

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Abiraterone Accord 250 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 250 mg di abiraterone acetato.

Eccipienti con effetti noti

Ogni compressa contiene 189 mg di lattosio monoidrato

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Compressa di forma ovale di colore da bianco a biancastro, di 16 mm di lunghezza e 9,5 mm di larghezza circa, con impresso "ATN" su un lato e "250" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Abiraterone Accord è indicato insieme a prednisone o prednisolone per:

- il trattamento del cancro della prostata ormono-sensibile metastatico (*metastatic hormone sensitive prostate cancer*, mHSPC) ad alto rischio e di nuova diagnosi in associazione a terapia di deprivazione androgenica (*androgen deprivation therapy*, ADT) in uomini adulti (vedere paragrafo 5.1);
- il trattamento del cancro della prostata resistente alla castrazione metastatico (*metastatic castration resistant prostate cancer*, mCRPC) in uomini adulti asintomatici o lievemente sintomatici dopo il fallimento della terapia di deprivazione androgenica e per i quali la chemioterapia non è ancora indicata clinicamente (vedere paragrafo 5.1);
- il trattamento dell'mCRPC in uomini adulti la cui malattia è progredita durante o dopo un regime chemioterapico a base di docetaxel.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Questo medicinale deve essere prescritto da un medico esperto nell'uso di terapie antitumorali.

Posologia

La dose raccomandata è di 1000 mg (quattro compresse da 250 mg) da prendere a digiuno come singola dose giornaliera (vedere "Modo di somministrazione" di seguito). L'assunzione delle compresse con il cibo determina un aumento dell'esposizione sistemica ad abiraterone (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

Dosaggio di prednisone o prednisolone

Per l'mHSPC, Abiraterone Accord è indicato con 5 mg di prednisone o prednisolone al giorno.

Per l'mCRPC, Abiraterone Accord è indicato con 10 mg di prednisone o prednisolone al giorno.

La castrazione medica con un analogo dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (*luteinising hormone releasing hormone*, LHRH) deve essere continuata durante il trattamento nei pazienti non castrati chirurgicamente.

Monitoraggio consigliato

Prima di iniziare il trattamento, è necessario misurare i livelli sierici di transaminasi, ogni due settimane per i primi tre mesi di trattamento e, successivamente, ogni mese. Monitorare ogni mese la pressione arteriosa, il potassio sierico e la ritenzione di liquidi. Tuttavia, pazienti con un rischio significativo di insufficienza cardiaca congestizia devono essere monitorati ogni 2 settimane per i primi tre mesi di trattamento e successivamente mensilmente (vedere paragrafo 4.4).

Prendere in considerazione il mantenimento dei livelli di potassio $\geq 4,0$ mM nei pazienti con ipokaliemia pre-esistente o in coloro che sviluppano ipokaliemia durante il trattamento con abiraterone acetato.

Per i pazienti che sviluppano tossicità di Grado ≥ 3 incluso ipertensione, ipokaliemia, edema e altre tossicità non-mineralcorticoidi, il trattamento deve essere sospeso e deve essere istituita una appropriata terapia. Il trattamento con abiraterone acetato non deve essere ripreso fino a quando i sintomi della tossicità saranno ridotti al Grado 1 o al basale.

In caso di dimenticanza di una dose giornaliera di Abiraterone Accord, prednisone o prednisolone, il trattamento deve essere ripreso il giorno seguente, con la dose giornaliera abituale.

Epatotossicità

Nei pazienti che sviluppano epatotossicità durante il trattamento (aumento dei valori di alanina aminotransferasi [ALT] o di aspartato aminotransferasi [AST] di oltre 5 volte il limite superiore della norma [ULN]), il trattamento deve essere immediatamente interrotto (vedere paragrafo 4.4). La ripresa del trattamento, dopo che i valori nei test di funzionalità epatica del paziente sono tornati al livello basale, può avvenire con una dose ridotta di 500 mg (due compresse) una volta al giorno. Nei pazienti sottoposti a ri-trattamento i livelli sierici di transaminasi devono essere monitorati almeno ogni due settimane per tre mesi e, successivamente, ogni mese. Qualora l'epatotossicità si ripresentasse con la dose ridotta di 500 mg al giorno, il trattamento deve essere interrotto.

Se i pazienti sviluppano una epatotossicità severa in qualsiasi momento durante la terapia (ALT o AST 20 volte l'ULN), il trattamento deve essere interrotto e i pazienti non devono essere ri-trattati.

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2). Tuttavia, non ci sono esperienze cliniche nei pazienti con carcinoma prostatico e compromissione renale severa. Si consiglia cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica pre-esistente di grado lieve, Classe A di Child-Pugh, non è necessario alcun aggiustamento della dose.

La compromissione epatica moderata (Classe B di Child-Pugh) determina un aumento dell'esposizione sistemica ad abiraterone acetato di circa quattro volte dopo singole dosi orali di abiraterone acetato 1000 mg (vedere paragrafo 5.2). Non ci sono dati sulla sicurezza clinica e sull'efficacia di dosi multiple di abiraterone acetato quando somministrato a pazienti con compromissione epatica moderata o severa (Classe B o C di Child-Pugh). Non si può prevedere alcun aggiustamento della dose. L'uso di Abiraterone Accord deve essere valutato con cautela nei pazienti con compromissione epatica moderata nei quali il beneficio deve essere chiaramente superiore al possibile rischio (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). Abiraterone Accord non deve essere usato nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di abiraterone acetato nella popolazione pediatrica.

Modo di somministrazione

Abiraterone Accord è per uso orale.

Le compresse devono essere assunte almeno un'ora prima o almeno due ore dopo il pasto. Le compresse devono essere deglutite intere con un po' d'acqua.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Donne in gravidanza o in età fertile (vedere paragrafo 4.6).
- Severa compromissione epatica [scala Child-Pugh classe C (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.2)].
- Abiraterone acetato con prednisone o prednisolone è controindicato in associazione a Ra-223.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ipertensione, ipokaliemia, ritenzione di liquidi e insufficienza cardiaca causati da un eccesso di mineralcorticoidi

Abiraterone acetato può causare ipertensione, ipokaliemia e ritenzione di liquidi (vedere paragrafo 4.8), quale conseguenza dell'aumento dei livelli di mineralcorticoidi causato dall'inibizione del CYP17 (vedere paragrafo 5.1). La co-somministrazione di un corticosteroide inibisce l'attività dell'ormone adrenocorticotropo (ACTH), con conseguente riduzione dell'incidenza e della severità di queste reazioni avverse. Si raccomanda cautela nel trattamento di pazienti con condizioni cliniche di base che possono essere compromesse da un aumento della pressione arteriosa, da ipokaliemia (ad esempio quelli trattati con glicosidi cardiaci), o da ritenzione di liquidi (ad esempio quelli con insufficienza cardiaca, angina pectoris severa o instabile, infarto miocardico recente o aritmia ventricolare e quelli con compromissione renale severa).

Abiraterone acetato deve essere usato con cautela nei pazienti con anamnesi positiva per patologia cardiovascolare. Gli studi clinici di Fase 3 condotti con abiraterone acetato hanno escluso pazienti con ipertensione non controllata, cardiopatia clinicamente significativa evidenziata da infarto miocardico, o eventi aterotrombotici negli ultimi 6 mesi, angina severa o instabile, o insufficienza cardiaca di classe III o IV della *New York Heart Association* (NYHA) (studio 301) o insufficienza cardiaca di classe II - IV (studi 3011 e 302) o misurazione della frazione d'eiezione cardiaca < 50%. Negli studi 3011 e 302 sono stati esclusi i pazienti con fibrillazione atriale o altre aritmie cardiache che richiedevano una terapia medica. La sicurezza nei pazienti con frazione d'eiezione ventricolare sinistra (LVEF) < 50% o con insufficienza cardiaca di classe NYHA III o IV (nello studio 301) o insufficienza cardiaca di classe NYHA II - IV (negli studi 3011 e 302) non è stata stabilita (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Prima di trattare i pazienti con un rischio significativo di insufficienza cardiaca congestizia (es. storia di insufficienza cardiaca, ipertensione non controllata o eventi cardiaci come cardiopatia ischemica) considerare l'ottenimento di una valutazione della funzionalità cardiaca (es. ecocardiogramma). Prima del trattamento con abiraterone acetato deve essere trattata l'insufficienza cardiaca e ottimizzata la funzionalità cardiaca. Devono essere corretti e controllati l'ipertensione, l'ipokaliemia e la ritenzione di liquidi. Durante il trattamento la pressione arteriosa, il potassio sierico e la ritenzione di liquidi (aumento del peso, edema periferico) e ogni altro segno e sintomo dell'insufficienza cardiaca congestizia devono essere monitorati ogni 2 settimane per 3 mesi e successivamente mensilmente e corrette le anomalie. Il prolungamento dell'intervallo QT è stato osservato nei pazienti con ipokaliemia in associazione al trattamento con abiraterone acetato. Valutare la funzione cardiaca come indicato clinicamente, istituire una appropriata gestione e considerare l'interruzione di questo trattamento in caso di una riduzione significativa della funzionalità cardiaca (vedere paragrafo 4.2).

Epatotossicità e compromissione epatica

In studi clinici controllati sono stati osservati aumenti marcati di enzimi epatici, che hanno comportato l'interruzione del trattamento o la modifica della dose (vedere paragrafo 4.8). Prima di iniziare il trattamento, i livelli sierici di transaminasi devono essere misurati, ogni due settimane per i primi tre mesi di trattamento e successivamente ogni mese. Se si sviluppano segni e sintomi clinici indicativi di epatotossicità, le transaminasi sieriche devono essere immediatamente misurate. Se, in un qualunque momento, l'ALT o l'AST dovessero aumentare di 5 volte l'ULN, il trattamento deve essere immediatamente interrotto e la funzionalità epatica deve essere attentamente monitorata. Il trattamento

può essere ripreso con una dose ridotta, solo dopo che i valori nei test di funzionalità epatica del paziente sono tornati al livello basale (vedere paragrafo 4.2).

Se i pazienti sviluppano un'epatotossicità severa (aumento di ALT o AST di 20 volte l'ULN) in qualsiasi momento durante la terapia, il trattamento deve essere interrotto e tali pazienti non devono essere ritrattati.

Pazienti con epatite virale attiva o sintomatica sono stati esclusi dagli studi clinici; pertanto, non ci sono dati a supporto dell'uso di abiraterone in questa popolazione.

Non ci sono dati sulla sicurezza clinica e sull'efficacia di dosi multiple di abiraterone acetato quando somministrato a pazienti con compromissione epatica moderata o severa (Classe B o C della scala Child-Pugh). L'uso di abiraterone acetato deve essere valutato con cautela nei pazienti con compromissione epatica moderata nei quali il beneficio deve essere chiaramente superiore al possibile rischio (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). Abiraterone acetato non deve essere usato nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2).

Ci sono state rare segnalazioni post-marketing di insufficienza epatica acuta ed epatite fulminante, alcune con esito fatale (vedere paragrafo 4.8).

