

**Rezumatul caracteristicilor produsului**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Bixodalan 250 mg comprimate filmate  
Bixodalan 500 mg comprimate filmate

**2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare comprimat filmat conține 250 mg acetat de abirateronă.  
Fiecare comprimat filmat conține 500 mg acetat de abirateronă.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține 32,3 mg lactoză (34 mg sub formă de monohidrat).  
Fiecare comprimat filmat conține 64,6 mg lactoză (68 mg sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat filmat.

Comprimat filmate, ovale, de culoare albă până la aproape albă, marcate cu „250” pe una din fețe, cu dimensiuni de 14,2 mm x 7,2 mm.

Comprimat filmate, de culoare mov, ovale, marcate cu „500” pe una din fețe, cu dimensiuni de 18,9 mm x 9,5 mm.

**4. DATE CLINICE**

**4.1 Indicații terapeutice**

Bixodalan este indicat în asociere cu prednison sau prednisolon în:

- tratamentul neoplasmului de prostată, în stadiu metastazic, cu nivel crescut de risc, recent diagnosticat, care răspunde la tratament (mHSPC), la bărbații adulți, în combinație cu terapie de privare de hormoni androgeni (TPA) (vezi pct. 5.1)
- tratamentul neoplasmului de prostată metastatic, rezistent la orhiectomie (mCRPC), la bărbații adulți care sunt asimptomatici sau ușor simptomatici, după eșecul terapiei de privare de hormoni androgeni și la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic (vezi pct. 5.1)
- tratamentul neoplasmului de prostată metastatic, rezistent la orhiectomie, la bărbații adulți a căror boală a evoluat 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 un profesionist din domeniul sănătății cu o specializare corespunzătoare.

### Doze

Doza recomandată este de 1000 mg (patru comprimate de 250 mg sau două comprimate de 500 mg) ca doză unică zilnică și nu trebuie administrată cu alimente (vezi mai jos „Mod de administrare”). Administrarea comprimatelor împreună cu alimentele crește expunerea sistemică la abirateronă (vezi pct. 4.5 și 5.2.).

### *Doza de prednison sau prednisolon*

Pentru mHSPC, abiraterona este utilizată împreună cu prednison sau prednisolon 5 mg zilnic.

Pentru mCRPC, abiraterona este utilizată împreună cu prednison sau prednisolon 10 mg zilnic.

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

### *Monitorizare*

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 major de insuficiență cardiacă congestivă trebuie monitorizați la fiecare 2 săptămâni în timpul primelor 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, trebuie avută în vedere menținerea nivelului de potasiu al pacientului la o valoare  $\geq 4,0$  mM.

La pacienții care dezvoltă toxicități de Grad  $\geq 3$  inclusiv hipertensiune arterială, hipopotasemie, edeme și alte toxicități de tip non-mineralocorticoid, tratamentul trebuie întrerupt și se va institui atitudinea medicală adecvată. Tratamentul cu abirateronă nu trebuie reinițiat până la remiterea simptomelor toxicității la gradul 1 sau la nivelul inițial. În cazul în care se omite o doză zilnică pentru oricare dintre Bixodalan, prednison sau prednisolon, tratamentul trebuie reluat în ziua următoare, cu doza uzuală zilnică zilnică.

### *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 valorilor testelor funcționale hepatice la valorile inițiale se poate face cu o doză redusă de 500 mg (două comprimate/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 re apare 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 4 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 abirateronei trebuie evaluată cu atenție, astfel încât beneficiile să depășească posibilele riscuri (vezi pct. 4.2 și 5.2). Abiraterona nu trebuie utilizată 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*

Utilizarea abirateronei nu este relevantă la copii și adolescenți.

### Mod de administrare

Bixodalan se administrează pe cale orală.

Comprimatele trebuie administrate cu cel puțin o oră înainte de masă sau la cel puțin două ore după masă. Acestea 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 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)].
- Abiraterona în asociere cu prednison sau prednisolon este contraindicată în combinație cu Ra-223.

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

### Hipertensiune arterială, hipopotasemie, retenție de lichide și insuficiență cardiacă apărută 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 a căror afecțiuni medicale preexistente ar putea fi agravate de creșterea tensiunii arteriale, hipopotasemiei (de exemplu pacienții tratați cu glicozide cardiotonice) 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 precauție la pacienții cu antecedente de afecțiuni cardiovasculare. Studiile de fază III 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 ejeecție cardiacă <50%. În 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 la pacienții cu fracția de ejeecție 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, ecocardiogramă) la pacienții cu risc major de insuficiență cardiacă congestivă (de exemplu, pacienți cu istoric de insuficiență cardiacă, hipertensiune arterială necontrolată, evenimente cardiace cum sunt afecțiunile cardiace ischemice). Înainte de tratamentul cu abirateronă, insuficiența cardiacă trebuie tratată și funcția cardiacă optimizată. Trebuie corectate și controlate hipertensiunea arterială, hipopotasemia și retenția de lichide. În timpul tratamentului, tensiunea arterială, potasemia și retenția de lichide (creșterea greutății corporale, edeme periferice), dar și semnele și simptomele insuficienței cardiace congestive trebuie monitorizate cel puțin la fiecare 2 săptămâni timp de 3 luni, ulterior, lunar, iar eventualele anomalii trebuie corectate. La pacienții care dezvoltă hipopotasemie în urma tratamentului 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, se evaluează funcția cardiacă așa cum este indicat din punct de vedere clinic, se instituie atitudinea medicală adecvată și se ia în considerare întreruperea acestui tratament (vezi pct. 4.2).

#### Hepatotoxicitate și insuficiență hepatică

În cadrul studiilor clinice controlate au fost observate creșteri semnificative ale valorilor enzimelor hepatice care au determinat întreruperea tratamentului sau modificarea dozei (vezi pct. 4.8). Concentrațiile serice ale transaminazelor hepatice 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 plasmatice ale transaminazelor hepatice. 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 (ALT sau AST de 20 de 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 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 rar, 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 corticosuprenale 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.

#### Densitate minerală osoasă

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

#### Utilizare 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

Cazurile de hipoglicemie au fost raportate atunci când abiraterona plus prednison/prednisolon a fost administrată pacienților cu diabet preexistent care au administrat pioglitazonă sau repaglinidă (vezi pct. 4.5); prin urmare, glicemia trebuie monitorizată la pacienții cu diabet zaharat.

#### Utilizare împreună cu chimioterapia

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea utilizării concomitente a abirateronei în asociere 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 la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

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

#### Riscuri potențiale

Anemia și disfuncții sexuale pot apărea la bărbații cu neoplasm de prostată metastatic, 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 perioada primelor 6 luni de tratament și s-au remis după întreruperea tratamentului cu abirateronă. Se recomandă atenție 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 altă alternativă terapeutică, din cauza riscului de scădere a expunerii la abirateronă (vezi pct. 4.5).

### Combinatia de abirateronă și prednison/prednisolon cu Ra-223

Tratamentul cu abirateronă și prednison/prednisolon în combinație cu Ra-223 este contraindicat (vezi pct. 4.3) din cauza unui risc crescut de fracturi și a unei tendințe de mortalitate crescută în rândul pacienților cu cancer de prostată asimptomatic sau cu simptome ușoare, așa cum se observă în studiile clinice.

Se recomandă ca tratamentul ulterior cu Ra-223 să nu fie inițiat timp de cel puțin 5 zile după ultima administrare a abirateronei în combinație cu prednison/prednisolon.

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

### Efectul alimentelor asupra acetatului de abirateronă

Administrarea împreună cu alimente crește în mod semnificativ absorbția acetatului de abirateronă. 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 expunerea la abirateronă*

În cadrul unui studiu clinic privind interacțiunile farmacocinetice la subiecți sănătoși tratați anterior cu un inductor puternic al izoenzimei 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<sub>∞</sub> pentru abirateronă a scăzut cu 55%.

