evaluare a eficacității au fost supraviețuirea globală (SG) și supraviețuirea fără semne de progresie radiologică (SFPr). Scorul median pentru durere la momentul inițial, măsurat cu ajutorul formularului simplificat al Inventarului Succint pentru Durere (*Brief Pain Inventory Short Form*, BPI-SF) a fost 2, atât în grupul cu tratament activ, cât și în grupul cu placebo. Pe lângă evaluarea pe baza criteriilor co-principale, beneficiul a fost evaluat și pe baza intervalului de timp până la producerea evenimentului asociat sistemului osos (SRE, *skeletal-related event*), al intervalului de timp până la inițierea terapiei ulterioare pentru cancerul 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 creșterea valorilor PSA. Tratamentul a fost continuat până la progresia bolii, revocarea consimțământului, apariția toxicităților nesatisfăcătoare sau până la deces.

Supraviețuirea fără progresie radiologică a fost definită prin intervalul de timp de la randomizare până la înregistrarea progresiei radiologice sau a decesului de orice cauză. Progresia radiologică a inclus progresia identificată prin scintigrafie osoasă (în conformitate cu criteriile PCWG2 modificate) sau progresia leziunilor de țesuturi moi conform examenului TC sau IRM (în conformitate cu criteriile RECIST 1.1).

A fost observată o diferență semnificativă între grupurile de tratament din perspectiva SFPr (vezi tabelul 2 și figura 1).

**Tabelul 2: Supraviețuirea fără semne de progresie radiologică - analiză stratificată; populația în intenție de tratament (studiul PCR3011)**

	AA-P	Placebo
Subiecți randomizați	597	602
Eveniment	239 (40,0%)	354 (58,8%)

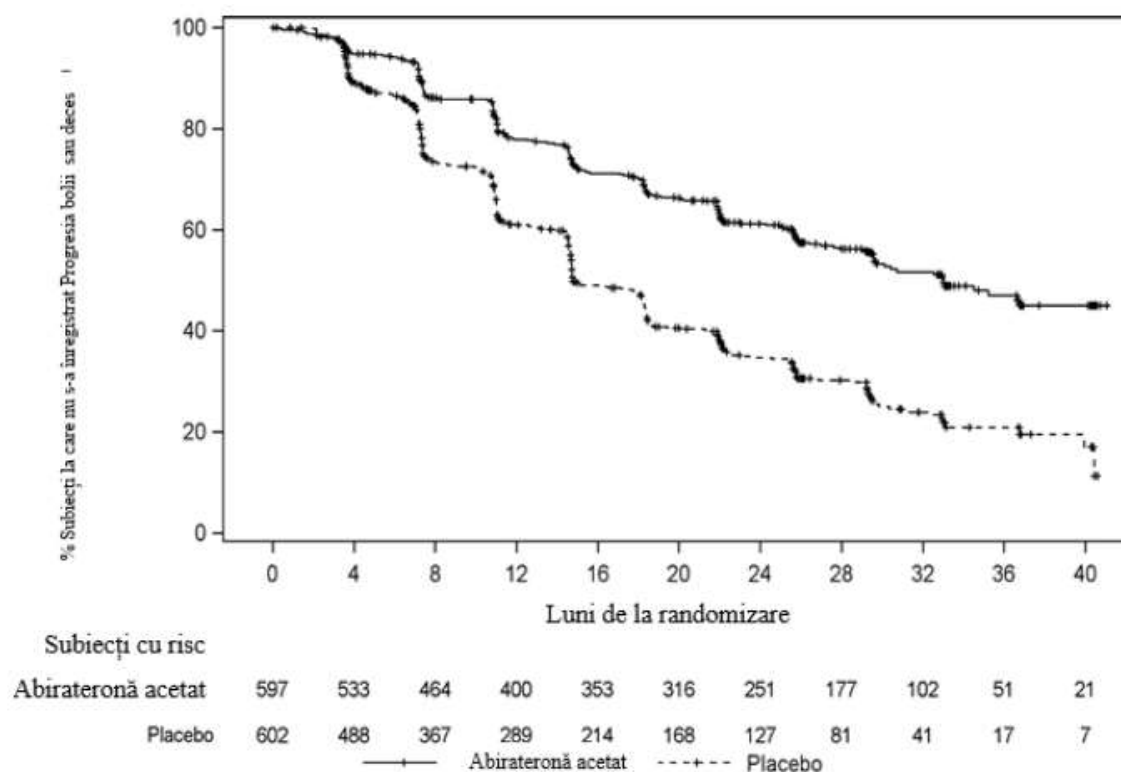
Cenzurați	358 (60,0%)	248 (41,2%)
Timp până la eveniment (luni)		
Valoare mediană (ÎÎ 95%)	33,02 (29,57, NE)	14,78 (14,69, 18,27)
Interval	(0,0+; 41,0+)	(0,0+; 40,6+)
Valoare p <sup>a</sup>	<0,0001	
Risc relativ (ÎÎ 95%) <sup>b</sup>	0,466 (0,394, 0,550)	

Notă: += observație cenzurată, NE = nu se poate estima (*not estimable*) În definirea evenimentului de SFPr sunt luate în considerare atât progresia radiologică, cât și decesul. AA-P= subiecți care au primit abirateronă acetat și prednison.

<sup>a</sup> Valoarea p este generată printr-un test logaritmic stratificat în funcție de scorul SP ECOG (0/1 sau 2) și de prezența leziunilor viscerale (absente sau prezente).

<sup>b</sup> Riscul relativ (RR) provine dintr-un model stratificat al riscurilor proporționale. Un risc relativ <1 este în favoarea AA-P.

**Figura 1: Graficul Kaplan Meier privind supraviețuirea fără semne de progresie radiologică; populația în intenție de tratament (studiul PCR3011)**



S-a observat o ameliorare semnificativă statistic a SG în favoarea AA-P plus ADT, cu o reducere de 34% a riscului de deces, comparativ cu placebo plus ADT (RR=0,66; ÎÎ 95%: 0,56, 0,78; p<0,0001), (vezi tabelul 3 și figura 2).