Interruzione della somministrazione di corticosteroidi e trattamento delle situazioni di stress

Si raccomanda cautela e un monitoraggio dell'insufficienza corticosurrenalica, se i pazienti interrompono il trattamento con prednisone o prednisolone. Se la somministrazione di abiraterone acetato continua dopo l'interruzione dei corticosteroidi, i pazienti devono essere monitorati per individuare eventuali sintomi da eccesso di mineralcorticoidi (vedere informazioni sopra).

Nei pazienti in terapia con prednisone o prednisolone soggetti a uno stress inusuale, può essere consigliato un aumento della dose di corticosteroidi prima, durante e dopo la situazione di stress.

Densità ossea

Può verificarsi una diminuzione della densità ossea in uomini con carcinoma prostatico avanzato metastatico. L'uso di abiraterone acetato in associazione con un glucocorticoide può aumentare questo effetto.

Precedente uso di ketoconazolo

Pazienti con carcinoma prostatico precedentemente trattati con ketoconazolo potrebbero ottenere tassi di risposta inferiori.

Iperglicemia

L'uso di glucocorticoidi può aumentare l'iperglicemia, pertanto il livello di glucosio nel sangue deve essere misurato frequentemente nei pazienti con diabete.

Ipoglicemia

Casi di ipoglicemia sono stati segnalati quando abiraterone acetato e prednisone/prednisolone sono stati somministrati a pazienti con diabete preesistente in trattamento con pioglitazone o repaglinide (vedere paragrafo 4.5); pertanto, il livello di glucosio nel sangue deve essere monitorato nei pazienti con diabete.

Uso in chemioterapia

La sicurezza e l'efficacia di abiraterone acetato usato in concomitanza con chemioterapia citotossica non sono state stabilite (vedere paragrafo 5.1).

Rischi potenziali

Possono verificarsi anemia e disfunzione sessuale in uomini con carcinoma metastatico della prostata compresi quelli in trattamento con abiraterone acetato.

Effetti a carico della muscolatura scheletrica

Sono stati segnalati casi di miopatia e rabdomiolisi nei pazienti trattati con abiraterone acetato. La maggior parte dei casi si è sviluppata entro i primi 6 mesi di trattamento e si è risolta dopo la sospensione di abiraterone acetato. Si raccomanda cautela nei pazienti in trattamento concomitante con medicinali per cui sia nota l'associazione a miopatia/rabdomiolisi.

Interazioni con altri medicinali

Potenti induttori del CYP3A4 sono da evitare durante il trattamento, a meno che non vi sia alcuna alternativa terapeutica, a causa del rischio di riduzione dell'esposizione a abiraterone acetato (vedere paragrafo 4.5).

Associazione di abiraterone e prednisone/prednisolone con Ra-223

Il trattamento con abiraterone acetato e prednisone/prednisolone in associazione con Ra-223 è controindicato (vedere paragrafo 4.3) a causa di un aumentato rischio di fratture e una tendenza ad un'aumentata mortalità tra i pazienti con carcinoma prostatico asintomatici o lievemente sintomatici come osservato negli studi clinici.

Si raccomanda che il successivo trattamento con Ra-223 non venga iniziato per almeno 5 giorni dopo l'ultima somministrazione di abiraterone acetato in associazione con prednisone/prednisolone.

Eccipienti con effetti noti

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per una dose di quattro compresse, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetto del cibo su abiraterone acetato

La somministrazione insieme al cibo aumenta significativamente l'assorbimento di abiraterone acetato. L'efficacia e la sicurezza quando somministrato con il cibo non sono ancora state stabilite, pertanto questo medicinale non deve essere assunto con il cibo (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Interazione con altri medicinali

Potenziale influenza di altri medicinali sull'esposizione ad abiraterone

In uno studio clinico di interazione farmacocinetica in soggetti sani pretrattati con un potente induttore del CYP3A4, rifampicina 600 mg al giorno per 6 giorni, seguito da una dose singola di abiraterone acetato 1000 mg, l' AUC_{∞} plasmatica media di abiraterone acetato era diminuita del 55%.

Potenti induttori del CYP3A4 (ad esempio fenitoina, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbitale, Erba di San Giovanni [*Hypericum perforatum*]) sono da evitare durante il trattamento, a meno che non vi sia alcuna alternativa terapeutica.

In un altro studio clinico di interazione farmacocinetica in soggetti sani, la somministrazione contemporanea di ketoconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, non ha avuto effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica di abiraterone acetato.

Potenziale influenza sull'esposizione ad altri medicinali

Abiraterone acetato è un inibitore degli enzimi epatici farmaco metabolizzanti CYP2D6 e CYP2C8. In uno studio volto alla determinazione degli effetti di abiraterone acetato (più prednisone), con una dose singola di destrometorfano, substrato del citocromo CYP2D6, l'esposizione sistemica (AUC) di destrometorfano era aumentata di circa 2,9 volte. L' AUC_{24} per destrorfano, il metabolita attivo di destrometorfano, era aumentata di circa il 33%.

Si raccomanda cautela durante la somministrazione con medicinali attivati o metabolizzati dal CYP2D6, in particolare con i medicinali a basso indice terapeutico. Deve essere considerata una riduzione della dose dei medicinali con un basso indice terapeutico metabolizzati dal CYP2D6. Esempi di medicinali metabolizzati dal CYP2D6 includono metoprololo, propranololo, desipramina, venlafaxina, aloperidolo, risperidone, propafenone, flecanide, codeina, ossicodone e tramadolo (gli ultimi tre medicinali richiedono l'attività del CYP2D6 per la formazione dei loro metaboliti attivi analgesici).

In uno studio clinico di interazione tra farmaci del CYP2C8 in soggetti sani, l'AUC di pioglitazone era aumentata del 46% e le AUC per M-III e M-IV, i metaboliti attivi di pioglitazone, erano diminuite del 10% quando pioglitazone veniva somministrato insieme ad una dose singola di 1000 mg di abiraterone acetato. I pazienti devono essere attentamente monitorati per segni di tossicità correlati ai substrati del CYP2C8 con un ristretto indice terapeutico se usati in concomitanza.

Esempi di medicinali metabolizzati dal CYP2C8 comprendono pioglitazone e repaglinide (vedere paragrafo 4.4).

In vitro, i principali metaboliti abiraterone solfato e N-ossido abiraterone solfato hanno mostrato di inibire il trasportatore dell'*uptake* epatico OATP1B1 e, come conseguenza, questo può aumentare le concentrazioni dei medicinali eliminati da OATP1B1. Non sono disponibili dati clinici a conferma dell'interazione con il trasportatore.

Uso con medicinali noti per prolungare l'intervallo QT

Dato che la terapia di deprivazione androgenica può prolungare l'intervallo QT, bisogna prestare cautela quando si somministra abiraterone acetato insieme a medicinali noti per prolungare l'intervallo QT o medicinali capaci di indurre torsioni di punta come gli antiaritmici di classe IA (ad es. chinidina, disopiramide) o classe III (ad es. amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide), metadone, moxifloxacina, antipsicotici, ecc.

Uso con spironolattone

Spironolattone lega il recettore per gli androgeni e può aumentare i livelli di antigene prostatico specifico (PSA). L'uso con abiraterone acetato non è raccomandato (vedere paragrafo 5.1).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili

Non esistono dati relativi all'uso di abiraterone acetato in donne in gravidanza e l'uso di questo medicinale è controindicato in donne in età fertile.

Contracezione negli uomini e nelle donne

Non è noto se abiraterone acetato o i suoi metaboliti siano escreti nel liquido seminale. Se il paziente ha rapporti sessuali con una donna in gravidanza, si raccomanda di utilizzare un preservativo. Se il paziente ha rapporti sessuali con una donna in età fertile, si raccomanda di utilizzare un preservativo unitamente ad un'altra misura contraccettiva efficace. Studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Gravidanza

Abiraterone acetato non è indicato nelle donne ed è controindicato durante la gravidanza o in donne in età fertile (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

Allattamento

L'uso di Abiraterone acetato è controindicato nelle donne.

Fertilità

Abiraterone acetato influenza la fertilità nei ratti maschi e femmine ma questi effetti sono totalmente reversibili (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Abiraterone Accord non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

In un'analisi delle reazioni avverse rilevate negli studi compositi di Fase 3 con abiraterone acetato, le reazioni avverse osservate in $\geq 10\%$ dei pazienti sono state edema periferico, ipokaliemia, ipertensione, infezioni delle vie urinarie e alanina aminotransferasi aumentate e/o aspartato aminotransferasi aumentate.

Altre importanti reazioni avverse includono patologie cardiache, epatotossicità, fratture ed alveolite allergica.

Abiraterone acetato può causare ipertensione, ipokaliemia e ritenzione di liquidi come conseguenza farmacodinamica del meccanismo d'azione. Negli studi di Fase 3, le reazioni avverse previste dei mineralcorticoidi sono state osservate più comunemente nei pazienti trattati con abiraterone acetato rispetto ai pazienti trattati con placebo: rispettivamente, ipokaliemia 18% vs 8%, ipertensione 22% vs 16% e ritenzione di liquidi (edema periferico) 23% vs 17%. Nei pazienti trattati con abiraterone acetato rispetto ai pazienti trattati con placebo, sono state osservate, rispettivamente, ipokaliemia di Grado 3 e 4 (*Common Terminology Criteria for Adverse Events* CTCAE, versione 4.0) nel 6% rispetto all'1%, ipertensione di Grado 3 e 4 (CTCAE, versione 4.0) rispettivamente nel 7% rispetto al 5% e ritenzione di liquidi (edema periferico) di Grado 3 e 4 nell'1% rispetto all'1% dei pazienti. Le reazioni dei mineralcorticoidi sono state gestite farmacologicamente con esito positivo. L'uso concomitante di corticosteroidi riduce l'incidenza e la severità di queste reazioni avverse (vedere paragrafo 4.4).

Tabella delle reazioni avverse

Studi condotti in pazienti con carcinoma prostatico metastatico avanzato, in terapia con un analogo dell'LHRH, o precedentemente sottoposti a orchietomia, prevedevano la somministrazione di una dose di abiraterone acetato da 1000 mg al giorno, in associazione a una dose bassa di prednisone o di prednisolone (5 o 10 mg al giorno, a seconda delle indicazioni).

Di seguito sono elencate per categoria di frequenza le reazioni avverse al medicinale osservate durante gli studi clinici ed esperienza post-marketing. Le categorie di frequenza sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna categoria di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1. Reazioni avverse individuate negli studi clinici e post-marketing

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse e frequenza
Infezioni ed infestazioni	molto comune: infezione delle vie urinarie comune: sepsi
Disturbi del sistema immunitario	non nota: reazioni anafilattiche
Patologie endocrine	non comune: insufficienza surrenale
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	molto comune: ipokaliemia comune: ipertrigliceridemia
Patologie cardiache	comune: insufficienza cardiaca*, angina pectoris, fibrillazione atriale, tachicardia non comune: altre aritmie non noto: infarto miocardico, prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)
Patologie vascolari	molto comune: ipertensione

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	raro: alveolite allergica ^a
Patologie gastrointestinali	molto comune: diarrea comune: dispepsia
Patologie epatobiliari	molto comune: alanina aminotransferasi aumentate e/o aspartato aminotransferasi aumentate ^b raro: epatite fulminante, insufficienza epatica acuta
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	comune: eruzione cutanea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	non comune: miopatia, rabdomiolisi
Patologie renali e urinarie	comune: ematuria
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	molto comune: edema periferico
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	comune: fratture**

* L'insufficienza cardiaca comprende anche insufficienza cardiaca congestizia, insufficienza ventricolare sinistra e riduzione della frazione d'eiezione.