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

În cadrul unui studiu clinic separat privind interacțiunile farmacocinetice, efectuat la subiecți sănătoși, administrarea concomitentă de ketoconazol, un inhibitor puternic al izoenzimei 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.

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<sub>24h</sub> 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 de către CYP2D6, în special cu medicamente cu indice terapeutic îngust. Trebuie luată în considerare reducerea dozei de medicamente cu indice terapeutic îngust care sunt metabolizate de CYP2D6. Exemple de medicamente metabolizate de izoenzima CYP2D6 includ metoprolol, propranolol, desipramină, venlafaxină, haloperidol, risperidonă, propafenonă, flecainidă, codeină, oxycodonă și tramadol (ultimele trei medicamente necesită CYP2D6 pentru a forma metaboliții analgezici activi).

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

Pacienții trebuie monitorizați pentru semne de toxicitate legate de un substrat CYP2C8 cu un indice terapeutic îngust dacă acesta este utilizat concomitent. Exemple de medicamente metabolizate de CYP2C8 includ pioglitazonă și repaglinidă (vezi pct. 4.4).

*In vitro*, s-a demonstrat că metaboliții principali abirateronă sulfat și N-oxidul abirateronei sulfat inhibă transportorul recaptării hepatice OATP1B1 și astfel poate rezulta o creștere a concentrației medicamentelor eliminate de către 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 privare de hormoni 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 al prostatei (PSA). Nu este recomandată utilizarea împreună cu abirateronă (vezi pct. 5.1).

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

### Femeile 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 metaboliții 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 eficientă. Studiile la animale au arătat toxicitate reproductivă (vezi pct. 5.3).

### Sarcina

Abiraterona nu este destinată utilizării la femei și este contraindicată la gravide sau femeile care pot 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 femeile 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 și de a folosi utilaje.

## **4.8 Reacții adverse**

### Rezumatul profilului de siguranță

Într-o analiză a reacțiilor adverse din studiile de faza 3 cu abirateronă, reacțiile adverse observate la  $\geq 10\%$  dintre pacienți au fost edeme periferice, hipopotasemie, hipertensiune arterială, infecții ale tractului urinar și valori crescute 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 studii 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% față de 8%, hipertensiune arterială 22% față de 16% și, respectiv retenție de lichide (edeme periferice) 23% față de 17%. La pacienții tratați cu acetat de abirateronă față de pacienții tratați cu placebo: s-au observat hipopotasemie gradele 3 și 4 CTCAE (versiunea 4.0) la 6% față 1% dintre pacienți, hipertensiune arterială gradele 3 și 4 conform CTCAE (versiunea 3.0) la 7% față de 5% și respectiv retenție de lichide (edem periferic) la 1% față de 1% dintre pacienți.

În general, reacțiile de tip mineralocorticoid au fost tratate 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 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 zilnic, 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**

<b>Aparate, sisteme, organe</b>	<b>Reacții adverse și frecvența</b>
<b>Infecții și infestări</b>	<i>foarte frecvente</i> : infecții ale tractului urinar
	<i>frecvente</i> : sepsis
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	<i>cu frecvență necunoscută</i> : reacții anafilactice
<b>Tulburări endocrine</b>	<i>mai puțin frecvente</i> : insuficiență suprarenală
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	<i>foarte frecvente</i> : hipopotasemie
	<i>frecvente</i> : hipertrigliceridemie
<b>Tulburări cardiace</b>	<i>frecvente</i> : insuficiență cardiacă*, angină pectorală, fibrilație atrială, tahicardie
	<i>mai puțin frecvente</i> : alte aritmii
	<i>cu frecvență necunoscută</i> : infarct miocardic, prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.4 și 4.5)
<b>Tulburări vasculare</b>	<i>foarte frecvente</i> : hipertensiune arterială
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	<i>rare</i> : alveolită alergică <sup>a</sup>
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	<i>foarte frecvente</i> : diaree
	<i>frecvente</i> : dispepsie



<b>Tulburări hepatobiliare</b>	<i>foarte frecvente:</i> creșterea concentrațiilor de alaninaminotransferază și/sau aspartataminotransferază <sup>b</sup> <i>rare:</i> hepatită fulminantă, insuficiență hepatică acută
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	<i>frecvente:</i> erupții cutanate tranzitorii
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	<i>mai puțin frecvente:</i> miopatie, rabdomioliză
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	<i>frecvente:</i> hematurie
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	<i>foarte frecvente:</i> edeme periferice
<b>Leziuni, intoxicații și complicații legate de manevre procedurale</b>	<i>frecvente:</i> fracturi**

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

\*\* Fracturile includ fracturile cauzate de osteoporoză și toate tipurile de fracturi, cu excepția fracturilor de ordin patologic

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

<sup>b</sup> Valorile crescute ale alaninaminotransferazei și/sau ale aspartataminotransferazei includ ALT crescut, AST crescut, 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%; concentrații crescute ale alaninaminotransferazei și aspartataminotransferazei 4%; hipertensiune arterială 6%; fracturi 2%; edeme periferice, insuficiență cardiacă și fibrilație atrială, fiecare câte 1%. Angina pectorală și hipertrigliceridemia de gradul 3 conform CTCAE (versiunea 4.0) au apărut la <1% dintre pacienți. Infecții ale tractului urinar, valori crescute ale alaninaminotransferazei și/sau aspartataminotransferazei, hipopotasemie, insuficiență cardiacă, fibrilații atriale și fracturi 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 la populația sensibilă la tratamentul cu hormoni (studiul 3011). Hipertensiunea arterială a fost raportată la 36,7% dintre pacienții din populația sensibilă la tratamentul cu hormoni (studiul 3011), comparativ cu 11,8% și 20,2% în studiile 301, respectiv 302.

Hipopotasemia a fost observată la 20,4% dintre pacienții din populația sensibilă la tratamentul cu hormoni (studiul 3011) în comparație cu 19,2% și 14,9% în studiul 301, respectiv 302).

Incidența și severitatea evenimentelor adverse au fost mai mari în subgrupul pacienților cu grad 2 al statusului inițial de performanță ECOG și, de asemenea, la pacienții 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 fracția de ejeție < 50%. Toți pacienții incluși în studiu (atât pacienții tratați cu substanța activă, cât și cei la care s-a administrat placebo) au fost tratați concomitent cu terapie de privare 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 III, 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: fibrilații atriale 2,6% față de 2,0%, tahicardie 1,9% față de 1,0%, angină pectorală 1,7% față de 0,8%, insuficiență cardiacă 0,7% față de 0,2% și aritmie 0,7% față de 0,5%.