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

Supraviețuirea globală	Abirateronă acetat plus prednison (N=597)	Placebo (N=602)
Decese (%)	275 (46%)	343 (57%)
Supraviețuirea mediană (luni) (ÎÎ 95%)	53,3 (48,2, NE)	36,5 (33,05, 40,0)

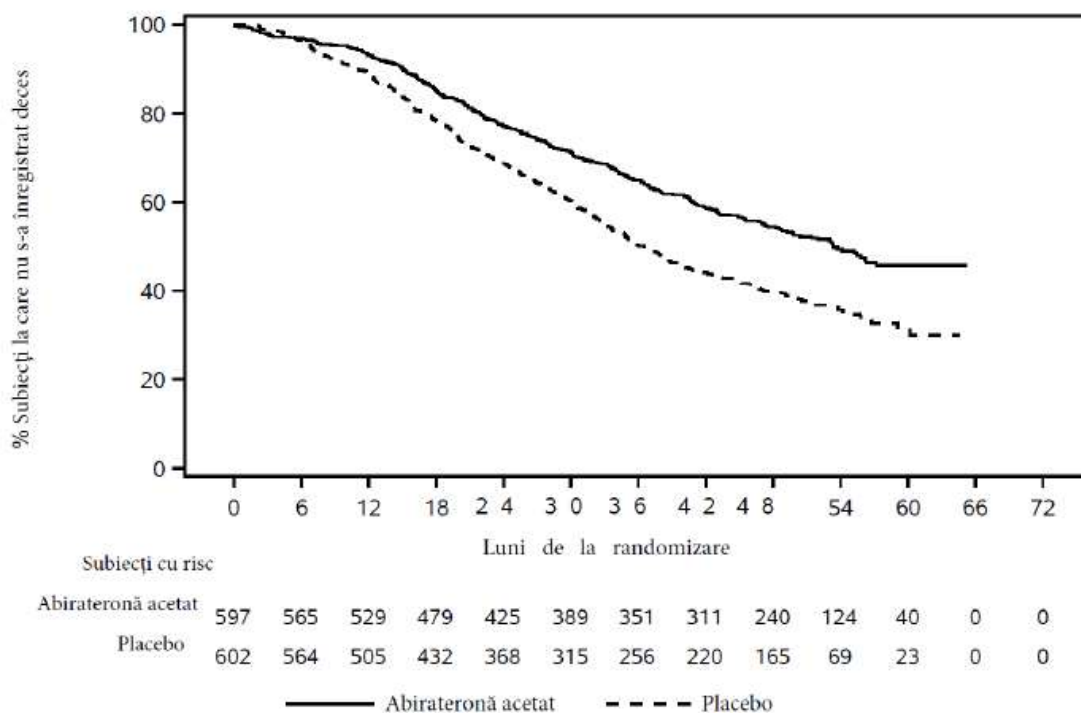
Risc relativ (Î 95%)<sup>1</sup>

0,66 (0,56, 0,78)

NE = nu se poate estima (*not estimable*)

<sup>1</sup> Riscul relativ provine dintr-un model stratificat al riscurilor proporționale. Un risc relativ <1 este în favoarea abirateronei acetat în asociere cu prednisolon.

**Figura 2: Graficul Kaplan Meier privind supraviețuirea globală; analiză a populației în intenție de tratament din studiul PCR3011**



Analizele pe subgrupuri sunt în mod consecvent în favoarea tratamentului cu abirateronă acetat. Efectul tratamentului asupra SFPr și a supraviețuirii globale în rândul AA-P, la nivelul subgrupurilor prespecificate, a fost favorabil și în concordanță cu cel de la nivelul populației totale a studiului, cu excepția subgrupului cu scor ECOG 2, în care nu s-a observat nicio tendință către beneficiu terapeutic; totuși, dimensiunea redusă a eșantionului (n=40) limitează posibilitatea formulării unor concluzii relevante.

În completare la ameliorările observate în supraviețuirea globală și SFPr, s-a demonstrat obținerea beneficiului terapeutic în tratamentul cu abirateronă acetat comparativ cu placebo, din perspectiva tuturor criteriilor de evaluare secundare definite prospectiv.

#### *Studiul 302 (pacienți netratați anterior cu chimioterapie)*

Acest studiu a înrolat pacienți anterior naivi la chimioterapie, care erau asimptomatici sau ușor simptomatici și pentru care clinic nu se indica chimioterapie. Un scor de 0-1 pe Inventarul succint al durerii – Formularul simplificat (BPI-SF) pentru cea mai severă durere în ultimele 24 de ore a fost considerat asimptomatic, iar un scor de 2-3 a fost considerat ușor simptomatic.

În studiul 302 (n=1088), vârsta mediană a pacienților înrolați a fost de 71 de ani în cazul pacienților tratați cu abirateronă acetat plus prednison sau prednisolon și de 70 de ani pentru pacienții tratați cu placebo plus prednison sau prednisolon. Numărul de pacienți tratați cu abirateronă acetat, pe grupuri delimitate în funcție de rasă, a fost: 520 (95,4%) pacienți de rasă caucaziană, 15 (2,8%) de rasă negroidă, 4 (0,7%) asiatici și 6 (1,1%) de alte rase. Scorul de performanță ECOG (Statusul de performanță conform Grupului Estic de Cooperare în Oncologie) a fost 0 pentru 76% dintre pacienți și 1 pentru 24% dintre pacienții ambelor brațe de tratament. 50% dintre pacienți prezentau numai metastaze osoase, alți 31% dintre pacienți prezentau metastaze osoase și ale țesuturilor moi sau ale ganglionilor limfatici, iar 19% dintre pacienți aveau numai metastaze ale țesuturilor moi sau ale

ganglionilor limfatici. Pacienții cu metastaze viscerale au fost excluși din studiu. Criteriile de evaluare co-principală a eficacității au fost supraviețuirea globală și supraviețuirea fără semne de progresie radiologică (SFPr). Pe lângă evaluarea pe baza criteriilor co-principale, beneficiul a fost de asemenea evaluat din perspectiva intervalului de timp până la utilizarea opioidelor pentru durerea din cancer, a intervalului de timp până la inițierea chimioterapiei citotoxice, a intervalului de timp până la scăderea scorului de performanță ECOG cu  $\geq 1$  punct și al intervalului de timp până la progresia PSA pe baza criteriilor Grupului 2 de Lucru în Cancerul de Prostată (*Prostate Cancer Working Group-2, PCWG2*). Tratamentele din studiu au fost întrerupte în momentul înregistrării progresiei clinice evidente. De asemenea, tratamentele au putut fi întrerupte la momentul progresiei radiologice confirmate, conform evaluării investigatorului.

Supraviețuirea fără semne de progresie radiologică (SFPr) a fost evaluată prin studii imagistice seriate, definite pe baza criteriilor PCWG2 (pentru leziuni osoase) și a Criteriilor de Evaluare a Răspunsului în Tumorile Solide (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST*), versiunea modificată (pentru leziuni ale țesuturilor moi). Analiza SFPr s-a bazat pe evaluarea radiologică a progresiei revizuită la nivel central.

La analiza planificată a SFPr au existat 401 evenimente, la 150 (28%) de pacienți tratați cu abirateronă acetat și la 251 (46%) de pacienți tratați cu placebo înregistrându-se dovezi radiologice ale progresiei sau decesul. A fost observată o diferență semnificativă între grupurile de tratament din perspectiva SFPr (vezi tabelul 4 și figura 3).