** Fratture include osteoporosi e tutte le fratture ad eccezione di fratture patologiche.

^a Segnalazioni spontanee dall'esperienza post-marketing.

^b Alanina aminotransferasi aumentate e/o aspartato aminotransferasi aumentate include ALT e AST aumentate e funzionalità epatica anomala.

Nei pazienti trattati con abiraterone acetato, in base ai nuovi criteri CTCAE versione 4.0 si sono manifestate le seguenti reazioni avverse di Grado 3: ipokaliemia 5%; infezione delle vie urinarie 2%, alanina aminotransferasi aumentate e/o aspartato aminotransferasi aumentate 4%, ipertensione 6%, fratture 2%; edema periferico, insufficienza cardiaca e fibrillazione atriale 1% ciascuno.

Ipertrigliceridemia e angina pectoris di Grado 3 (CTCAE versione 4.0) si sono manifestate in < 1% dei pazienti. Infezione delle vie urinarie, alanina aminotransferasi aumentate e/o aspartato aminotransferasi aumentate, ipokaliemia, insufficienza cardiaca, fibrillazione atriale e fratture (CTCAE versione 4.0) si sono manifestate in < 1% dei pazienti.

Una maggiore incidenza di ipertensione e ipokaliemia è stata osservata nella popolazione ormono-sensibile (studio 3011). L'ipertensione è stata osservata nel 36,7% di pazienti popolazione ormono-sensibile (studio 3011) rispetto al 11,8% e al 20,2% rispettivamente negli studi 301 e 302.

L'ipokaliemia è stata osservata nel 20,4% di pazienti nella popolazione ormono-sensibile (studio 3011) rispetto al 19,2% e al 14,9% rispettivamente negli studi 301 e 302.

L'incidenza e la severità degli eventi avversi sono state più elevate nei sottogruppi di pazienti con punteggio pari a 2 al basale secondo la scala dell'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) e anche nei pazienti anziani (≥ 75 anni).

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni cardiovascolari

I tre studi clinici di Fase 3 hanno escluso pazienti con ipertensione incontrollata, cardiopatia clinicamente significativa, evidenziata da infarto miocardico, o eventi aterotrombotici negli ultimi 6 mesi, angina severa o instabile, o insufficienza cardiaca di classe III o IV della NYHA (studio 301) o insufficienza cardiaca di classe II - IV (studi 3011 e 302) o misurazione della frazione d'eiezione cardiaca < 50%. Tutti i pazienti arruolati (sia quelli trattati con il principio attivo sia quelli trattati con placebo) sono stati trattati in modo concomitante con terapia di deprivazione androgenica, principalmente con l'uso di analoghi dell'LHRH, che è stata associata a diabete, infarto miocardico, accidente cerebrovascolare e morte cardiaca improvvisa. Negli studi clinici di Fase 3, le incidenze delle reazioni avverse di tipo cardiovascolare nei pazienti che assumevano abiraterone acetato contro i pazienti che prendevano placebo erano: fibrillazione atriale 2,6% *versus* 2,0%, tachicardia 1,9% *versus* 1,0%, angina pectoris 1,7% *versus* 0,8%, insufficienza cardiaca 0,7% *versus* 0,2%, ed aritmia 0,7% *versus* 0,5%.

Epatotossicità

È stata segnalata epatotossicità con aumento di ALT, AST e bilirubina totale nei pazienti trattati con abiraterone acetato. Negli studi clinici di Fase 3, è stata segnalata epatotossicità di grado 3 e 4 (ad es., incrementi di ALT o AST > 5 x ULN [limite superiore della norma] o di bilirubina > 1,5 x ULN) in circa il 6% dei pazienti che hanno ricevuto abiraterone acetato, di solito durante i primi 3 mesi dall'inizio del trattamento. Nello studio 3011, l'epatotossicità di Grado 3 o 4 è stata osservata nell'8,4% dei pazienti trattati con abiraterone acetato. Dieci pazienti che avevano ricevuto abiraterone acetato hanno interrotto il trattamento a causa di epatotossicità; due hanno presentato epatotossicità di Grado 2, sei epatotossicità di Grado 3 e due epatotossicità di Grado 4. Nello studio 3011 nessun paziente è deceduto a causa di epatotossicità. Negli studi clinici di Fase 3, i pazienti con ALT o AST basali elevati avevano maggiori probabilità di presentare aumenti dei valori nei test di funzionalità epatica, rispetto ai pazienti che iniziavano con valori normali. Quando sono stati osservati valori elevati di ALT o AST > 5 x ULN, o incrementi di bilirubina > 3 x ULN, abiraterone acetato è stato interrotto o sospeso. In due casi si sono verificati aumenti marcati nei test di funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.4). Due pazienti con funzionalità epatica normale al basale, hanno mostrato aumenti di ALT o AST da 15 a 40 x ULN e di bilirubina da 2 a 6 x ULN. Con la sospensione di abiraterone acetato, i valori nei test di funzionalità epatica di entrambi i pazienti sono tornati normali e un paziente è stato sottoposto ad un ri-trattamento, senza che si ripresentassero incrementi dei valori. Nello studio 302, sono stati osservati in 35 pazienti (6,5%) trattati con abiraterone acetato aumenti di grado 3 o 4 di ALT o AST. Gli aumenti di aminotransferasi si sono risolti in tutti i pazienti eccetto 3 (2 con nuove metastasi multiple epatiche e 1 con aumento di AST circa 3 settimane dopo l'ultima dose di abiraterone acetato). Negli studi clinici di Fase 3, le interruzioni del trattamento a causa degli aumenti di ALT e AST o della funzionalità epatica anormale sono state riportate nell'1,1% dei pazienti trattati con abiraterone acetato e nello 0,6% dei pazienti in trattamento con placebo; non sono stati segnalati decessi a causa di eventi epatotossici.

Negli studi clinici, il rischio di epatotossicità è stato mitigato dall'esclusione dei pazienti con epatite al basale o con significative anomalie dei test di funzionalità epatica. Nello studio 3011 sono stati esclusi sia i pazienti con ALT e AST > 2,5 x ULN, bilirubina > 1,5 x ULN al basale o quelli con epatite virale attiva o sintomatica o epatopatie croniche sia quelli con ascite o disturbi emorragici secondari alla disfunzione epatica. Nello studio clinico 301 sono stati esclusi i pazienti con ALT e AST basali $\geq 2,5$ x ULN, in assenza di metastasi epatiche e > 5 x ULN, in presenza di metastasi epatiche. Nello studio clinico 302 non erano eleggibili i pazienti con metastasi epatiche e sono stati esclusi i pazienti con ALT e AST $\geq 2,5$ x ULN basali. Le anomalie dei test di funzionalità epatica, osservate nei pazienti che hanno preso parte agli studi clinici, sono state gestite dinamicamente ricorrendo all'interruzione della terapia e permettendo una ripetizione del trattamento solo dopo che i valori nei test di funzionalità epatica erano tornati ai livelli basali del paziente (vedere il paragrafo 4.2). I pazienti con aumenti di ALT o AST > 20 x ULN non sono stati sottoposti a ri-trattamento. In tali pazienti non è nota la sicurezza della ripetizione del trattamento. Il meccanismo dell'epatotossicità associata ad abiraterone non è noto.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza di sovradosaggio con abiraterone acetato nell'uomo è limitata.

Non esiste un antidoto specifico. In caso di sovradosaggio, si deve interrompere la somministrazione e si devono intraprendere misure di supporto generali, compreso il monitoraggio delle aritmie, dell'ipokaliemia e dei segni e sintomi di ritenzione di liquidi. Deve essere effettuata anche una valutazione della funzionalità epatica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: terapia endocrina, altri antagonisti ormonali e agenti correlati, codice ATC: L02BX03

Meccanismo d'azione

Abiraterone acetato è convertito *in vivo* in abiraterone, un inibitore della biosintesi di ormoni androgeni. Nello specifico, abiraterone inibisce selettivamente l'enzima 17 α -idrossilasi/C17,20-liasi (CYP17). Questo enzima è normalmente espresso ed è necessario alla biosintesi degli ormoni androgeni nei tessuti testicolari, surrenali e nei tessuti prostatici neoplastici. CYP17 catalizza la conversione di pregnenolone e di progesterone in precursori del testosterone, rispettivamente DHEA e androstenedione, mediante 17 α -idrossilazione e clivaggio del legame C17,20. L'inibizione del CYP17 provoca anche un aumento della produzione di mineralcorticoidi da parte delle ghiandole surrenali (vedere paragrafo 4.4).

Il carcinoma della prostata sensibile agli ormoni androgeni risponde al trattamento che riduce i livelli di ormoni androgeni. Le terapie di deprivazione androgenica, come il trattamento con analoghi dell'LHRH o l'orchietomia, riducono la produzione di ormoni androgeni nei testicoli, senza avere alcun effetto sulla produzione di ormoni androgeni da parte delle ghiandole surrenali o nel tumore. Il trattamento con abiraterone riduce il testosterone sierico a livelli non dosabili (con l'impiego dei test in commercio), se somministrato con gli analoghi dell'LHRH (o dopo orchietomia).

Effetti farmacodinamici

Abiraterone acetato riduce il testosterone sierico e altri ormoni androgeni a livelli inferiori a quelli raggiunti con l'impiego dei soli analoghi dell'LHRH o dell'orchietomia. Tale effetto è la conseguenza dell'inibizione selettiva dell'enzima CYP17 richiesto per la biosintesi degli ormoni androgeni. Il PSA funge da biomarcatore nei pazienti con carcinoma della prostata. In uno studio clinico di Fase 3, condotto in pazienti in cui un precedente trattamento chemioterapico con taxani era fallito, il 38% dei pazienti trattati con abiraterone acetato ha mostrato una riduzione di almeno il 50% dei livelli di PSA rispetto al basale, contro il 10% dei pazienti che hanno ricevuto il placebo.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia è stata stabilita in tre studi clinici di Fase 3 multicentrici, randomizzati e controllati con placebo (studi 3011, 302 e 301), condotti in pazienti con mHSPC e mCRPC. Lo studio 3011 ha arruolato pazienti di nuova diagnosi (entro 3 mesi dalla randomizzazione) mHSPC, i quali presentavano fattori prognostici ad alto rischio. La prognosi ad alto rischio è stata definita come la presenza di almeno 2 dei seguenti 3 fattori di rischio: (1) punteggio di Gleason ≥ 8 ; (2) presenza di 3 o più lesioni rilevate dalla scintigrafia ossea; (3) presenza di metastasi viscerali misurabili (ad eccezione delle metastasi linfonodali). Nel braccio trattato, abiraterone acetato è stato somministrato a una dose di 1000 mg al giorno, in associazione a una bassa dose di prednisone da 5 mg una volta al giorno, in aggiunta ad ADT (agonista dell'LHRH o orchietomia), che rappresentava lo standard di cura. I pazienti nel braccio di controllo hanno ricevuto ADT e placebo sia di abiraterone acetato sia di prednisone. Lo studio 302 ha arruolato pazienti naïve al trattamento con docetaxel, mentre lo studio 301 ha arruolato pazienti che avevano ricevuto precedentemente docetaxel. I pazienti stavano assumendo un analogo dell'LHRH o erano stati precedentemente sottoposti a orchietomia. Nel braccio di trattamento con il principio attivo, abiraterone acetato è stato somministrato a una dose di 1000 mg al giorno, in associazione a una dose bassa di prednisone o prednisolone da 5 mg due volte al giorno. I pazienti del gruppo di controllo hanno ricevuto placebo e una dose bassa di prednisone o prednisolone da 5 mg due volte al giorno.