### *Hepatotoxicitate*

La pacienții tratați cu acetat de abirateronă a fost raportată hepatotoxicitate manifestată prin concentrații crescute ale ALT, AST și bilirubinei totale. Pe parcursul studiilor clinice de fază 3, la aproximativ 6% dintre pacienții la care s-a administrat acetat de abirateronă a fost raportată hepatotoxicitate de gradele 3 și 4 (de exemplu, creșterea valorilor testelor ALT sau AST de  $>5$  x LSVN sau creșteri ale bilirubinemiei de  $>1,5$  x LSVN), în mod caracteristic în primele 3 luni după inițierea tratamentului. În cadrul Studiului clinic 301, hepatotoxicitatea de gradul 3 sau 4 a fost observată la 8,4% dintre pacienții tratați cu abirateronă. Zece pacienți cărora li s-a administrat abirateronă au întrerupt definitiv administrarea din cauza hepatotoxicității; doi pacienți au prezentat hepatotoxicitate de gradul 2, șase pacienți au prezentat hepatotoxicitate de gradul 3, iar doi pacienți au prezentat hepatotoxicitate de gradul 4. Niciun pacient nu a murit din cauza hepatotoxicității în Studiul 301. În studiile clinice din faza 3, a existat o probabilitate mai mare ca pacienții ale căror valori inițiale ALT sau AST au fost crescute să prezinte creșteri ale valorilor testelor funcției hepatice decât în cazul celor care au avut inițial valorile normale. Când au fost observate creșteri ale ALT sau AST  $> 5$  x LSVN sau creșteri ale bilirubinei  $> 3$  x LSVN, administrarea acetatului de abirateronă a fost întreruptă temporar sau definitiv. În două cazuri au avut loc creșteri semnificative ale valorilor testelor funcției hepatice (vezi pct. 4.4). Acești doi pacienți cu funcție hepatică inițială normală au prezentat creșteri ale valorilor ALT sau AST de la 15 la 40 x LSVN și creșteri ale valorilor bilirubinei de la 2 la 6 x LSVN. La întreruperea tratamentului, ambii pacienți au prezentat normalizarea valorilor testelor funcției hepatice, iar un pacient a fost tratat din nou, fără recidiva creșterii acestor valori. În Studiul 302, au fost observate creșteri ale valorilor ALT sau AST de gradul 3 sau 4 la 35 (6,5%) pacienți 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 studiile clinice de fază 3, întreruperile definitive ale tratamentului cauzate de creșterea valorilor ALT și AST sau funcției hepatice anormale au fost raportate la 1,1% dintre pacienții tratați cu acetat de abirateronă și 0,6% dintre 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. În cadrul Studiului 301, au fost excluși pacienții cu valori inițiale ALT și AST  $> 2,5$  X LSVN, valori ale bilirubinei  $> 1,5$  X LSVN sau cei cu hepatită virală activă sau simptomatică sau cu boală hepatică cronică; 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 modificate ale testelor funcționale hepatice la pacienții care au participat în 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. Profesiioniștii 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 un antidot specific. În caz de supradozaj administrarea trebuie întreruptă și se vor institui măsuri suportive 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 hormonal și substanțe înrudite, codul ATC: L02BX03

#### Mecanism de acțiune

Acetatul de abirateronă este convertit *in vivo* în abirateronă, un inhibitor al biosintezei hormonilor androgeni. Mai exact, abiraterona inhibă selectiv enzima 17 $\alpha$ -hidroxilază/C17,20-liaza (CYP17). Această enzimă este exprimată și este necesară pentru biosinteza hormonilor androgeni în țesuturile tumorale din testicule, suprarenale și prostată. CYP17 catalizează conversia pregnenolonei și progesteronului la precursorii testosteronului, DHEA și androstenediona, respectiv prin 17 $\alpha$ -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 hormoni androgeni răspund la tratamentul care scade concentrațiile de hormoni androgeni. Terapiile de privare androgenică, precum tratamentul cu analogi ai LHRH sau orhiectomia, scad producția testiculară de hormoni androgeni, dar nu influențează producția de hormoni 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 hormoni 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 hormoni androgeni. PSA are rol de biomarker la pacienții cu neoplasm de prostată. În cadrul unui studiu clinic de fază III la pacienții la care chimioterapia anterioară cu taxani a eșuat, 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.

#### Eficacitatea și siguranța clinică

Eficacitatea a fost stabilită în trei studii clinice randomizate, controlate placebo, multicentrice, de fază 3 (Studiile 3011, 302 și 301) la pacienți cu mHSPC și mCRPC. Studiul 3011 a inclus pacienți recent diagnosticați (în decurs de 3 luni de la randomizare) cu mHSPC care au prezentat factori de prognostic cu risc ridicat. Prognosticul cu risc ridicat a fost definit ca având cel puțin 2 din următorii 3 factori de risc:

(1) scor Gleason  $\geq 8$ ; (2) prezența a 3 sau mai multe leziuni la scanarea osoasă; (3) prezența metastazelor viscerale măsurabile (cu excepția bolii ganglionilor limfatici). În brațul activ, abiraterona a fost administrată la o doză de 1000 mg zilnic în combinație cu prednison în doză mică de 5 mg o dată pe zi, în asocieră cu TDA (agonist LHRH sau orhiectomie), ceea ce a reprezentat protocolul standard de tratament. Pacienții din brațul de control au primit TDA și placebo atât pentru abirateronă, cât și pentru prednison. Studiul 302 a inclus pacienți cărora nu li s-a administrat docetaxel anterior; în timp ce studiul 301 a inclus pacienți cărora li s-a administrat anterior docetaxel. Pacienții își administrau un analog LHRH sau au suferit anterior orhiectomie. În brațul de tratament activ, abiraterona a fost administrată la o doză de 1000 mg zilnic în combinație cu o doză mică de prednison sau prednisolon 5 mg de două ori pe zi. Pacienții cărora li s-a administrat tratament de control li s-a administrat placebo și prednison sau prednisolon în doză mică 5 mg de două ori pe zi.

Modificările concentrației plasmatică PSA în mod independent nu garantează întotdeauna beneficii clinice. Prin urmare, în toate studiile s-a recomandat ca pacienții să continue tratamentele de studiu până la îndeplinirea criteriilor de întrerupere definitivă, astfel cum se specifică mai jos pentru fiecare studiu.

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

#### ***Studiul 3011 (pacienții cu mHSPC cu risc crescut, recent diagnosticat)***

În studiul 3011, (n=1199) vârsta medie a pacienților înrolați a fost de 67 ani. Numărul de pacienți tratați cu abirateronă în funcție de grupul rasial a fost caucazieni 832 (69,4%), asiatici 246 (20,5%), de rasă neagră sau afro-americani 25 (2,1%), alții 80 (6,7%), necunoscuți/neraportați 13 (1,1%) și indieni americani sau persoane din Alaska 3 (0,3%). Statusul performanței ECOG a fost 0 sau 1 pentru 97% dintre pacienți. Au fost excluși pacienții cu metastaze cerebrale cunoscute, hipertensiune arterială necontrolată, boli cardiace semnificative sau insuficiență cardiacă NYHA II - IV. Au fost excluși pacienții care au fost tratați cu farmacoterapie anterioară, radioterapie sau chirurgie pentru cancer metastatic de prostată, cu excepția celor care au administrat TDA până la 3 luni sau 1 schemă de radioterapie paliativă sau terapie chirurgicală pentru a trata simptomele rezultate din boala metastatică. Obiectivele eficacității co-primare au fost supraviețuirea globală (SG) și supraviețuirea fără progresie radiologică (SFPr). Scorul inițial median al durerii, măsurat prin Scorul de evaluare a intensității durerii (BPI-SF), a fost de 2,0 atât în grupurile de tratament, cât și în grupurile placebo. În plus față de măsurile co-primare finale, beneficiul a fost, de asemenea, evaluat folosind timpul pentru eveniment legate de schelet (ELS), timpul până la terapia următoare pentru cancerul de prostată, timpul până la inițierea chimioterapiei, timpul până la progresia durerii și timpul până la progresia PSA. Tratamentul a continuat până la progresia bolii, retragerea consimțământului, apariția toxicității inacceptabile sau deces.

Supraviețuirea fără progresie radiologică a fost definită ca timpul de la randomizare până la apariția progresiei radiografice sau a decesului din orice cauză. Progresia radiologică a inclus progresia identificată prin scanare osoasă (conform PCWG2 modificate) sau progresia leziunilor țesuturilor moi identificată prin CT sau RMN (conform RECIST 1.1).

S-a observat o diferență semnificativă privind SFPr între grupurile de tratament (vezi Tabelul 2 și Figura 1).