**Tabelul 4: Studiul 302: Supraviețuirea fără progresie radiologică la pacienții tratați fie cu abirateronă acetat, fie cu placebo, în asociere cu prednison sau prednisolon plus analogi ai LHRH sau cu orhiectomie anterioară**

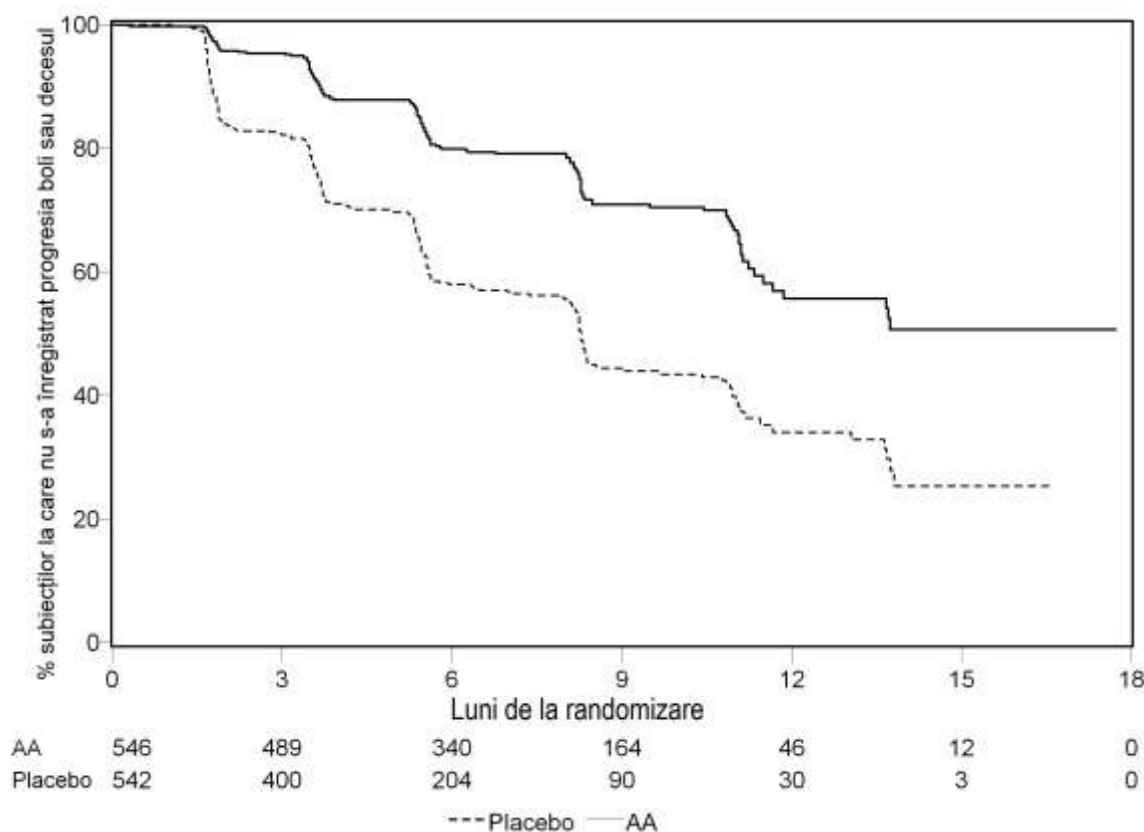
	<b>Abirateronă acetat (N = 546)</b>	<b>Placebo (N = 542)</b>
<b>Supraviețuirea fără progresie radiologică (SFPr)</b>		
Progresie sau deces	150 (28%)	251 (46%)
Mediana SFPr în luni (ÎÎ 95%)	Nu a fost atinsă (11,66; NE)	8,3 (8,12; 8,54)
Valoare p*	<0,0001	
Risc relativ** (ÎÎ 95%)	0,425 (0,347; 0,522)	

NE = nu se poate estima (*not estimable*)

\* Valoarea p este derivată dintr-un test log-rank stratificat în funcție de scorul ECOG inițial (0 sau 1)

\*\* Un risc relativ < 1 este în favoarea abirateronei acetat

**Figura 3: Curbele Kaplan Meier de supraviețuire fără progresie radiologică la pacienți tratați cu abirateronă acetat sau placebo în asociere cu prednison sau prednisolon plus analogi ai LHRH sau orhiectomie anterioară**



AA = abirateronă acetat

Cu toate acestea, colectarea datelor de la subiecți a continuat până la data celei de-a doua analize intermediare privind supraviețuirea globală (SG). Evaluarea radiologică a SFPr efectuată de investigator ca analiză de urmărire a sensibilității este prezentată în tabelul 5 și figura 4.

Șase sute șapte (607) subiecți au prezentat progresie radiologică sau deces: 271 (50%) din grupul de tratament cu abirateronă acetat și 336 (62%) din grupul placebo. Tratamentul cu abirateronă acetat a redus riscul de progresie radiologică sau deces cu 47% comparativ cu placebo (RR=0,530; Î 95%: [0,451; 0,623], p<0,0001). Mediana SFPr a fost de 16,5 luni în grupul de tratament cu abirateronă acetat și de 8,3 luni în grupul placebo.