Le variazioni riscontrate dalla concentrazione sierica di PSA separatamente non sempre sono predittive di un beneficio clinico. Pertanto, in tutti gli studi clinici è stato raccomandato che i pazienti fossero mantenuti in regime terapeutico con i trattamenti assegnati in studio fino a raggiungere i criteri di interruzione come riportato di seguito per ogni studio clinico.

In tutti gli studi non è stato consentito l'uso di spironolattone poiché lega il recettore androgenico e può far aumentare i livelli di PSA.

Studio 3011 (pazienti con mHSPC ad alto rischio di nuova diagnosi)

Nello studio 3011, (n = 1199) l'età mediana dei pazienti arruolati era di 67 anni. I pazienti trattati con abiraterone acetato erano 832 caucasici (69,4%), 246 asiatici (20,5%), 25 neri o afro-americani (2,1%), 80 altro (6,7%), 13 di razza non nota/non riportata (1,1%) e 3 indio-americani o nativi dell'Alaska (0,3%). Il 97% dei pazienti arruolati ha avuto un punteggio del performance score secondo la scala ECOG pari a 0 o 1. Sono stati esclusi i pazienti con metastasi al cervello note, con ipertensione incontrollata, cardiopatia significativa o insufficienza cardiaca di Classe NYHA II-IV. Inoltre, sono stati esclusi i pazienti trattati con una precedente farmacoterapia, radioterapia o chirurgia per il cancro alla prostata metastatico, ad eccezione dei pazienti che hanno ricevuto ADT fino a 3 mesi e che erano sottoposti a radioterapia palliativa o chirurgia per il trattamento di sintomi legati alla malattia metastatica. Gli endpoint co-primari di efficacia erano la sopravvivenza globale (*overall survival*, OS) e la sopravvivenza libera da progressione radiografica (*radiographic progression-free survival*, rPFS). Il punteggio mediano del dolore al basale, misurato mediante il Brief Pain Inventory Short Form, BPI-SF, era pari a 2,0 in entrambi i gruppi: trattamento e placebo. In aggiunta, alle misure degli endpoint co-primari, il beneficio è stato valutato utilizzando anche il tempo della comparsa di eventi a carico del sistema scheletrico (*skeletal-related event*, SRE), il tempo alla successiva terapia per il cancro alla prostata, il tempo all'inizio della chemioterapia, il tempo alla progressione del dolore e il tempo alla progressione del PSA. Il trattamento è continuato fino alla progressione della malattia, al ritiro del consenso, al verificarsi di tossicità inaccettabile o al decesso.

La sopravvivenza libera da progressione radiografica è stata definita come il tempo dalla randomizzazione al verificarsi della progressione radiografica o del decesso per qualsiasi causa. La progressione radiografica ha incluso la progressione rilevata mediante scintigrafia ossea (secondo i criteri modificati del *Prostate Cancer Working Group-2* [PCWG2]) o la progressione delle lesioni dei tessuti molli mediante TAC o RMI (in base ai Criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi [*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST] v. 1.1).

È stata osservata una differenza significativa nella rPFS tra i gruppi di trattamento (vedere Tabella 2 e Figura 1).

Tabella 2. Sopravvivenza libera da progressione radiografica - analisi stratificata; popolazione intent-to-treat (Studio PCR 3011)

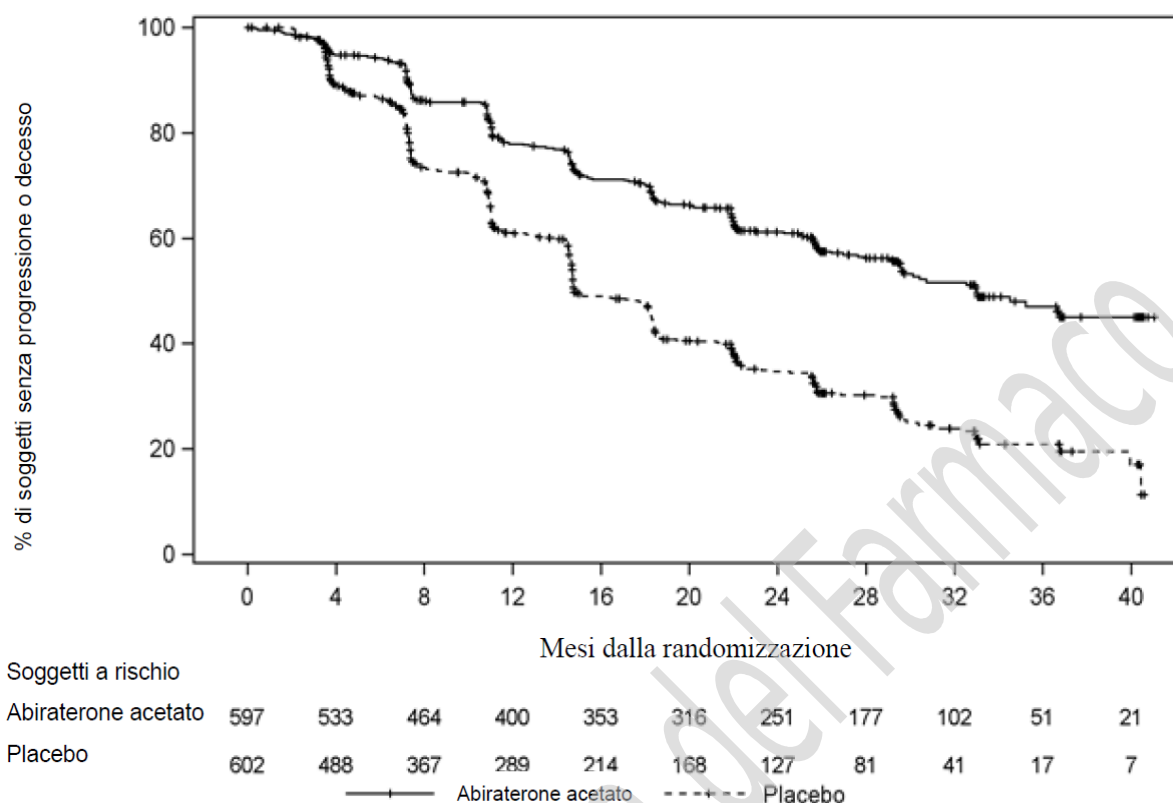
	Abiraterone acetato con Prednisone	
	AA-P	Placebo
Soggetti randomizzati	597	602
Evento	239 (40,0%)	354 (58,8%)
Censurati	358 (60,0%)	248 (41,2%)
Tempo all'evento (mesi)		
Mediana (IC 95%)	33,02 (29,57, NE)	14,78 (14,69, 18,27)
Intervallo	(0,0+, 41,0+)	(0,0+, 40,6+)
p value ^a	< 0,0001	
Hazard ratio (IC 95%) ^b	0,466 (0,394, 0,550)	

Nota: += osservazione censurata, NE = non valutabile. Nella definizione dell'evento di rPFS, vengono presi in considerazione la progressione radiografica e il decesso. AA-P = soggetti che hanno ricevuto abiraterone acetato e prednisone.

^a p value basato sul punteggio risultante dal test log-rank aggiustato per i fattori di stratificazione ECOG (0/1 o 2) e sulla lesione viscerale (assente o presente).

^b Rapporto di rischio (*hazard ratio*) basato su modelli di rischio aggiustato per fattori di stratificazione proporzionali. Rapporto di rischio < 1 a favore di AA-P.

Figura 1. Grafico di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione radiografica; popolazione intent-to-treat (Studio PCR 3011)



È stato osservato un miglioramento statisticamente significativo nell'OS a favore di AA-P più ADT con una riduzione del rischio di decesso pari al 34% rispetto al placebo più ADT (HR = 0,66; IC 95%: 0,56, 0,78; $p < 0,0001$) (vedere Tabella 3 e Figura 2).

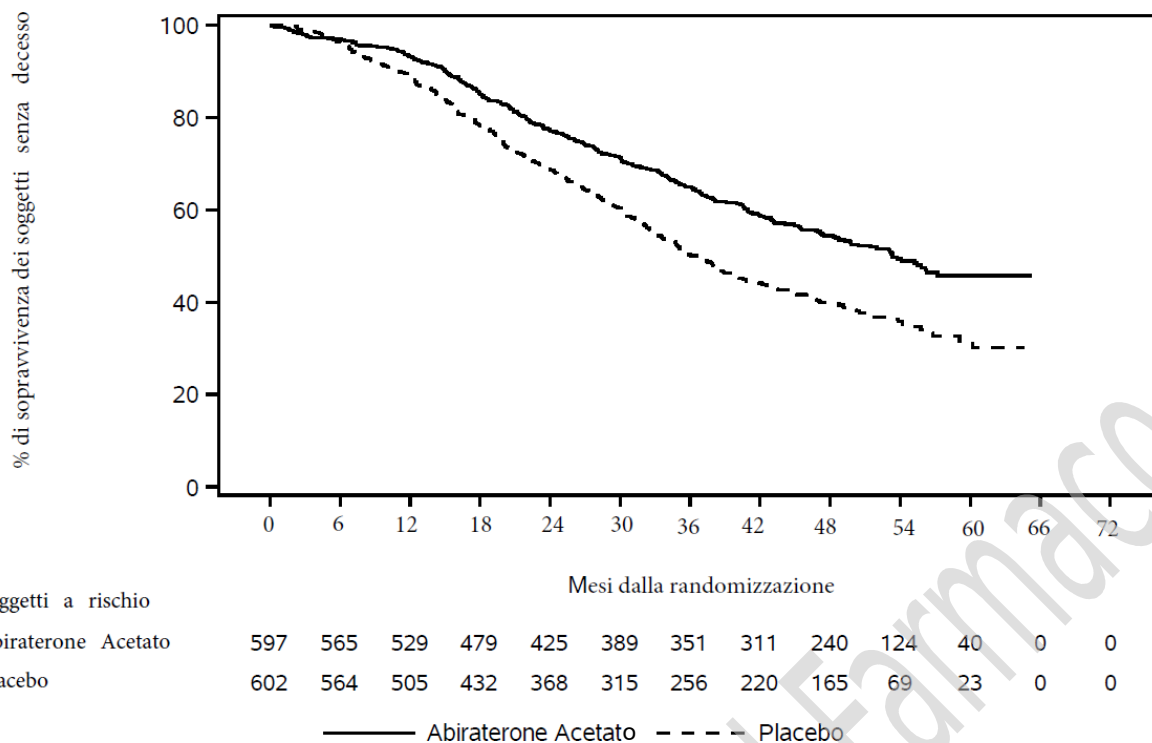
Tabella 3. Overall survival dei pazienti trattati con abiraterone acetato o placebo nello studio PCR3011 (analisi intent-to-treat)

Overall survival	Abiraterone acetato con prednisone (N=597)	Placebo (N=602)
Decessi (%)	275 (46%)	343 (57%)
Mediana di sopravvivenza (mesi) (95% CI)	53,3 (48,2; NS)	36,5 (33,5; 40,0)
Hazard ratio (IC 95%) ¹	0,66 (0,56; 0,78)	

NS=Non stimabile

¹ Il rapporto di rischio (*hazard ratio*) deriva da un modello di rischio aggiustato per fattori di stratificazione proporzionali. Rapporto di rischio <1 a favore di Abiraterone con prednisone.