**Tabelul 2: Supraviețuire fără progresie radiologică - analiză stratificată; Populație cu intenție de tratament (Studiul PCR3011)**

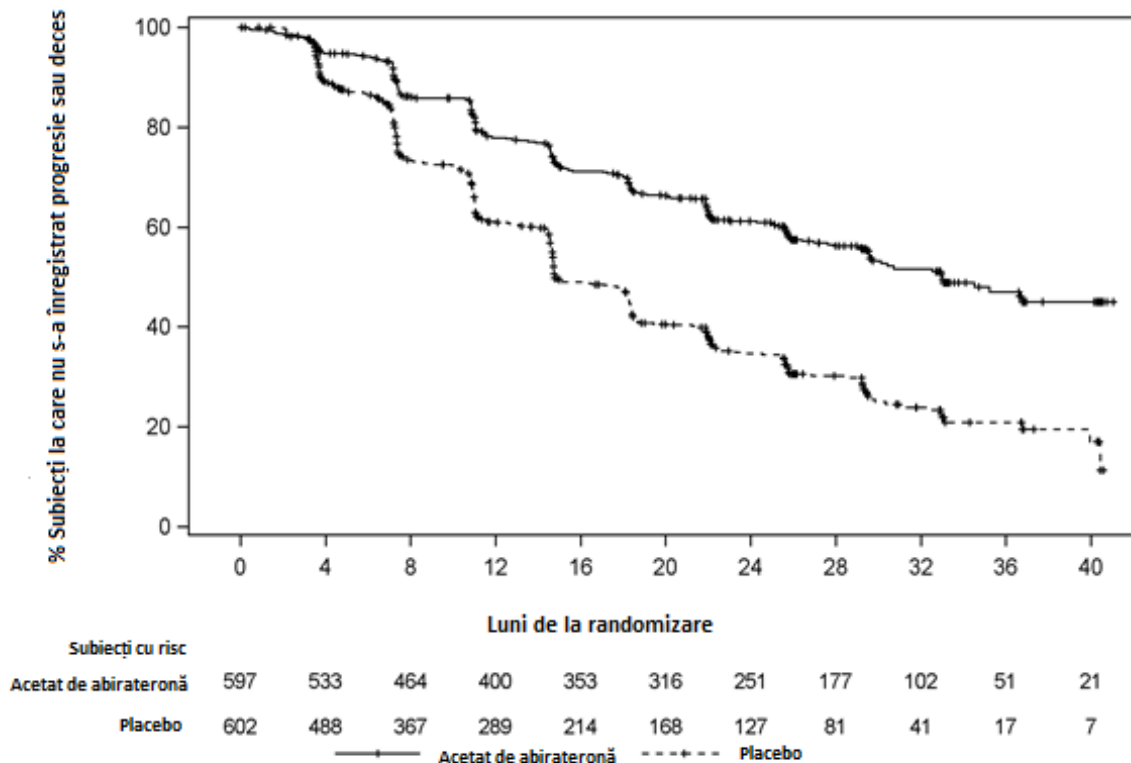
	AA-P	Placebo
Subiecți randomizați	597	602
Eveniment	239 (40,0%)	354 (58,8%)
Cenzurat	358 (60,0%)	248 (41,2%)
Timp până la eveniment (luni)		
Medie (Î 95%)	33,02 (29,57, NE)	14,78 (14,69, 18,27)
Interval	(0,0+, 41,0+)	(0,0+, 40,6+)
Valoarea p <sup>a</sup>	< 0,0001	
Risc relativ (Î 95%) <sup>b</sup>	0,466 (0,394, 0,550)	

Notă: += observație cenzurată, ne=neevaluabil. Progresia radiologică și decesul sunt luate în considerare în definirea evenimentului SFPR. AA-P= subiecții care au primit acetat de abirateronă și prednison.

<sup>a</sup> valoarea p este obținută dintr-un test log-rank stratificat în funcție de scorul ECOG PS (0/1 sau 2) și leziunea viscerală (absentă sau prezentă).

<sup>b</sup> Riscul relativ este obținut dintr-un model de riscuri proporționale stratificate. Risc relativ <1 este în favoarea AA-P.

**Figura 1: Grafic Kaplan-Meier privind supraviețuirea fără progresie radiologică; populație cu intenție de tratare (Studiul PCR3011)**



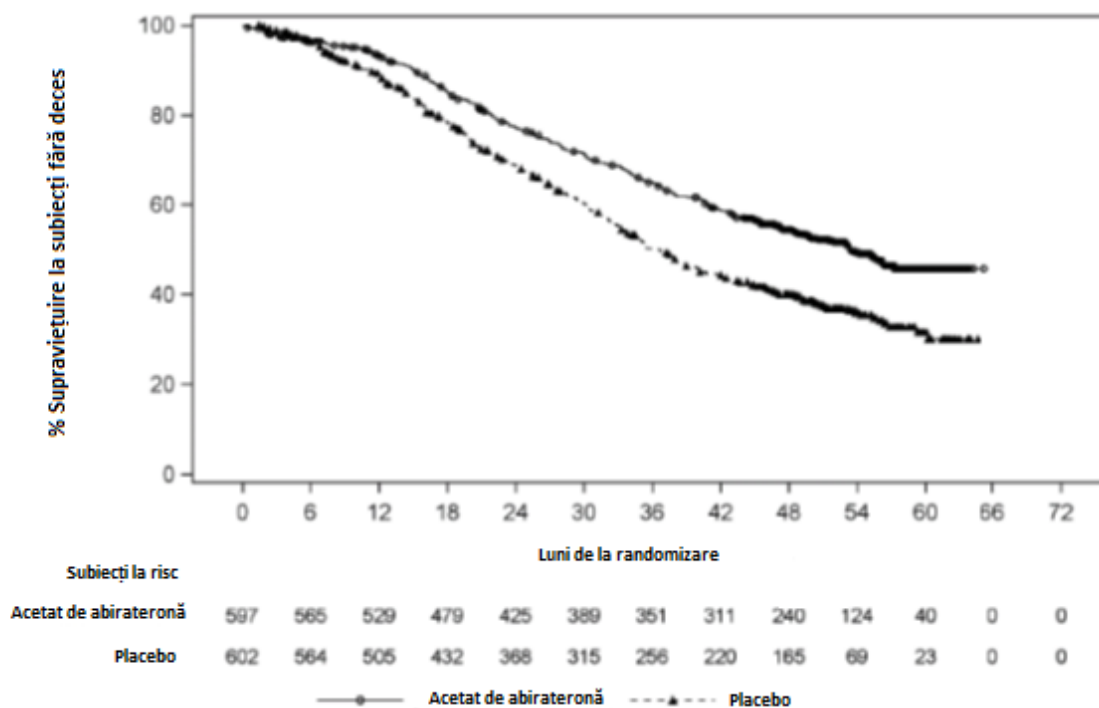
S-a observat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a SG în favoarea AA-P plus TDA, cu o reducere de 34% a riscului de deces în comparație cu placebo plus TDA (RR=0,66; Î 95%: 0,56, 0,78; p<0,0001) (vezi Tabelul 3 și Figura 2).

<b>Tabelul 3 Supraviețuirea generală a pacienților tratați fie cu abirateronă, fie cu placebo în studiul PCR3011 (analiza intenției de tratare)</b>		
<b>Supraviețuirea globală</b>	<b>Abirateronă cu Prednison (N=597)</b>	<b>Placebo (N=602)</b>
Decese (%)	275 (46%)	343 (57%)
Supraviețuire medie (luni) (Î 95%)	53,3 (48,2, NE)	36.5 (33.5, 40.0)
Risc relativ ( Î 95%) <sup>1</sup>	0,66 ('056', '078')	

NE = Neevaluabil

<sup>1</sup> Riscul relativ este obținut dintr-un model de riscuri proporționale stratificate. Risc relativ <1 este în favoarea abirateronei în asociere cu prednison.

**Figura 2: Grafic Kaplan-Meier privind supraviețuirea generală; analiza populației cu intenție de tratament în studiul PCR3011**



Analizele subgrupurilor favorizează în mod constant tratamentul cu abirateronă. Efectul tratamentului cu AA-P asupra SFPR și SG în cadrul subgrupurilor predeterminate a fost favorabil și a corespuns populației generale a studiului, cu excepția subgrupului cu scor ECOG de 2, unde nu s-a observat nicio tendință de beneficiu, însă dimensiunea redusă a eșantionului (n=40) limitează orice concluzie semnificativă.

Pe lângă îmbunătățirile observate în supraviețuirea globală și în SFPR, s-a demonstrat beneficiul asociat cu abiraterona față de tratamentul cu placebo în toate obiectivele finale secundare definite prospectiv.