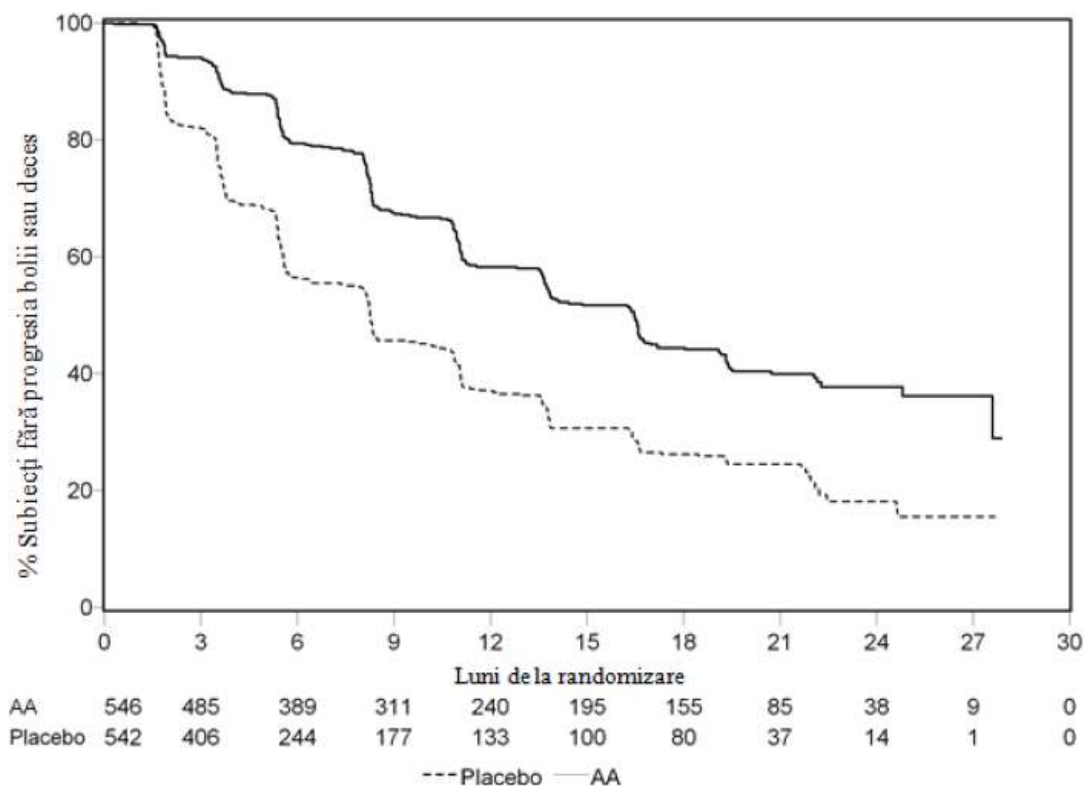
**Tabelul 5: Studiul 302: Supraviețuirea fără semne de progresie radiologică la pacienții tratați cu abirateronă acetat sau cu placebo, în asociere cu prednison sau prednisolon, plus analogi ai LHRH sau orhiectomie anterioară (la a doua analiză intermediară a SG-Evaluarea Investigatorului)**

	<b>Abirateronă acetat (N = 546)</b>	<b>Placebo (N = 542)</b>
<b>Supraviețuirea fără progresie radiologică (SFPr)</b>		
Progresie sau deces	271 (50%)	336 (62%)
Mediana SFPr în luni (Î 95%)	16,5 (13,80; 16,79)	8,3 (8,05; 9,43)
Valoare p*	<0,0001	
Risc relativ** (Î 95%)	0.530 (0,451; 0,623)	

\* Valoarea p este derivată dintr-un test log-rank stratificat în funcție de scorul ECOG inițial (0 sau 1)

\*\* Un risc relativ < 1 este în favoarea abirateronei acetat

**Figura 4: Curbele Kaplan Meier de supraviețuire fără progresie radiologică la pacienți tratați cu abirateronă acetat sau cu placebo, în asociere cu prednison sau prednisolon, plus analogi ai LHRH sau orhiectomie anterioară (la a doua analiză intermediară a SG - Evaluarea Investigatorului)**



AA= abirateronă acetat

O analiză intermediară (AI) planificată privind SG a fost efectuată 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 oferit tratament cu abirateronă acetat. Supraviețuirea globală a fost mai lungă cu abirateronă acetat decât cu placebo, cu scăderea cu 25% a riscului de deces (RR = 0,752; ÎI 95%: [0,606; 0,934], p=0.0097), dar datele privind SG nu au fost mature și rezultatele interimare nu au întrunit valoarea limită pre-specificată pentru semnificație statistică (vezi tabelul 4). Supraviețuirea a continuat să fie urmărită și după această AI.

Analiza finală planificată pentru SG a fost efectuată după ce au fost observate 741 decese (perioada mediană de urmărire a fost de 49 luni). Au decedat 65% (354 din 546) dintre pacienții tratați cu abirateronă acetat comparativ cu 71% (387 din 542) dintre pacienții care au primit placebo. A fost demonstrat un beneficiu de SG semnificativ statistic în favoarea grupului tratat cu abirateronă acetat, cu o reducere cu 19,4% a riscului de deces (RR=0,806; ÎI 95%: [0,697; 0,931], p=0,0033) și o prelungire a SG mediane cu 4,4 luni (34,7 luni pentru abirateronă acetat și 30,3 luni pentru placebo) (vezi tabelul 6 și figura 5). Această îmbunătățire a fost demonstrată chiar dacă 44% dintre pacienții brațului cu placebo au primit abirateronă acetat ca tratament ulterior.

**Tabelul 6: Studiul 302: Supraviețuirea globală la pacienții tratați cu abirateronă acetat sau cu placebo, în asociere cu prednison sau prednisolon, plus analogi ai LHRH sau orhiectomie anterioară**

	Abirateronă acetat (N = 546)	Placebo (N = 542)
<b>Analiza intermediară a datelor de supraviețuire</b>		



Decese (%)	147 (27%)	186 (34%)
Supraviețuirea mediană (luni)	Nu a fost atinsă	27,2
(Î 95%)	(NE; NE)	(25,95; NE)
Valoare p*	0,0097	
Risc relativ** (Î 95%)	0,752 (0,606; 0,934)	