Figura 2. Grafico di Kaplan-Meier della overall survival; Analisi della Popolazione Intent-to-treat nello Studio PCR3011



Soggetti a rischio	Mesi dalla randomizzazione												
	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72
Abiraterone Acetato	597	565	529	479	425	389	351	311	240	124	40	0	0
Placebo	602	564	505	432	368	315	256	220	165	69	23	0	0

Le analisi condotte per tutti i sottogruppi sono a favore del trattamento con abiraterone acetato. L'effetto del trattamento di AA-P sul miglioramento dell'rPFS e dell'OS in tutti i sottogruppi pre-specificati era favorevole e coerente con quello della popolazione globale dello studio, ad eccezione del sottogruppo con punteggio pari a 2 secondo la scala ECOG dove non è stata osservata alcuna tendenza al beneficio. Tuttavia, la ridotta dimensione del campione (n = 40) costituisce un limite alla delineazione di qualsiasi conclusione significativa.

In aggiunta ai miglioramenti osservati nella *overall survival* e nella rPFS, è stato dimostrato il beneficio del trattamento con abiraterone acetato rispetto al placebo in tutti gli endpoint secondari definiti in modo prospettico.

Studio 302 (pazienti naïve alla chemioterapia)

Questo studio ha arruolato pazienti naïve alla chemioterapia che erano asintomatici o lievemente sintomatici e per i quali la chemioterapia non era ancora indicata clinicamente. Un episodio di dolore più intenso nelle ultime 24 h con punteggio di 0-1 era considerato asintomatico secondo il *Brief Pain Inventory-Short Form* (BPI-SF) e un punteggio di 2-3 era considerato lievemente sintomatico.

Nello studio 302 (n = 1088) l'età mediana dei pazienti arruolati era di 71 anni per i pazienti trattati con abiraterone acetato più prednisone o prednisolone e di 70 anni per i pazienti trattati con placebo più prednisone o prednisolone. I pazienti trattati con abiraterone acetato erano 520 caucasici (95,4%), 15 neri (2,8%), 4 asiatici (0,7%) e 6 altro (1,1%). Il punteggio secondo la scala dell'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) era 0 per il 76% dei pazienti e 1 per il 24% dei pazienti in entrambi i bracci. Il cinquanta per cento dei pazienti aveva solo metastasi ossee, un ulteriore 31% di pazienti aveva metastasi ossee e ai tessuti molli o ai linfonodi e il 19% dei pazienti aveva solo metastasi ai tessuti molli o ai linfonodi. Sono stati esclusi i pazienti con metastasi viscerali. Gli endpoint di efficacia co-primari erano sopravvivenza globale (*overall survival*, OS) e sopravvivenza libera da progressione radiologica (rPFS). In aggiunta alla misura degli endpoint co-primari, è stato valutato anche il beneficio usando il tempo di utilizzo di oppiacei per il dolore oncologico, il tempo di avvio della chemioterapia citotossica, il tempo di regressione del punteggio alla scala ECOG da ≥ 1 punto e il tempo di progressione del PSA basato sui criteri del *Prostate Cancer Working Group-2* (PCWG2). I trattamenti dello studio sono stati interrotti al momento dell'inequivocabile progressione clinica. I trattamenti potevano anche essere interrotti, a discrezione dello sperimentatore, al momento della confermata progressione radiologica.

La sopravvivenza libera da progressione radiologica (rPFS) era valutata con l'uso di studi di *imaging* sequenziali come definito dai criteri PCWG2 (per le lesioni ossee) e dai criteri modificati di *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST) (per le lesioni ai tessuti molli). Le analisi di rPFS utilizzavano la valutazione radiologica della progressione revisionata centralmente.

All'analisi pianificata di rPFS erano presenti 401 eventi, 150 (28%) pazienti trattati con abiraterone acetato e 251 (46%) pazienti trattati con placebo avevano evidenze radiologiche di progressione o erano morti. È stata osservata una differenza significativa nella rPFS tra i gruppi di trattamento (vedere Tabella 4 e Figura 3).

Tabella 4. Studio 302: sopravvivenza libera da progressione radiologica dei pazienti trattati con abiraterone acetato o placebo in associazione con prednisone o prednisolone più analoghi dell'LHRH o con precedente orchietomia

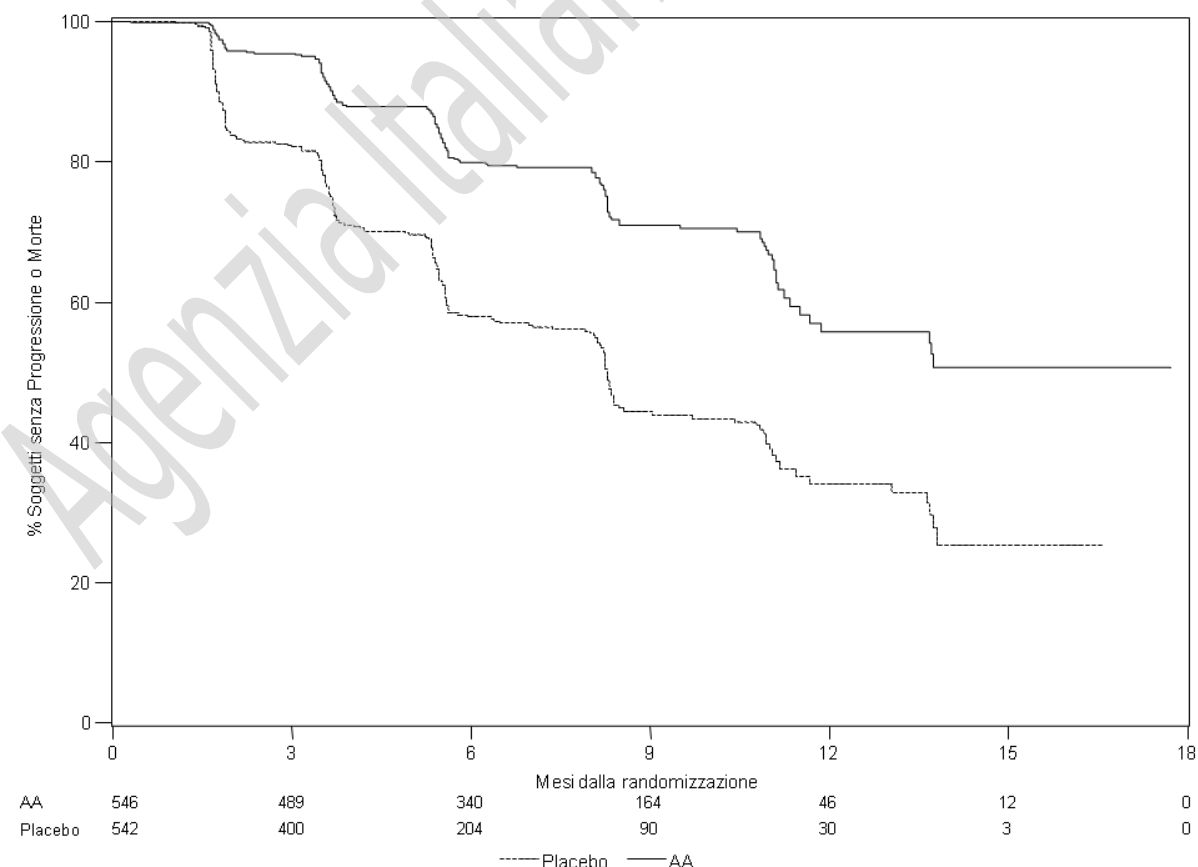
	Abiraterone acetato (N = 546)	Placebo (N = 542)
Sopravvivenza libera da progressione radiologica (rPFS)		
Progressione o morte rPFS	150 (28%)	251 (46%)
mediana nei mesi (IC 95%)	Non raggiunta (11,66; NE)	8,3 (8,12; 8,54)
valore p*	< 0,0001	
Hazard ratio** (IC 95%)	0,425 (0,347; 0,522)	

NE = Non stimato

* Valore-p basato sul test log-rank aggiustato per i fattori di stratificazione ECOG (0 o 1)

** Rapporto di rischio (*hazard ratio*) < 1 a favore di abiraterone acetato

Figura 3. Curve di sopravvivenza libera da progressione radiologica con il metodo Kaplan Meier in pazienti trattati con abiraterone acetato o placebo in associazione con prednisone o prednisolone più analoghi dell'LHRH o con precedente orchietomia



AA = Abiraterone acetato

Tuttavia, la raccolta dei dati dei pazienti è continuata fino alla data della seconda analisi *ad interim* della *overall survival* (OS). L'esame radiologico di rPFS effettuato dallo sperimentatore è presentato nella Tabella 5 e Figura 4 come un follow-up di analisi di sensibilità.

Seicentosette (607) pazienti avevano progressione radiologica o erano morti: 271 (50%) nel gruppo di abiraterone acetato e 336 (62%) nel gruppo placebo. Il trattamento con abiraterone acetato ha ridotto il rischio di progressione radiologica o morte per il 47% rispetto al placebo (HR = 0,530; IC 95%: [0,451; 0,623], $p < 0,0001$). La rPFS mediana era di 16,5 mesi nel gruppo di abiraterone acetato e di 8,3 mesi nel gruppo placebo.