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

Acest studiu a inclus pacienți care nu au fost tratați anterior cu chimioterapie și care au fost asimptomatici sau ușor simptomatici și la care chimioterapia nu a fost indicată din punct de vedere

clinic. Un scor de 0-1 în Formularul de evaluare a durerii/Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) 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) media de vârstă a pacienților incluși a fost de 71 de ani pentru pacienții tratați cu 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 abirateronă în funcție de grupul rasial a fost: caucazieni 520 (95,4%), afro-americieni 15 (2,8%), asiatici 4 (0,7%) și alții 6 (1,1%). Statusul de performanță al 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. Cincizeci la sută 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. Obiectivele finale co-principale cu privire la eficacitate au fost supraviețuirea globală și supraviețuirea fără progresie radiologică (SFPr). În plus față de evaluarea obiectivelor finale co-principale, 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  $\geq 1$  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 fără progresie radiologică (SFPr) a fost evaluată utilizând studii de imagistică secvențială, după cum sunt definite de criteriile PCWG2 (pentru leziuni osoase) și criteriile modificate RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) (pentru leziuni ale țesuturilor moi). Analiza SFPr a utilizat evaluarea radiologică a progresiei revizuită central.

La analiza planificată a SFPr 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. S-a observat o diferență semnificativă între grupurile de tratament în ceea ce privește SFPr (vezi Tabelul 4 și Figura 3).

**Tabelul 4 Studiu 302: Supraviețuirea în absența progresiei radiologice 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**

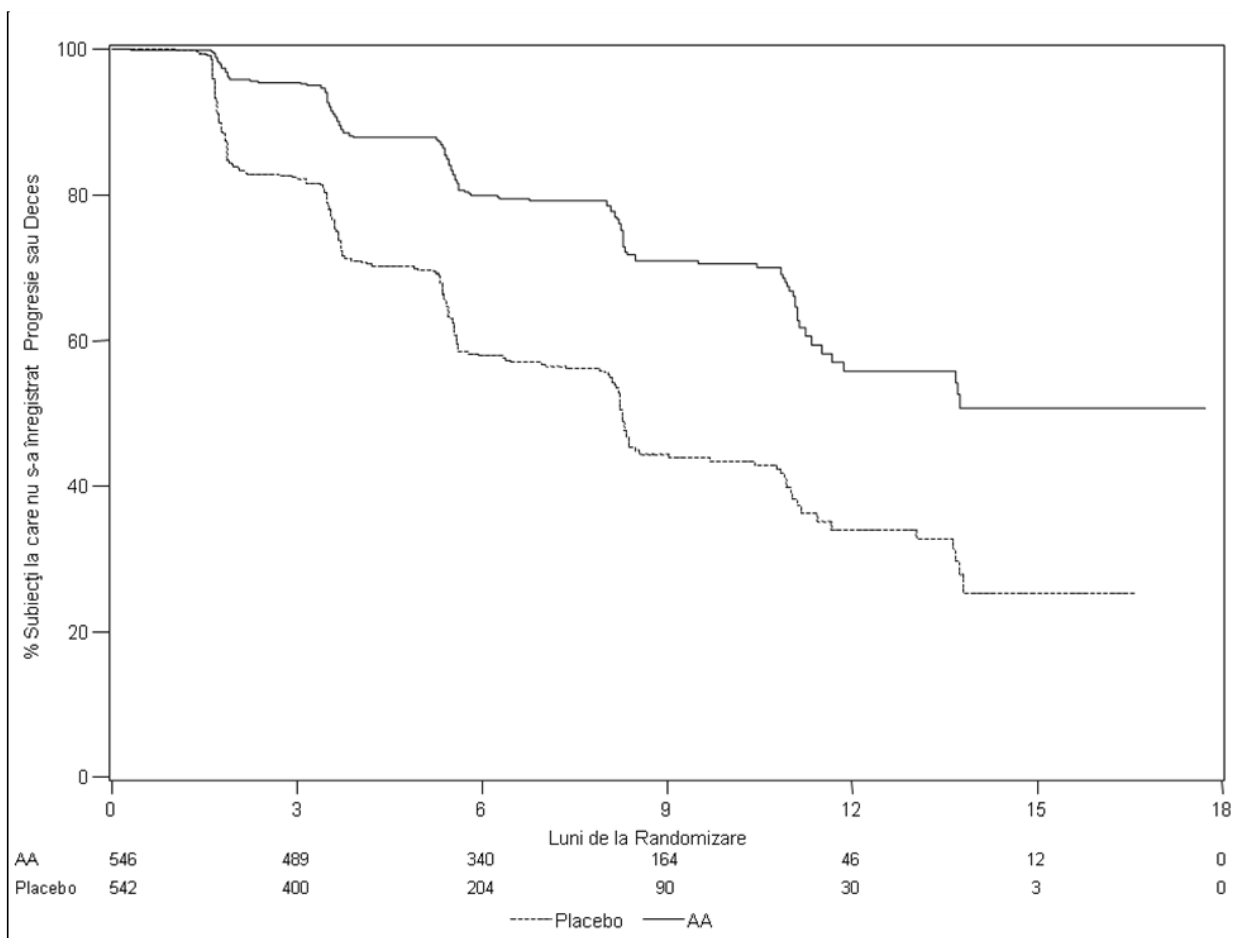
	<b>ABIRATERONĂ (N = 546)</b>	<b>Placebo (N = 542)</b>
<b>Supraviețuirea în absența progresiei radiologice (SFPr)</b>		
Progresie sau deces	150 (28%)	251 (46%)
Media SFPr exprimată în luni (Î 95%)	Nu s-a atins (11,66; NE)	8,3 (8,12; 8,54)
Valoare p *	< 0,0001	
Risc relativ** (Î 95%) <sup>b</sup>	0,425 (0,347; 0,522)	

NE= Neevaluabil.

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

\*\*Risc relativ <1 este în favoarea abirateronei.

**Figura 3: Curbele Kaplan Meier privind supraviețuirea în absența progresiei radiologice 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**



AA = Abirateronă



Cu toate acestea, datele subiecților s-au colectat în continuare până la data celei de-a doua analize interimare privind supraviețuirea globală (SG). Analiza 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 prezentau progresie radiologică sau decedaseră: 271 (50%) din grupul de tratament cu acetat de abirateronă și 336 (62%) din grupul 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],  $p<0,0001$ ). Media rPFS a fost de 16,5 luni în grupul de tratament cu acetat de abirateronă și de 8,3 luni la grupul placebo.