**Analiza finală a datelor de supraviețuire**

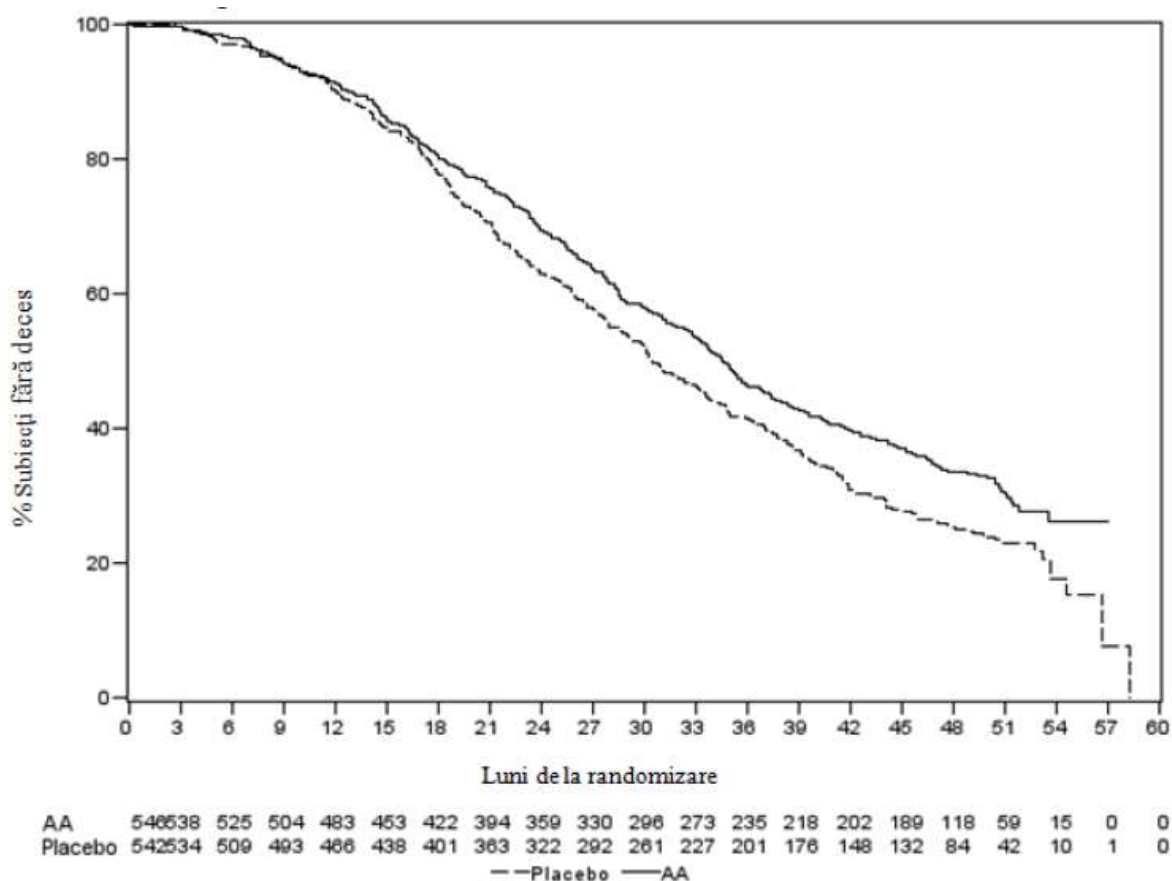
Decese	354 (65%)	387 (71%)
Supraviețuirea generală mediană în luni (Î 95%)	34,7 (32,7; 36,8)	387 (28,7; 33,3)
Valoare p*	0,0033	
Risc relativ** (Î 95%)	0,806 (0,697; 0,931)	

NE = nu se poate estima (*not estimable*)

\* Valoarea p este derivată dintr-un test log-rank stratificat în funcție de scorul ECOG inițial (0 sau 1)

\*\* Un risc relativ < 1 este în favoarea abirateronei acetat

**Figura 5: Curbele Kaplan Meier privind supraviețuirea la pacienții tratați cu abirateronă acetat sau cu placebo, în asocieră cu prednison sau prednisolon, plus analogi ai LHRH sau orhiectomie anterioară, analiză finală**



AA= abirateronă acetat

În completare la ameliorările observate în supraviețuirea globală și SFPr, s-a demonstrat un beneficiu pentru abirateronă acetat comparativ cu placebo conform tuturor criteriilor secundare de evaluare, după cum este specificat în continuare:

Timpul până la progresia PSA pe baza criteriilor PCWG2: Intervalul median de timp până la progresia PSA a fost de 11,1 luni pentru pacienții la care au primit abirateronă acetat și de 5,6 luni pentru pacienții care au primit placebo (RR=0,488; Î 95%: [0,420; 0,568], p<0,0001). Timpul până la progresia PSA a fost aproximativ dublat în cazul tratamentului cu abirateronă acetat (RR=0,488). Procentul de subiecți cu un răspuns PSA confirmat a fost mai mare în grupul cu abirateronă acetat

comparativ cu grupul placebo (62% comparativ cu 24%;  $p < 0,0001$ ). La subiecții cu boală a țesuturilor moi cuantificabilă, s-a înregistrat un număr semnificativ mai mare de răspunsuri tumorale complete și parțiale în cazul tratamentului cu abirateronă acetat.

Intervalul de timp până la utilizarea opioidelor pentru durerea din cancer: Intervalul median de timp până la utilizarea opioidelor pentru durerea asociată cancerului de prostată la momentul analizei finale a fost de 33,4 luni pentru pacienții tratați cu abirateronă acetat și de 23,4 luni pentru cei la care s-a administrat placebo (RR=0,721; Î 95%: [0,614; 0,846],  $p < 0,0001$ ).

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

Intervalul de timp până la scăderea scorului de performanță ECOG cu  $\geq 1$  punct: Intervalul median de timp până la scăderea scorului de performanță ECOG cu  $\geq 1$  punct a fost de 12,3 luni pentru pacienții care au primit abirateronă acetat și de 10,9 la pacienții cu placebo (RR=0,821; Î 95%: [0,714; 0,943],  $p = 0,0053$ ).

Următoarele criterii de evaluare din studiu au demonstrat un avantaj semnificativ statistic în favoarea tratamentului cu abirateronă acetat:

Răspunsul 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 ganglionilor limfatici la momentul inițial trebuia să fie  $\geq 2$  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 abirateronă acetat și de 16% în grupul placebo ( $p < 0,0001$ ).

Durerea: Tratamentul cu abirateronă acetat a redus semnificativ riscul de progresie a intensității medii a durerii, mai precis cu 18% față de placebo ( $p = 0,0490$ ). Intervalul median de timp până la progresie a fost de 26,7 luni în grupul abirateronă acetat și de 18,4 luni în grupul placebo.

Intervalul de timp până la scăderea scorului FACT-P (Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate, evaluare funcțională a tratamentului pentru cancer - prostată) (scor total): Tratamentul cu abirateronă acetat a micșorat riscul de scădere a scorului FACT-P (scor total) cu 22% comparativ cu placebo ( $p = 0,0028$ ). Intervalul median de timp până la scăderea scorului FACT-P (scor total) a fost de 12,7 luni în grupul cu abirateronă acetat și de 8,3 luni în grupul cu placebo.

#### *Studiul 301 (pacienți tratați anterior cu chimioterapie)*

Studiul 301 a înrolat pacienți care au primit anterior docetaxel. Nu a fost necesară demonstrarea progresiei bolii sub tratamentul cu docetaxel, deoarece toxicitățile induse de această chimioterapie ar fi putut determina întreruperea tratamentului. Pacienții au fost menținuți pe tratamentele din studiu până s-a înregistrat progresia valorilor PSA (creștere confirmată de 25% față de valoarea inițială a pacientului/valoarea minimă), alături de progresia radiologică și progresia simptomatologică sau clinică definite prin protocol. Pacienții tratați anterior cu ketoconazol pentru cancer de prostată au fost excluși din acest studiu. Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost supraviețuirea globală.