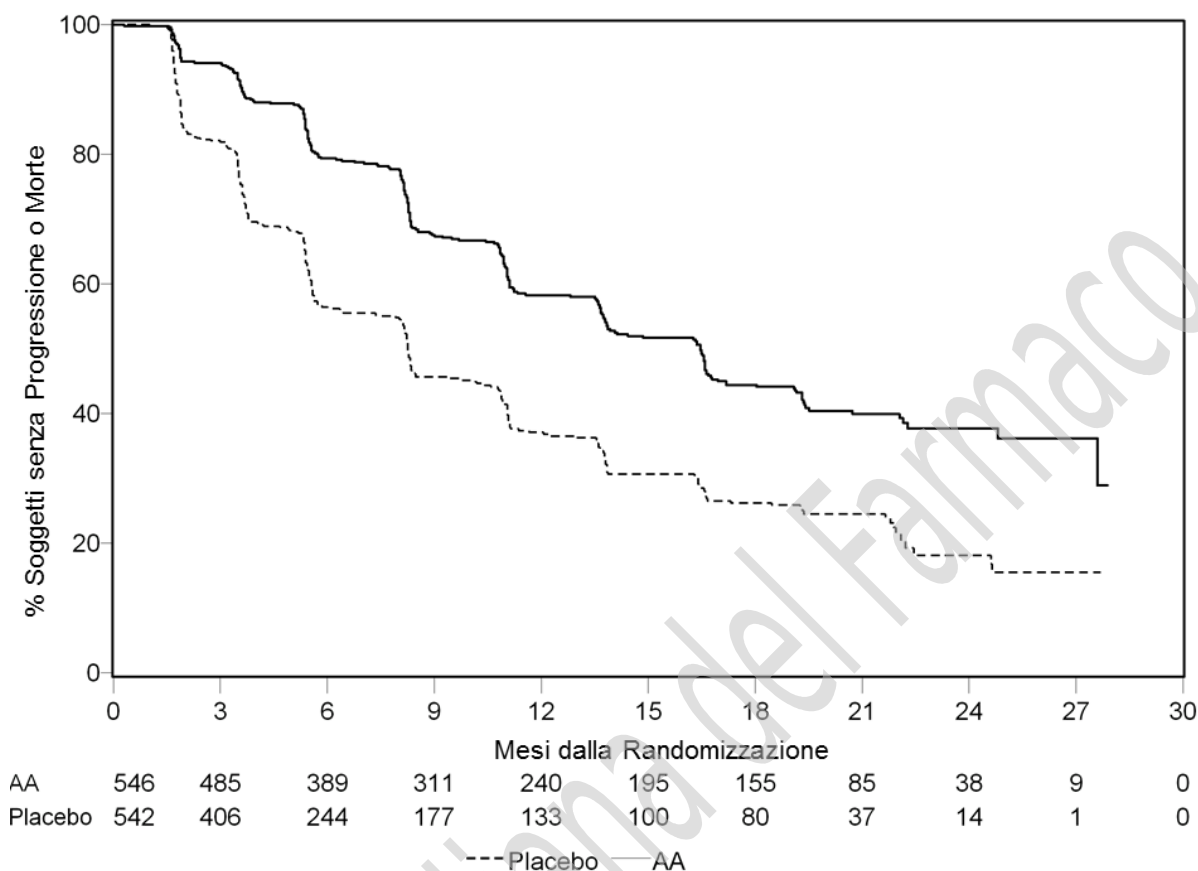
Tabella 5. Studio 302: sopravvivenza libera da progressione radiologica dei pazienti trattati con abiraterone acetato o placebo in associazione con prednisone o prednisolone più analoghi dell'LHRH o con precedente orchiectomia (alla seconda analisi *ad interim* di OS-revisione dello sperimentatore)

	Abiraterone acetato (N = 546)	Placebo (N = 542)
Sopravvivenza libera da progressione radiologica (rPFS)		
Progressione o morte	271 (50%)	336 (62%)
rPFS mediana in mesi	16,5	8,3
(95% CI)	(13,80; 16,79)	(8,05; 9,43)
valore-p*	$< 0,0001$	
Hazard ratio** (IC 95%)	0,530 (0,451; 0,623)	

* Valore-p basato sul test log-rank aggiustato per i fattori di stratificazione ECOG (0 o 1)

** Rapporto di rischio (*hazard ratio*) < 1 a favore di abiraterone acetato

Figura 4. Curve di sopravvivenza libera da progressione radiologica con il metodo Kaplan Meier in pazienti trattati con abiraterone acetato o placebo in associazione con prednisone o prednisolone più analoghi dell’LHRH o con precedente orchietomia (alla seconda analisi *ad interim* di OS-revisione dello sperimentatore)



AA = Abiraterone acetato

Una analisi *ad interim* pianificata (IA) per la OS è stata condotta dopo l’osservazione di 333 decessi. Sulla base del notevole beneficio clinico osservato, lo studio è stato aperto e il trattamento con abiraterone acetato è stato offerto ai pazienti del gruppo placebo. L’*overall survival* era più lunga per abiraterone acetato rispetto al placebo, con una riduzione del 25% del rischio di morte (HR = 0,752; IC 95%: [0,606; 0,934], p = 0,0097), ma l’OS non era matura e i risultati *ad interim* non soddisfacevano i limiti di interruzione prefissati per la significatività statistica (vedere Tabella 6). Si è continuato ad osservare la sopravvivenza dopo questa IA.

L’analisi finale pianificata per l’OS è stata condotta dopo l’osservazione di 741 decessi (follow up mediano di 49 mesi). Il sessantacinque per cento dei pazienti (354 su 546) trattati con abiraterone acetato, rispetto al 71% (387 su 542) dei pazienti trattati con placebo, è deceduto. Un vantaggio in OS statisticamente significativo nel gruppo trattato con abiraterone acetato è stato dimostrato con una riduzione del 19,4% nel rischio di morte (HR = 0,806; 95% CI: [0,697; 0,931], p = 0,0033) e un miglioramento della OS mediana di 4,4 mesi (abiraterone acetato 34,7 mesi, placebo 30,3 mesi) (vedere Tabella 6 e Figura 5). Questo miglioramento è stato dimostrato nonostante il 44% dei pazienti del braccio placebo abbia ricevuto abiraterone acetato come terapia successiva.

Tabella 6. Studio 302: *Overall survival* dei pazienti trattati con abiraterone acetato o placebo in associazione con prednisone o prednisolone più analoghi dell’LHRH o con precedente orchietomia

	Abiraterone acetato (N = 546)	Placebo (N = 542)
Analisi di sopravvivenza ad interim		

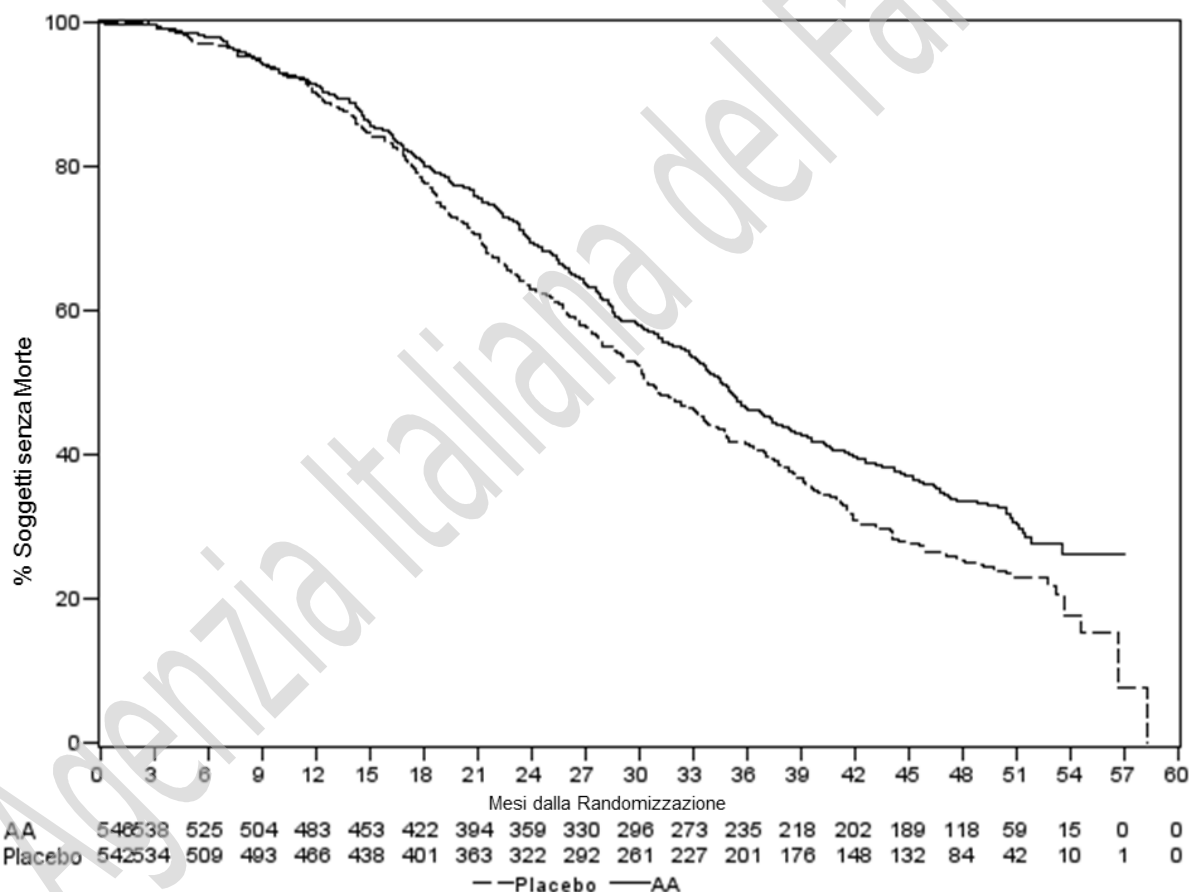
Decessi (%)	147 (27%)	186 (34%)
Sopravvivenza mediana (mesi) (IC 95%)	Non raggiunta (NE; NE)	27,2 (25,95; NE)
valore-p*		0,0097
Hazard ratio** (IC 95%)		0,752 (0,606; 0,934)
Analisi di sopravvivenza finale		
Decessi (%)	354 (65%)	387 (71%)
Overall survival mediana in mesi (IC 95%)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
valore-p*		0,0033
Hazard ratio** (IC 95%)		0,806 (0,697; 0,931)

NE = Non stimato

* Valore-p basato sul test log-rank aggiustato per i fattori di stratificazione ECOG (0 o 1)

** Rapporto di rischio (*hazard ratio*) < 1 a favore di abiraterone acetato

Figura 5. Curve di sopravvivenza con il metodo Kaplan Meier in pazienti trattati con abiraterone acetato o placebo in associazione con prednisone o prednisolone più analoghi dell'LHRH o con precedente orchietomia, analisi finale



AA = Abiraterone acetato

Oltre ai miglioramenti osservati nella *overall survival* e rPFS, il beneficio è stato dimostrato per il trattamento con abiraterone acetato rispetto al placebo in tutti gli endpoint secondari come riportato di seguito.

Tempo di progressione del PSA basato sui criteri PCWG2: il tempo mediano di progressione del PSA era di 11,1 mesi per i pazienti che hanno ricevuto abiraterone acetato e 5,6 mesi per i pazienti che hanno ricevuto il placebo (HR = 0,488; IC 95%: [0,420; 0,568], $p < 0,0001$). Il tempo di progressione del PSA era circa il doppio con il trattamento con abiraterone acetato (HR = 0,488). La percentuale dei pazienti con una risposta confermata del PSA era maggiore nel gruppo abiraterone acetato rispetto al

gruppo placebo (62% vs 24%; $p < 0,0001$). Nei pazienti con malattia ai tessuti molli misurabile, sono stati osservati un numero significativamente aumentato di risposte complete e parziali tumorali con il trattamento con abiraterone acetato.