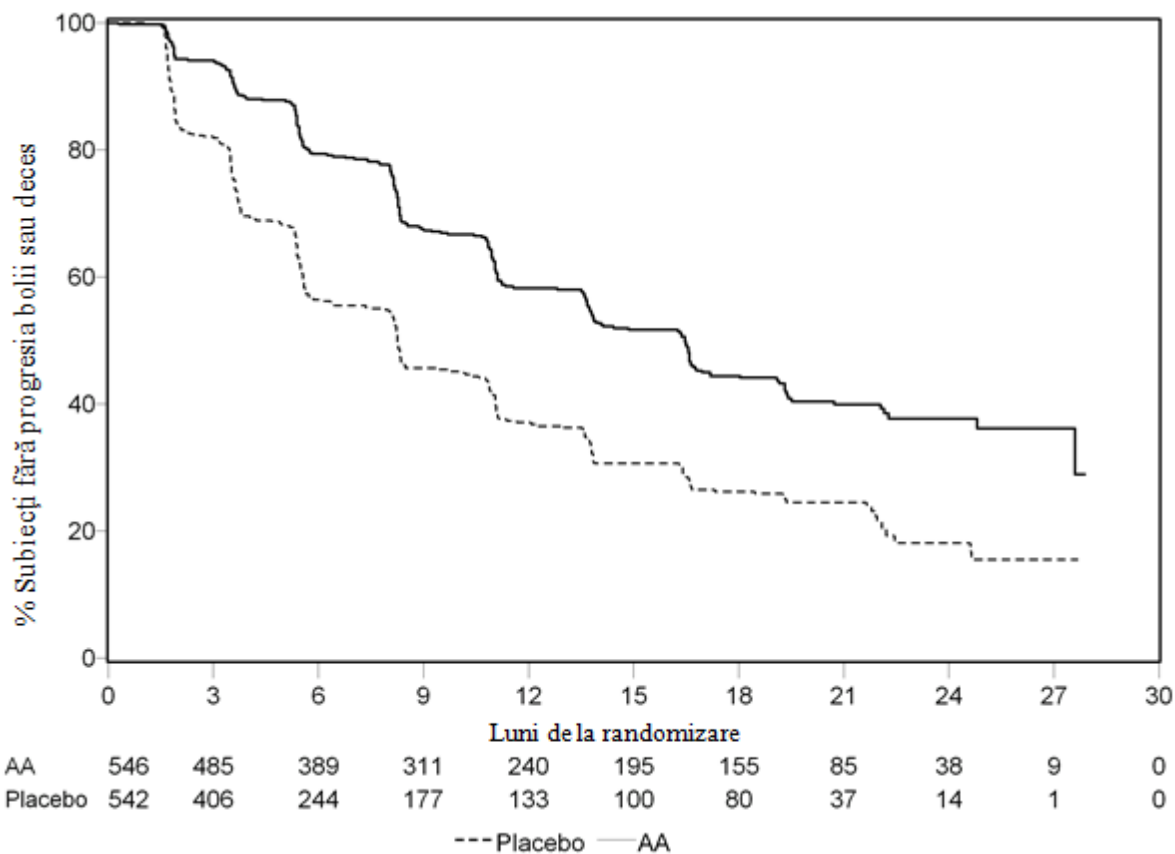
**Tabelul 5** Studiul 302: Supraviețuirea în absența progresiei radiologice la pacienții la care s-a administrat fie abirateronă, fie placebo în asociere cu prednison sau prednisolon plus analogi ai LHRH sau cu orhiectomie anterioară (la a doua analiză interimară a SG- Analiza Investigatorului)

	ABIRATERONĂ (N = 546)	Placebo (N = 542)
<b>Supraviețuirea în absența progresiei radiologice (SFPr)</b>		
Progresie sau deces	271 (50%)	336 (62%)
Media SFPr exprimată în luni (Î 95%)	16,5 (13,80; 16,79)	8,3 (8,05; 9,43)
Valoarea p*	< 0,0001	
Risc relativ** (Î 95%) <sup>b</sup>	0,530 (0,451; 0,623)	

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

\*\*Risc relativ <1 este în favoarea abirateronei.

**Figura 4:** Curba Kaplan Meier privind supraviețuirea fără progresie radiologică la pacienții tratați fie cu abirateronă, fie cu placebo în combinație cu prednison sau prednisolon plus analogi ai LHRH sau orhiectomie anterioară (la a doua analiză intermediară a SG – analiza investigatorului)



AA = Abirateronă

O analiză interimară (AI) planificată privind SG s-a efectuat 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 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 (Rata de risc = 0,752; ÎI 95%: [0,606; 0,934], p=0.0097), dar SG nu a fost matură și rezultatele interimare nu au întrunit valoarea pre-specificată de oprire pentru semnificație statistică (vezi Tabelul 4). A continuat să fie urmărită supraviețuirea și după această AI.

Analiza finală planificată pentru SG s-a efectuat după ce au fost observate 741 decese (urmărirea medie 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 SG în favoarea grupului tratat cu abirateronă printr-o reducere cu 19,4% a riscului de deces (Rata de risc=0,806; ÎI 95%; [0,697; 0,931], p=0,0033) și o îmbunătățire a SG 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 placebo au primit abirateronă ca tratament ulterior.

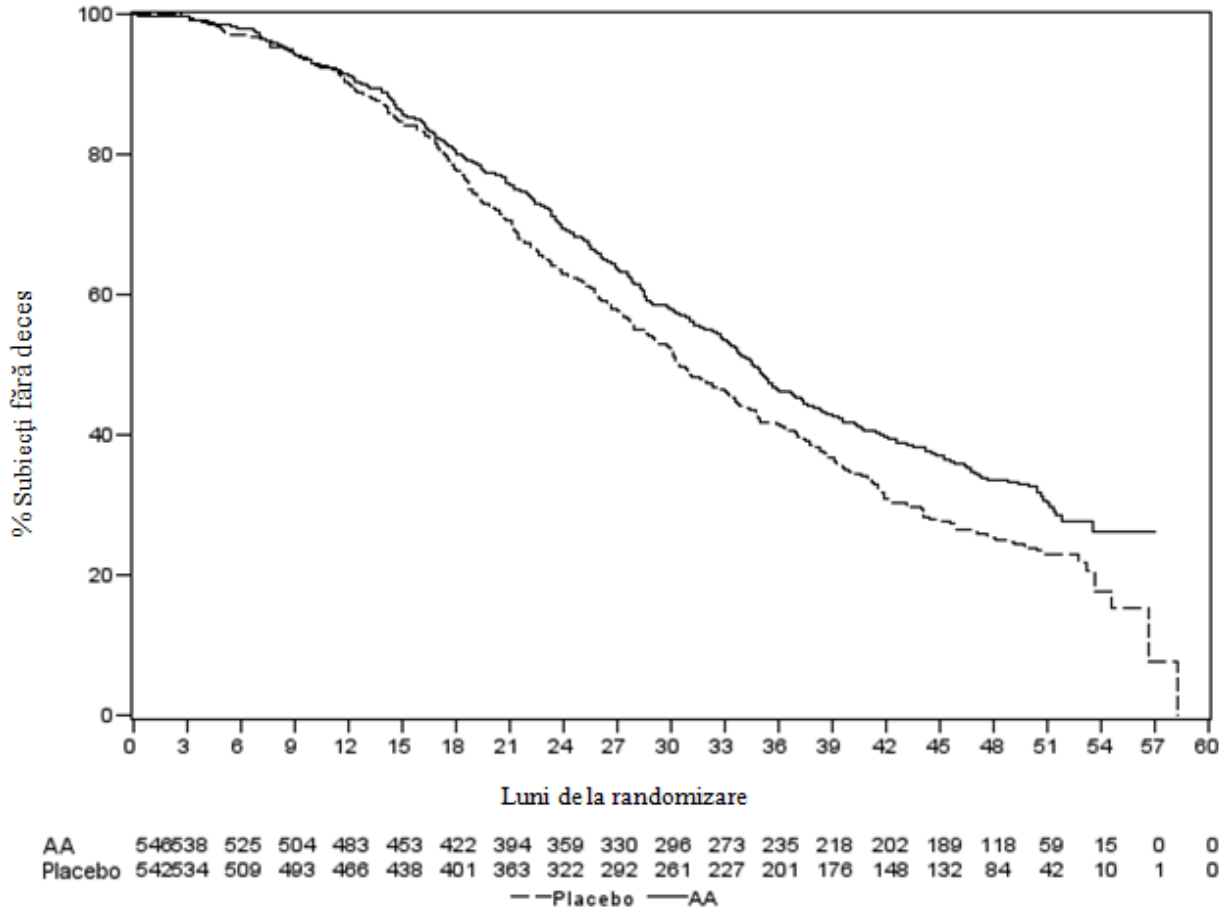
<b>Tabelul 6</b>	<b>Studiul 302: Supraviețuirea globală la pacienții la care s-a administrat fie abirateronă, fie placebo în asociere cu prednison sau prednisolon plus analogi ai LHRH sau cu orhiectomie anterioară</b>		
	<b>ABIRATERONĂ (N = 546)</b>	<b>Placebo (N = 542)</b>	
<b>Analiza interimară a supraviețuirii</b>			
Decese (%)	147 (27%)	186 (34%)	
Media supraviețuirii (luni) (ÎI 95%)	Nu s-a atins (NE; NE)	27,2 (25,95; NE)	
valoare p*		0,0097	
Risc relativ** (ÎI 95%)		0,752 (0,606; 0,934)	
<b>Analiza finală a supraviețuirii</b>			
Decese	354 (65%)	387 (71%)	
Media supraviețuirii în luni (ÎI 95%)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)	
valoare p*		0,0033	
Risc relativ** (ÎI 95%)		0,806 (0,697; 0,931)	

NE = Neevaluabil

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

\*\*Risc relativ <1 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**



AA = Abirateronă

În plus față de îmbunătățirile observate în ceea ce privește supraviețuirea globală și SFPr, beneficiul abirateronei a fost demonstrat în comparație cu tratamentul cu placebo pentru toate măsurile obiectivelor finale secundare, după cum urmează:

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

Intervalul de timp până la utilizarea opioidelor pentru durerea din cancer: Media intervalului de timp până la utilizarea opioidelor 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; Î 95%: [0,614; 0,846],  $p < 0,0001$ ).