Vârsta mediană a pacienților înrolați a fost de 69 de ani (interval de vârstă 39-95 ani). Numărul pacienților tratați cu abirateronă acetat, în funcție de rasă, a fost de 737 (93,2%) pacienți de rasă caucaziană, 28 (3,5%) de rasă negroidă, 11 (1,4%) pacienți asiatici și 14 (1,8%) pacienți aparținând altor rase. 11% dintre pacienții înrolați în studiu au avut un scor de performanță ECOG de 2; 70% prezentau dovezi radiologice de progresie a bolii, cu sau fără progresie a PSA; la 70% se administrase anterior un regim de chimioterapie citotoxică, iar la 30% se administraseră două astfel de regimuri de tratament. Metastazele hepatice au fost prezente la 11% dintre pacienții tratați cu abirateronă acetat.

Într-o analiză planificată efectuată după înregistrarea a 552 de decese, 42% (333 din 797) dintre pacienții tratați cu abirateronă acetat au decedat comparativ cu 55% (219 din 398) dintre pacienții la

care s-a administrat placebo. La pacienții tratați cu abirateronă acetat s-a observat o ameliorare semnificativă statistic a supraviețuirii globale mediane (vezi tabelul 7)

**Tabelul 7: Supraviețuirea globală la pacienții tratați cu abirateronă acetat sau cu placebo, în asociere cu prednison sau prednisolon, plus analogi ai LHRH sau orhiectomie anterioară**

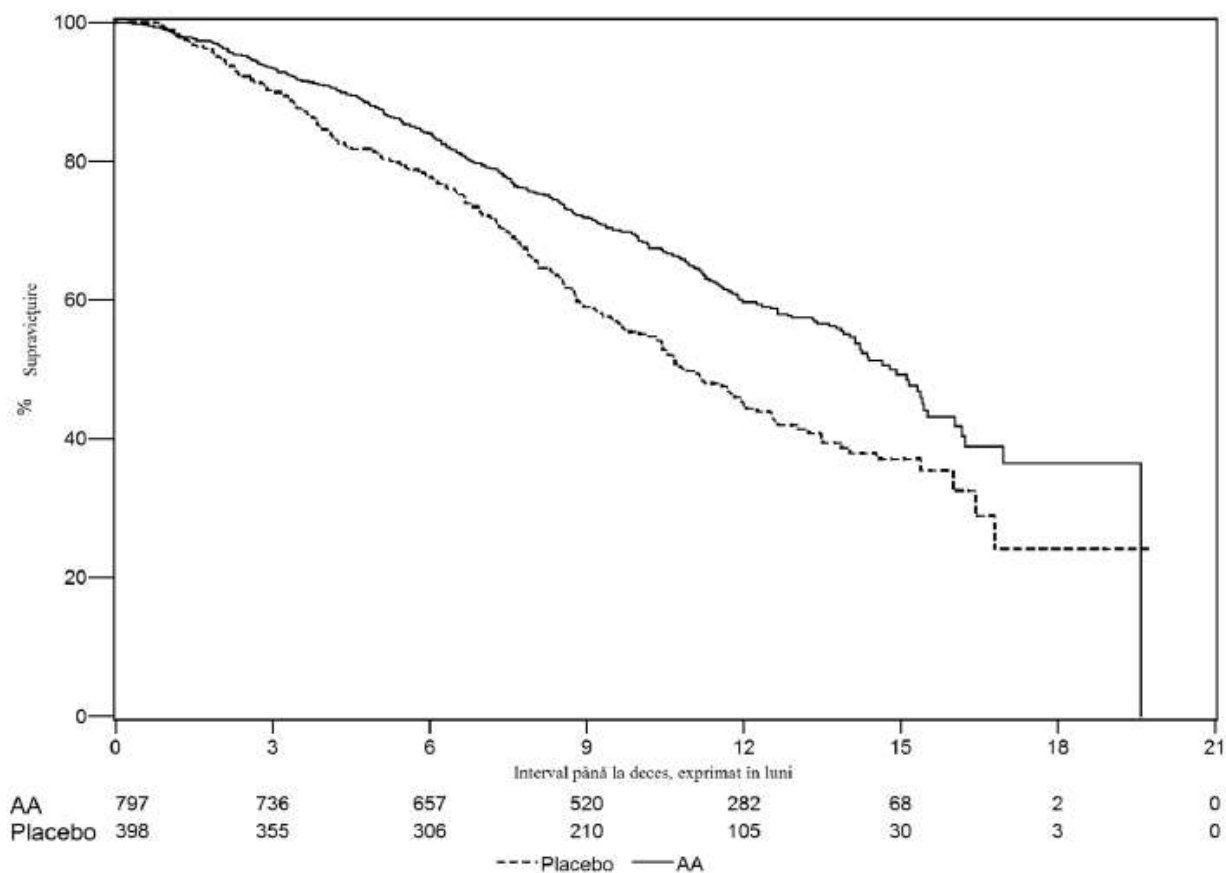
	<b>Abirateronă acetat (N = 797)</b>	<b>Placebo (N = 398)</b>
<b>Analiza primară a datelor de supraviețuire</b>		
Decese (%)	333 (42%)	219 (55%)
Supraviețuirea mediană (luni) (Î 95%)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
Valoare p <sup>a</sup>	<0,0001	
Risc relativ (Î 95%) <sup>b</sup>	0,646 (0,543; 0,768)	
<b>Analiza datelor actualizate privind supraviețuirea</b>		
Decese (%)	501 (63%)	274 (69%)
Supraviețuirea mediană (luni) (Î 95%)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
Risc relativ (Î 95%) <sup>b</sup>	0,740 (0,638; 0,859)	

<sup>a</sup> Valoarea p este derivată dintr-un test logaritm stratificat în funcție de scorul statusului de performanță conform ECOG (0-1 față de 2), scorul pentru durere (absentă vs. prezentă), numărul de regimuri chimioterapice anterioare (1 sau 2) și tipul de progresie a bolii (numai PSA vs. radiologică).

<sup>b</sup> Riscul relativ provine dintr-un model stratificat al riscurilor proporționale. Un risc relativ < 1 este în favoarea abirateronei acetat

La toate momentele evaluării după primele câteva luni de tratament, o proporție mai mare de pacienți tratați cu abirateronă acetat erau în viață, comparativ cu proporția supraviețuitorilor din grupul cu administrare de placebo (vezi figura 6).