Tempo all'uso di oppiacei per il dolore oncologico: il tempo mediano all'uso di oppiacei per il dolore causato dal carcinoma della prostata al tempo dell'analisi finale era di 33,4 mesi per i pazienti che ricevevano abiraterone acetato e di 23,4 mesi per i pazienti che ricevevano placebo (HR = 0,721; IC 95%: [0,614; 0,846], $p < 0,0001$).

Tempo alla chemioterapia citotossica: il tempo mediano alla chemioterapia citotossica era di 25,2 mesi per i pazienti che ricevevano abiraterone acetato e di 16,8 mesi per i pazienti che ricevevano placebo (HR = 0,580; IC 95%: [0,487; 0,691], $p < 0,0001$).

Tempo al peggioramento del punteggio della scala ECOG ≥ 1 punto: il tempo mediano al peggioramento del punteggio alla scala ECOG ≥ 1 punto era di 12,3 mesi per i pazienti che ricevevano abiraterone acetato e di 10,9 mesi per i pazienti che ricevevano placebo (HR = 0,821; IC 95%: [0,714; 0,943], $p = 0,0053$).

I seguenti endpoint hanno dimostrato un vantaggio statisticamente significativo a favore del trattamento con abiraterone acetato.

Risposta obiettiva: la risposta obiettiva era definita come la percentuale di pazienti con malattia misurabile che raggiungeva una risposta completa o parziale in accordo con i criteri RECIST (era richiesta una grandezza basale del linfonodo ≥ 2 cm per essere considerata una lesione target). La percentuale di pazienti con malattia misurabile al basale con una risposta obiettiva era del 36% nel gruppo abiraterone acetato e del 16% nel gruppo placebo ($p < 0,0001$).

Dolore: il trattamento con abiraterone acetato ha significativamente ridotto il rischio di progressione dell'intensità del dolore medio per il 18% rispetto al gruppo placebo ($p = 0,0490$). Il tempo mediano della progressione era di 26,7 mesi nel gruppo abiraterone acetato e di 18,4 mesi nel gruppo placebo.

Tempo al peggioramento del *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate* FACT-P (punteggio totale): il trattamento con abiraterone acetato ha ridotto il rischio di peggioramento del FACT-P (punteggio totale) del 22% rispetto al placebo ($p = 0,0028$). Il tempo mediano al peggioramento del FACT-P (punteggio totale) era di 12,7 mesi nel gruppo abiraterone acetato e di 8,3 mesi nel gruppo placebo.

Studio 301 (pazienti che hanno ricevuto in precedenza chemioterapia)

Lo studio 301 ha arruolato pazienti che avevano ricevuto docetaxel in precedenza. Non era richiesto che i pazienti fossero in progressione durante docetaxel, poiché la tossicità a questa chemioterapia poteva aver portato all'interruzione. I pazienti proseguivano i trattamenti in studio fino alla progressione del PSA (aumento del 25% confermato rispetto ai livelli basali/più bassi del paziente), unitamente alla progressione radiologica definita dal protocollo e alla progressione sintomatica o clinica. Sono stati esclusi da questo studio i pazienti con precedente trattamento con ketoconazolo per il carcinoma prostatico. L'endpoint primario di efficacia era la sopravvivenza globale (*overall survival*).

L'età media di pazienti arruolati era di 69 anni (intervallo 39-95). I pazienti trattati con abiraterone acetato erano 737 caucasici (93,2%), 28 neri (3,5%), 11 asiatici (1,4%) e 14 altro (1,8%). L'11% dei pazienti arruolati ha avuto un punteggio del *performance score* secondo la scala ECOG di 2; il 70% ha presentato evidenze radiografiche di una progressione della patologia con o senza progressione del PSA; il 70% era stato sottoposto ad una precedente chemioterapia citotossica e il 30% a due. Nell'11% dei pazienti trattati con abiraterone acetato erano presenti metastasi epatiche.

In un'analisi pianificata, condotta dopo 552 decessi, era deceduto il 42% (333 su 797) dei pazienti trattati con abiraterone acetato, rispetto al 55% (219 su 398) dei pazienti trattati con placebo. È stato

osservato un miglioramento statisticamente significativo della *overall survival* media dei pazienti trattati con abiraterone acetato (vedere Tabella 7).

Tabella 7. Overall survival dei pazienti trattati con abiraterone acetato o placebo in associazione a prednisone o prednisolone e analoghi dell’LHRH o con precedente orchietomia

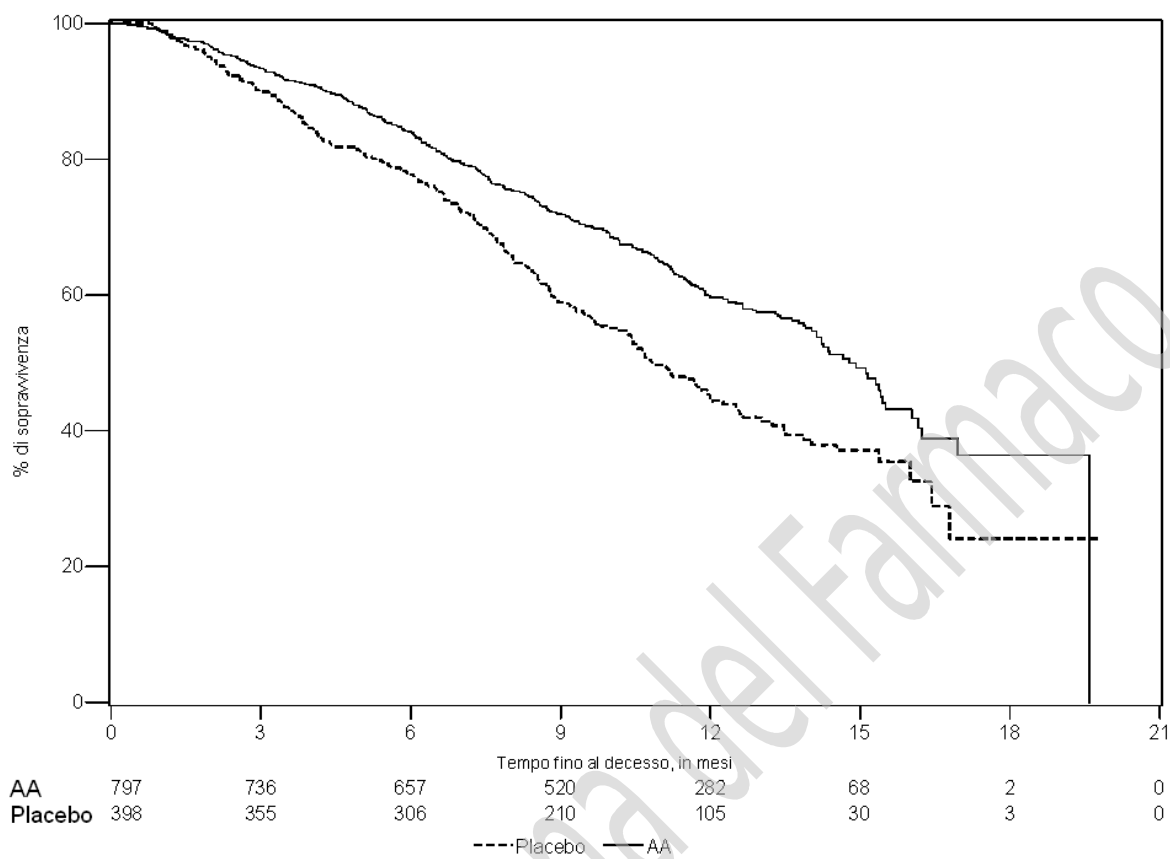
	Abiraterone acetato (N = 797)	Placebo (N = 398)
Analisi primaria di sopravvivenza		
Decessi (%)	333 (42%)	219 (55%)
Sopravvivenza mediana (mesi) (95% CI)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
Valore-p ^a	< 0,0001	
Hazard ratio (95% IC) ^b	0,646 (0,543; 0,768)	
Analisi aggiornata di sopravvivenza		
Decessi (%)	501 (63%)	274 (69%)
Sopravvivenza mediana (mesi) (95% IC)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
Hazard ratio (95% IC) ^b	0,740 (0,638; 0,859)	

^a Valore-p basato sul test log-rank aggiustato per i fattori di stratificazione ECOG (0-1 contro 2), punteggio del dolore (assente contro presente), numero di precedenti regimi chemioterapici (1 contro 2), e tipo di progressione della malattia (solo PSA contro radiologica).

^b Rapporto di rischio (*hazard ratio*) basato su modelli di rischio aggiustato per fattori di stratificazione. Rapporto di rischio < 1 a favore di abiraterone acetato

In tutte le fasi di valutazione, dopo pochi mesi iniziali di trattamento, una percentuale più elevata di pazienti trattati con abiraterone acetato è rimasta in vita, rispetto alla percentuale di pazienti che hanno ricevuto placebo (vedere Figura 6).

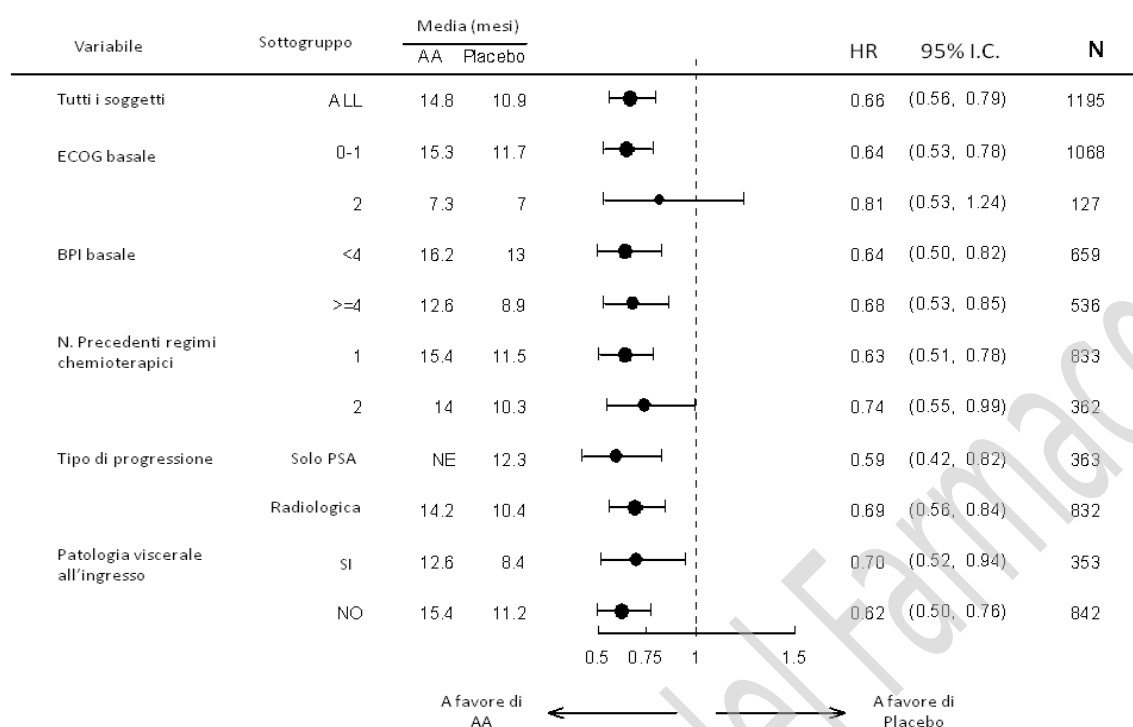
Figura 6. Curve di sopravvivenza con il metodo Kaplan Meier relative a pazienti trattati con abiraterone acetato o placebo in associazione a prednisone o prednisolone e analoghi dell'LHRH o con precedente orchiectomia



AA = Abiraterone acetato

Le analisi di sopravvivenza in sottogruppi hanno mostrato un notevole beneficio in termini di sopravvivenza per il trattamento con abiraterone acetato (vedere Figura 7).