Intervalul de timp până la inițierea chimioterapiei citotoxice: Media 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 (RR=0,580; Î 95%: [0,487; 0,691],

$p < 0,0001$ ).

Intervalul de timp până la deteriorarea scorului de performanță ECOG cu  $\geq 1$  punct: Media intervalului de timp până la deteriorarea scorului de performanță ECOG cu  $\geq 1$  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 obiective finale 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  $\geq 2$  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 și de 16% în grupul placebo ( $p < 0,0001$ ).

**Durere:** Tratamentul cu abirateronă a redus semnificativ riscul de progresie a mediei intensității durerii cu 18% în comparație cu placebo ( $p=0,0490$ ). Media intervalului de timp până la progresie a fost de 26,7 luni în grupul abirateronă și de 18,4 luni în grupul 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 ( $p=0,0028$ ). Media intervalului de timp până la scăderea scorului FACT-P (Scor total) a fost de 12,7 luni în grupul abirateronă și de 8,3 luni în grupul placebo.

#### *Studiul 301 (pacienți care au primit anterior chimioterapie)*

Studiul 301 a inclus 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/limita inferioară), 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. Obiectivul final principal de evaluare a eficacității a fost supraviețuirea generală.

Vârsta medie a pacienților incluși în studiu a fost de 69 de ani (interval 39-95 ani). Numărul pacienților tratați cu abirateronă pe distribuția rasială a fost de 737 (93,2%) de pacienți caucazieni, 28 (3,5%) de pacienți de culoare, 11 (1,4%) pacienți asiatici și 14 (1,8%) pacienți aparținând altor rase. Unsprezece la sută dintre pacienții incluși 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 decedaseră, 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).

<sup>a</sup> **Tabelul 7** **Supraviețuirea generală 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**

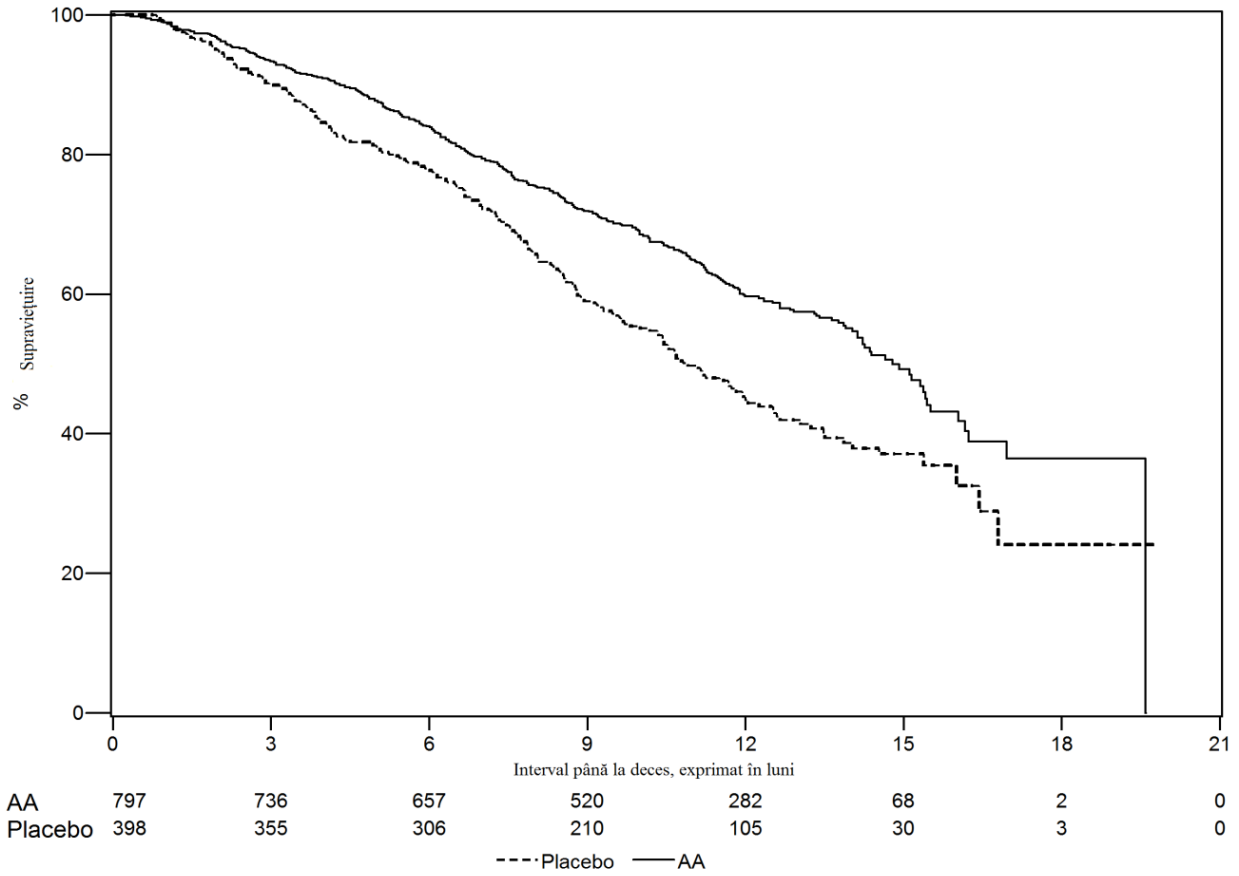
	<b>ABIRATERONĂ (N = 797)</b>	<b>Placebo (N = 398)</b>
<b>Analiza principală privind supraviețuirea</b>		
Decese (%)	333 (42%)	219 (55%)
Supraviețuirea medie (luni) (ÎÎ 95%)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
valoare p <sup>a</sup>	< 0,0001	
Risc relativ (ÎÎ 95%) <sup>b</sup>	0,646 (0,543; 0,768)	
<b>Analiza actualizată privind supraviețuirea</b>		
Decese (%)	501 (63%)	274 (69%)
Supraviețuirea medie (luni) (ÎÎ 95%)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
Risc relativ (ÎÎ 95%) <sup>b</sup>	0,740 (0,638; 0,859)	

Valoarea p provine dintr-un test logaritmizat stratificat în funcție de scorul statusului de performanță conform ECOG (0-1 față de 2), scorul pentru durere (absență față de prezență), numărul de tratamente chimioterapice anterioare (1 față de 2), și tipul de progresie a bolii (numai PSA față de radiologică).

<sup>b</sup> Riscul relativ provine dintr-un model de riscuri proporționale stratificate. Riscul relativ < 1 este în favoarea abirateronei.

La toate punctele din timp 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).