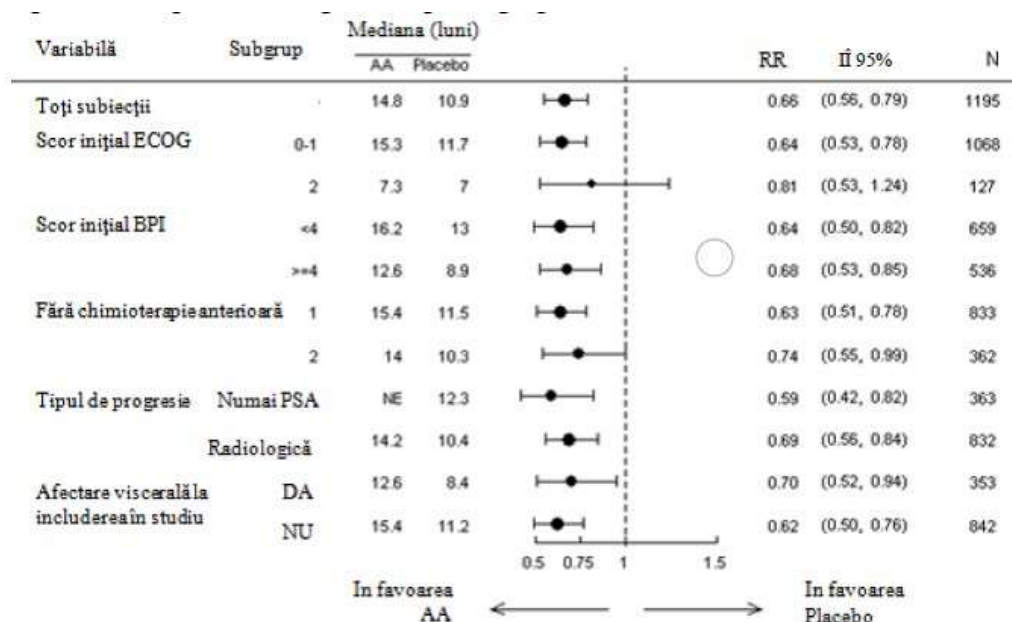
**Figura 6: Curbele Kaplan Meier privind supraviețuirea la pacienții tratați cu abirateronă acetat sau cu placebo, în asociere cu prednison sau prednisolon, plus analogi ai LHRH sau orhiectomie anterioară**



AA= abirateronă acetat

Analizele pe subgrupuri ale rezultatelor privind supraviețuirea au demonstrat un beneficiu semnificativ pentru tratamentul cu abirateronă acetat (vezi figura 7).

**Figura 7: Supraviețuirea globală pe subgrupuri: riscul relativ și intervalul de încredere 95%**



AA = abirateronă acetat; BPI = Inventarul prescurtat pentru durere (*brief pain inventory*); Î = interval de încredere; ECOG = scor de performanță conform Grupului Estic de Cooperare în domeniul Oncologiei (*Eastern Cooperative Oncology Group*); RR=risc relativ; NE = neevaluabil.

Pe lângă ameliorarea observată în supraviețuirea globală, toate rezultatele criteriilor secundare de evaluare din studiu au fost în favoarea tratamentului cu abirateronă acetat și au fost semnificative statistic după ajustarea pentru teste multiple, după cum urmează:

Pacienții care au primit abirateronă acetat au demonstrat o rată totală de răspuns PSA (definită printr-o reducere de  $\geq 50\%$  față de valoarea inițială) semnificativ mai mare comparativ cu pacienții care au primit placebo, și anume 38% față de 10%,  $p < 0,0001$ .

Intervalul median până la progresia PSA a fost de 10,2 luni pentru pacienții tratați cu abirateronă acetat și de 6,6 luni pentru pacienții la care s-a administrat placebo (RR = 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 acetat și de 3,6 luni pentru pacienții la care s-a administrat placebo (RR = 0,673; Î 95%: [0,585; 0,776],  $p < 0,0001$ ).

### Durere

Procentul pacienților care au prezentat ameliorarea paliativă a durerii a fost semnificativ mai mare din punct de vedere statistic în grupul tratat cu abirateronă acetat comparativ cu grupul placebo (44% față de 27%,  $p = 0,0002$ ). Pacienții cu răspuns de ameliorare paliativă a 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, la două evaluări consecutive efectuate la interval de patru săptămâni. Numai pacienții cu un scor de durere inițial  $\geq 4$  și cei cu minimum încă un scor de durere evaluat după înrolare (N = 512) au fost incluși în analiza privind ameliorarea durerii.

Un procent mai mic din pacienții tratați cu abirateronă acetat decât cei la care s-a administrat placebo au prezentat progresia durerii la 6 luni (22% comparativ cu 28%), 12 luni (30% comparativ cu 38%) și 18 luni (35% față de 46%). Progresia durerii a fost definită printr-o creștere cu  $\geq 30\%$  a scorului inițial BPI-SF de intensitate a durerii în ultimele 24 de ore, fără nicio scădere a scorului de utilizare a analgezicelor, la două evaluări consecutive, sau o creștere  $\geq 30\%$  a scorului de utilizare a analgezicelor la două vizite consecutive. Intervalul de timp până la progresia durerii la percentila 25 a fost de 7,4 luni în grupul tratat cu abirateronă acetat, comparativ cu 4,7 luni în grupul cu placebo.

### Evenimente la nivelul sistemului osos

Un procent mai mic de pacienți din grupul cu abirateronă acetat a prezentat evenimente la nivel osos, comparativ cu grupul placebo la 6 luni (18% comparativ cu 28%), 12 luni (30% comparativ cu 40%) și la 18 luni (35% comparativ cu 40%). Intervalul de timp până la primul eveniment la nivel osos la percentila 25 în grupul tratat cu abirateronă acetat a fost dublu față de intervalul din grupul de control, de 9,9 luni comparativ cu 4,9 luni. Evenimentul la nivelul scheletului osos a fost definit ca fractură patologică, compresie a măduvei spinării, radioterapie paliativă la nivelul osului sau intervenții chirurgicale pe os.

### Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu medicamentul de referință conținând abirateronă acetat la una sau mai multe dintre subgrupurile de copii și adolescenți în tratamentul cancerului de prostată avansat. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

După administrarea de abirateronă acetat, farmacocinetica abirateronei a fost studiată la subiecți sănătoși, la pacienți cu neoplasm de prostată metastatic în stadiu avansat și la subiecți fără neoplazii

dar cu insuficiență hepatică sau renală. Abirateronă acetat este convertită rapid *in vivo* la abirateronă, un inhibitor al biosintezei androgenilor (vezi pct. 5.1).

#### Absorbție

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

La administrarea abirateronei acetat împreună cu alimente, comparativ cu administrarea în starea de repaus alimentar, se constată o creștere de până la 10 ori (ASC) și de până la 17 ori ( $C_{max}$ ) a expunerii sistemice medii la abirateronă, în funcție de conținutul de grăsimi al alimentelor. Având în vedere variația normală a conținutului și compoziției alimentelor la o masă, administrarea abirateronei acetat în timpul mesei poate determina expuneri foarte variabile. Din acest motiv, abiraterona acetat nu trebuie administrată împreună cu alimente. Comprimatele de Abirateronă Teva trebuie administrate în doză unică, o dată pe zi, pe stomacul gol. Abirateronă Teva trebuie administrată la cel puțin două ore după masă și nu trebuie consumate alimente cel puțin o oră după administrarea Abirateronă Teva. Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă (vezi pct. 4.2).