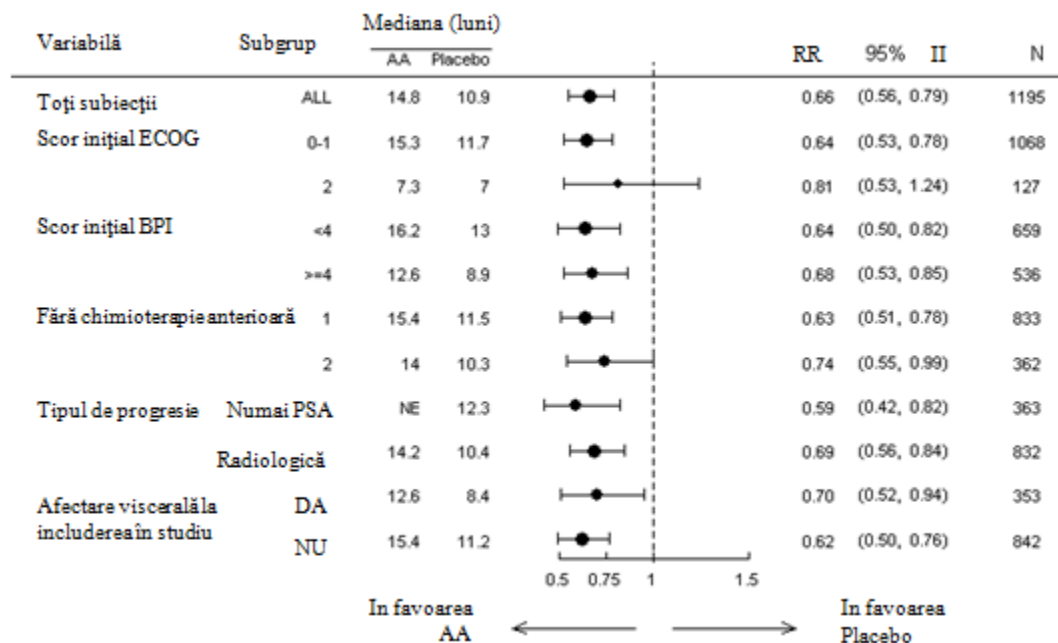
**Figura 6: Curbele Kaplan Meier privind supraviețuirea pacienților la care s-a administrat fie abirateronă, fie placebo, în asociere cu prednison sau prednisolon plus tratament cu analogi ai LHRH sau cu orhiectomie anterioară**



AA = Abirateronă

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

**Figura 7: Supraviețuirea generală pe subgrupe: risc relativ și interval de încredere 95%**



AA = abirateronă; BPI = brief pain inventory (formularul de evaluare a durerii); Î = interval de încredere; ECOG = scor de performanță conform Eastern Cooperative Oncology Group; RR=risc relativ; NE = neevaluabil

În plus față de îmbunătățirea observată în ceea ce privește supraviețuirea globală, toate criteriile de evaluare finale secundare ale studiului au favorizat abiraterona și au fost semnificative statistic după ajustarea pentru teste multiple, 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 medie 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 (RR = 0,580; Î 95%: [0,462;0,728],  $p < 0,0001$ ).

Supraviețuirea medie 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 (RR = 0,673; Î 95%: [0,585; 0,776],  $p < 0,0001$ ).

#### Durerea

Procentul de pacienți care au resimțit ameliorarea durerii a fost semnificativ statistic mai mare în grupul tratat cu abirateronă comparativ cu grupul placebo (44% față de 27%,  $p = 0,0002$ ). Un răspuns la tratament a fost definit ca un pacient care a 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  $\geq 4$  și cei cu cel puțin încă un scor de evaluare a durerii după valoarea inițială (N = 512) au fost evaluați în ceea ce privește ameliorarea 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 a 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 evaluări 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 placebo.

#### Evenimente osoase asociate

La un procent mai mic de pacienți din grupul tratat cu abirateronă s-au înregistrat evenimente osoase, comparativ cu grupul 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 musculo-scheletic 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 produsul de referință care conține abirateronă la toate subgrupele de copii și adolescenți cu neoplasm 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 și acetatului de abirateronă 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. Acetatul de abirateronă este rapid convertit *in vivo* în abirateronă, un inhibitor al biosintezei de hormoni 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 de grăsimi al alimentelor. Având în vedere variația normală a conținutului și compoziției alimentelor la o masă, administrarea de abirateronă în timpul mesei poate determina expuneri foarte variabile. Prin urmare, abiraterona nu trebuie administrată împreună cu alimente. Trebuie administrată cu cel puțin o oră înainte de masă sau la cel puțin două ore după masă. 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 l, sugerând că abiraterona se distribuie în proporție mare în țesuturile periferice.

#### Metabolizare

După administrarea orală de acetat de abirateronă marcată 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 circulante (aproximativ 92%) se găsește sub formă de metaboliți ai abirateronei. Din 15 metaboliți detectabili, doi metaboliți

principali, sulfatul de abirateronă și N-oxidul sulfatului de abirateronă, fiecare reprezintă 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 marcată cu  $^{14}\text{C}$ , 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 și abiraterona nemodificată (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, 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 evaluat profilul farmacocinetic al abirateronei la subiecții cu insuficiență hepatică severă preexistentă (n=8) (Clasa C conform clasificării Child-Pugh) și la 8 subiecți sănătoși, martori cu funcție hepatică normală. ASC a abirateronei a crescut cu aproximativ 600%, iar fracția 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. Utilizarea acetatului de abirateronă trebuie evaluată cu atenție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată astfel încât beneficiile să depășească posibilele riscuri (vezi pct. 4.2 și 4.4). 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 abirateronei 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, 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 glandei mamare. Toate modificările au demonstrat reversibilitate completă sau parțială.

Modificările la nivelul organelor de reproducere și organelor sensibile la hormoni androgeni sunt în concordanță cu farmacologia abirateronei. Toate modificările hormonale asociate tratamentului au dispărut ori s-au rezolvat 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 durata de 6 luni la șoareci transgenici (Tg.rasH2). Într-un studiu privind carcinogenicitatea cu durata de 24 luni la șobolan, acetatul de abirateronă a crescut incidența neoplasmelor celulelor interstițiale de la nivelul testiculelor. Se consideră că acest rezultat este asociat cu acțiunea farmacologică a abirateronei și specifică șobolanului. Acetatul de abirateronă nu a fost carcinogenic la femelele șobolan.

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

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleu

Croscarmeloză sodică  
Laurilsulfat de sodiu  
Povidonă (E1201)  
Celuloză microcristalină (E460)  
Lactoză monohidrat  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551)  
Stearat de magneziu (E470b)

#### Film

Alcool polivinilic (E1203)  
Dioxid de titan (E171)  
Macrogol (E1521)  
Talc (E553b)

#### Numai pentru 500 mg

Oxid roșu de fier (E172)  
Oxid negru de fier (E172)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### 6.3 Perioada de valabilitate

Blistere: 2 ani  
Flacoane: 2 ani

### 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### 6.5 Natura și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate sunt furnizate în:

*250 mg:*

- Blistere din aluminiu-OPA/Al/PVC sau aluminiu-PVC/PE/PVDC conținând 120 comprimate filmate
- Blistere din aluminiu-OPA/Al/PVC sau aluminiu-PVC/PE/PVDC perforate unidoză conținând 120 x 1 comprimate filmate.
- Flacoane din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD), cu dispozitiv de absorbție de oxigen, închise cu capac din polipropilenă (PP) prevăzut cu sistem de siguranță pentru copii, conținând 120 comprimate filmate.

*500mg:*

- Blistere din aluminiu-OPA/Al/PVC sau aluminiu-PVC/PE/PVDC conținând 56, 60, 84, 112 comprimate filmate.
- Blistere din aluminiu-OPA/Al/PVC sau aluminiu-PVC/PE/PVDC perforate unidoză conținând 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 112 x 1 comprimate filmate.
- Flacoane din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD), cu dispozitiv de absorbție de oxigen, închise cu capac din polipropilenă (PP) prevăzut cu sistem de siguranță pentru copii, conținând 60 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

Sandoz Pharmaceuticals S.R.L.  
Calea Floreasca, nr. 169A  
Clădirea A, etaj 1, sector 1, 014459,  
București, România

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

Bixodalan 250 mg comprimate filmate  
1409/2021/01-05

Bixodalan 500 mg comprimate filmate  
14020/2021/01-17

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

Data primei autorizări: Iulie 2021

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Februarie 2024