#### Distribuție

Proporția legării de proteinele plasmatice a abirateronei marcate cu  $^{14}C$  în plasma umană este de 99,8%. Volumul aparent de distribuție este de aproximativ 5630 l, ceea ce sugerează o distribuție extensivă a abirateronei în țesuturile periferice.

#### Metabolizare

După administrarea pe cale orală sub formă de capsule a abirateronei acetat marcată cu  $^{14}C$ , aceasta este hidrolizată la abirateronă, care este supusă ulterior procesului de metabolizare incluzând sulfatare, hidroxilare și oxidare, în special la nivel hepatic. Cea mai mare parte a substanței radiomarcate circulante (aproximativ 92%) se regăsește sub formă de metaboliți ai abirateronei. Dintre cei 15 metaboliți detectabili, 2 metaboliți principali, abiraterona sulfat și N-oxidul abirateronei sulfat, reprezintă fiecare aproximativ 43% din radioactivitatea totală.

#### Eliminare

Timpul mediu de înjumătățire plasmatică al abirateronei este de aproximativ 15 ore conform datelor provenite de la subiecți sănătoși. După administrarea pe cale orală de abirateronă acetat 1000 mg marcată cu  $^{14}C$ , aproximativ 88% din doza radioactivă este recuperată din materiile fecale și aproximativ 5% din urină. Principalii compuși prezenți în materiile fecale sunt abirateronă acetat în formă nemodificată și abirateronă (aproximativ 55% și, respectiv 22% , din doza administrată).

#### Insuficiența hepatică

Farmacocinetica abirateronei acetat a fost studiată la subiecți cu insuficiență hepatică preexistentă, ușoară sau moderată (Clasa Child-Pugh A și, respectiv, B) și la subiecți-control sănătoși. 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 a abirateronei se prelungește la aproximativ 18 ore la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară și la aproximativ 19 ore la subiecții cu insuficiență hepatică moderată.

Într-un alt studiu clinic a fost evaluată farmacocinetica abirateronei la subiecți cu insuficiență hepatică preexistentă severă (n=8) (Clasa Child-Pugh C) și la 8 subiecți-control sănătoși. ASC la abirateronă a crescut cu aproximativ 600%, iar fracția liberă a medicamentului a crescut cu 80% la subiecții cu insuficiență hepatică severă comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică preexistentă ușoară. La pacienți cu insuficiență hepatică moderată trebuie evaluată cu atenție utilizarea abirateronei acetat, astfel încât beneficiile tratamentului să depășească clar posibilele riscuri (vezi pct. 4.2 și 4.4). Abiraterona acetat nu trebuie utilizată la pacienți cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.4).

La pacienți care dezvoltă toxicități hepatice în timpul tratamentului poate fi necesară întreruperea tratamentului sau ajustarea dozei (vezi pct. 4.2 și 4.4).

### Insuficiență renală

Farmacocinetica abirateronei acetat la pacienți cu boală renală în stadiu terminal care urmează un regim stabil de hemodializă a fost comparată cu farmacocinetica la subiecți-control corespunzători, cu funcție renală normală. Expunerea sistemică la abirateronă după o singură doză orală de 1000 mg nu a crescut la subiecții dializați cu boală renală în stadiu terminal. Administrarea la pacienți cu insuficiență renală, inclusiv insuficiență renală severă, nu necesită scăderea dozei (vezi pct. 4.2). Cu toate acestea, nu există experiență clinică la pacienți cu cancer de prostată și insuficiență renală severă. Se recomandă utilizarea cu prudență la acești pacienți.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

În toate studiile de evaluare a toxicității la animale, nivelurile de testosteron circulant au fost reduse semnificativ. În consecință, 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 fost complet sau parțial reversibile. Modificările la nivelul organelor de reproducere și al organelor sensibile la androgeni sunt în concordanță cu mecanismul farmacologic al abirateronei. Toate modificările hormonale asociate tratamentului au revenit la normal sau au dispărut după o perioadă de recuperare de 4 săptămâni.

În studiile de fertilitate la masculi și femele de șobolan, abiraterona acetat a afectat fertilitatea, dar efectul fost complet reversibil după 4 - 16 săptămâni de la oprirea tratamentului cu abirateronă acetat.

Într-un studiu privind efectele toxice asupra dezvoltării la șobolan, abiraterona acetat a afectat gestația și a redus greutatea și supraviețuirea fetală. Au fost observate efecte asupra organelor genitale externe, deși abiraterona acetat nu a fost teratogenă.

În aceste studii privind efectele toxice 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 de toxicologie efectuate la animale, datele non-clinice nu evidențiază niciun risc special pentru om pe baza studiilor farmacologice convenționale privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și potențialul carcinogenic. Abiraterona acetat nu a fost carcinogenă într-un studiu cu durată de 6 luni efectuat pe șoareci transgenici (Tg.rasH2). Într-un studiu privind carcinogenitatea cu durată de 24 luni efectuat la șobolan, abiraterona acetat a crescut incidența neoplasmelor cu celule interstițiale de la nivelul testiculelor. Acest rezultat se corelează cu activitatea farmacologică a abirateronei și este specific pentru șobolani. Abiraterona acetat nu a fost carcinogenă la femelele de șobolan.

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

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Interiorul comprimatului:

Lactoză monohidrat

Laurilsulfat de sodiu

Croscarmeloză sodică

Celuloză microcristalină

Povidonă

Stearat de magneziu

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

#### Film de acoperire

Alcool poli(vinilic) (E1203)  
Dioxid de titan (E171)  
Macrogol (E1521)  
Talc (E553b)  
Oxid galben 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**

Blistere din PVC/PCTFE/PVC/Al care conțin 14, 56, 60 sau 120 comprimate filmate.  
Blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate, din PVC/PCTFE/PVC/Al doză unitară care conțin 14x1, 56x1, 60x1 sau 120x1 comprimate filmate.

Mărimea ambalajului :

Cutii cu blistere cu 14, 56, 60, 120 comprimate

Cutii cu blistere perforate doză unitară cu 14x1, 56x1, 60x1, 120x1 comprimate

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

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminare**

Datorită mecanismului său de acțiune, acest medicament poate dăuna fătului în dezvoltare; prin urmare, femeile gravide sau care ar putea fi gravide nu trebuie să îl manipuleze fără utilizarea unor măsuri de protecție, adică să poarte de mănuși de cauciuc.

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**

Teva B.V.,  
Swensweg 5,  
2031 GA Haarlem  
Olanda

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

14670/2022/01-08

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Septembrie 2022.

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Septembrie 2022.