Figura 7. Overall survival per sottogruppo: rapporto di rischio (hazard ratio) e intervallo di confidenza al 95%



AA = Abiraterone acetato; BPI = *Brief Pain Inventory* (breve questionario per la valutazione del dolore); IC = intervallo di confidenza; ECOG PS = *Performance Score* secondo la scala *Eastern Cooperative Oncology Group*; HR = rapporto di rischio (*hazard ratio*); NE = non valutabile

Oltre al miglioramento osservato nella *overall survival*, tutti gli endpoint secondari dello studio erano a favore di abiraterone acetato, oltre a essere statisticamente significativi dopo l'aggiustamento per le analisi multiple, in base a quanto segue.

I pazienti trattati con abiraterone acetato hanno evidenziato una percentuale di risposta del PSA totale significativamente superiore (definito come una riduzione $\geq 50\%$ dal basale), rispetto ai pazienti che hanno ricevuto placebo (38% vs 10%; $p < 0,0001$).

Il tempo medio per la progressione del PSA era di 10,2 mesi per i pazienti trattati con abiraterone acetato e 6,6 mesi per i pazienti trattati con placebo (HR = 0,580; IC al 95%: [0,462; 0,728], $p < 0,0001$).

La sopravvivenza media libera da progressione, constatata mediante esame radiologico, era di 5,6 mesi per i pazienti trattati con abiraterone acetato e di 3,6 mesi per i pazienti trattati con placebo (HR = 0,673; IC al 95%: [0,585; 0,776], $p < 0,0001$).

Dolore

La percentuale di pazienti che ha riportato un'attenuazione del dolore era significativamente maggiore da un punto di vista statistico nel gruppo trattato con abiraterone acetato rispetto a quella del gruppo trattato con placebo (44% vs 27%, $p = 0,0002$). Il paziente *responder* per l'attenuazione del dolore è stato definito come un paziente che ha evidenziato una riduzione di almeno il 30% rispetto al basale nel punteggio relativo all'intensità del peggior dolore secondo il BPI SF, nel corso delle ultime 24 ore, senza alcun incremento nel punteggio relativo all'utilizzo di analgesici, osservata in due valutazioni consecutive a quattro settimane di distanza. Solo i pazienti con un punteggio di ≥ 4 e almeno un punteggio relativo al dolore post-basale sono stati analizzati (N = 512) per individuare l'attenuazione del dolore.

Una percentuale minore di pazienti trattati con abiraterone acetato ha avuto una progressione del dolore rispetto ai pazienti che hanno assunto placebo a 6 (22% vs 28%), 12 (30% vs 38%) e 18 mesi

(35% vs 46%). La progressione del dolore è stata definita come un aumento rispetto al basale $\geq 30\%$ del punteggio relativo all'intensità del peggior dolore secondo il BPI SF nel corso delle precedenti 24 ore, senza una riduzione del punteggio relativo all'utilizzo di analgesici, osservato in due visite consecutive, o un aumento $\geq 30\%$ del punteggio relativo all'utilizzo di analgesici, osservato in due visite consecutive. Il tempo intercorso fino alla progressione del dolore al 25 percentile, era di 7,4 mesi nel gruppo trattato con abiraterone acetato, rispetto ai 4,7 mesi del gruppo trattato con placebo.

Eventi a carico del sistema scheletrico

Una percentuale inferiore di pazienti del gruppo trattato con abiraterone acetato ha presentato eventi a carico del sistema scheletrico, rispetto ai pazienti del gruppo con placebo a 6 mesi (18% vs 28%), 12 mesi (30% vs 40%) e 18 mesi (35% vs 40%). Nel gruppo di trattamento con abiraterone acetato, il tempo intercorso fino al primo evento a carico del sistema scheletrico al 25 percentile era il doppio di quello del gruppo di controllo a 9,9 mesi rispetto a 4,9 mesi. Un evento a carico del sistema scheletrico era definito come frattura patologica, compressione del midollo spinale, radiazione palliativa alle ossa o intervento chirurgico alle ossa.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con il medicinale di riferimento contenente abiraterone acetato in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il carcinoma avanzato della prostata. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo la somministrazione di abiraterone acetato, è stato studiato il profilo farmacocinetico di abiraterone e abiraterone acetato in soggetti sani, in pazienti con carcinoma metastatico avanzato della prostata e in soggetti senza tumore con compromissione epatica o renale. Abiraterone acetato è rapidamente convertito *in vivo* in abiraterone, un inibitore della biosintesi degli ormoni androgeni (vedere paragrafo 5.1).

Assorbimento

Dopo la somministrazione orale di abiraterone acetato a digiuno, il tempo impiegato per raggiungere la concentrazione plasmatica massima di abiraterone è di circa 2 ore.

La somministrazione di abiraterone acetato con il cibo, rispetto alla somministrazione a digiuno, genera un aumento dell'esposizione sistemica media ad abiraterone fino a 10 volte [AUC] e fino a 17 volte [C_{max}] superiore, in base ai grassi contenuti nel pasto. Data la normale variazione del contenuto e della composizione dei pasti, l'assunzione di abiraterone acetato durante i pasti può comportare esposizioni altamente variabili. Pertanto, abiraterone acetato non deve essere assunto con il cibo. Deve essere assunto almeno un'ora prima o almeno due ore dopo il pasto. Le compresse devono essere deglutite intere con un po' d'acqua (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

Il legame di abiraterone, marcato con isotopo radioattivo ^{14}C , alle proteine plasmatiche umane è del 99,8%. Il volume apparente di distribuzione è di circa 5.630 l, valore indicativo di una distribuzione estensiva di abiraterone acetato nei tessuti periferici.

Biotrasformazione

Dopo la somministrazione di abiraterone acetato, marcato con isotopo radioattivo ^{14}C in capsule, abiraterone acetato viene idrolizzato ad abiraterone, sottoposto poi a metabolismo, inclusi solfatazione, idrossilazione e ossidazione, principalmente a livello epatico. La maggior parte della radioattività presente nella circolazione (circa il 92%) è stata riscontrata sotto forma di metaboliti di abiraterone. Due metaboliti principali dei 15 rilevabili, abiraterone solfato e N-ossido abiraterone solfato, rappresentano ciascuno circa il 43% della radioattività totale.

Eliminazione

L'emivita media di abiraterone nel plasma è di circa 15 ore, in base ai dati ricavati dai soggetti sani. In seguito alla somministrazione orale di una dose di abiraterone acetato da 1000 mg marcato con isotopo radioattivo ¹⁴C, l'88% circa della dose radioattiva è stata recuperata nelle feci e il 5% circa nell'urina. I composti principali presenti nelle feci sono abiraterone acetato e abiraterone invariati (rispettivamente, il 55% e il 22% circa della dose somministrata).

Compromissione renale

La farmacocinetica di abiraterone acetato è stata confrontata in pazienti con nefropatia terminale, sottoposti a una programmazione stabile di emodialisi rispetto ai soggetti di controllo corrispondenti, con funzionalità renale normale. L'esposizione sistemica ad abiraterone acetato dopo una singola dose orale da 1000 mg, non è aumentata nei pazienti con nefropatia terminale sottoposti a dialisi. La somministrazione in pazienti con compromissione renale, compresa quella severa, non necessita di alcuna riduzione della dose (vedere paragrafo 4.2). Tuttavia, non ci sono esperienze cliniche nei pazienti con carcinoma alla prostata e compromissione renale severa. Si raccomanda cautela in questi pazienti.

Compromissione epatica

La farmacocinetica di abiraterone acetato è stata esaminata in soggetti con compromissione epatica pre-esistente di grado lieve o moderato (rispettivamente, Classe A e B di Child-Pugh) e nei soggetti sani di controllo. L'esposizione sistemica ad abiraterone acetato dopo una singola dose orale da 1.000 mg è aumentata di circa l'11% e il 260% rispettivamente nei soggetti con compromissione epatica pre-esistente lieve e moderata. L'emivita media di abiraterone acetato è risultata prolungata a circa 18 ore in soggetti con compromissione epatica lieve e a circa 19 ore in quelli con compromissione epatica moderata.

In un altro studio clinico, la farmacocinetica di abiraterone acetato è stata esaminata in soggetti con compromissione epatica pre-esistente severa (n = 8) (Classe C di Child-Pugh) e in 8 soggetti sani di controllo con normale funzione epatica. L'AUC ad abiraterone acetato è risultata aumentata all'incirca del 600% e la frazione libera del farmaco dell'80% nei soggetti con severa compromissione epatica rispetto ai soggetti con normale funzione epatica.

Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione epatica pre-esistente di grado lieve.

L'uso di abiraterone acetato deve essere valutato con cautela nei pazienti con compromissione epatica moderata nei quali il beneficio deve chiaramente superare il possibile rischio (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Abiraterone acetato non deve essere usato in pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

Per i pazienti che sviluppano epatotossicità durante il trattamento, può rendersi necessaria una sospensione del trattamento e un aggiustamento della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In tutti gli studi di tossicità negli animali, è stata osservata una riduzione significativa dei livelli di testosterone circolanti. Di conseguenza, è stata riscontrata una riduzione del peso degli organi e variazioni morfologiche e/o istopatologiche degli organi riproduttivi e delle ghiandole surrenali, pituitaria e mammarie. Tutte le variazioni hanno mostrato una reversibilità completa o parziale. Le variazioni degli organi riproduttivi e di quelli sensibili agli ormoni androgeni sono compatibili con la farmacologia di abiraterone acetato. Tutte le variazioni ormonali farmaco-correlate si sono invertite o si sono risolte dopo un periodo di recupero di 4 settimane.

Negli studi di fertilità nei ratti sia maschi che femmine, abiraterone acetato ha ridotto la fertilità, effetto che è completamente reversibile in 4 – 16 settimane dopo l'interruzione di abiraterone acetato.

In uno studio di tossicità dello sviluppo sul ratto, abiraterone acetato ha influenzato la gravidanza, comprese la riduzione del peso fetale e la sopravvivenza. Sono stati osservati gli effetti sui genitali esterni sebbene abiraterone acetato non fosse teratogeno.

In questi studi di fertilità e tossicità dello sviluppo eseguiti sul ratto, tutti gli effetti erano correlati alla attività farmacologica di abiraterone acetato.

A parte le variazioni riscontrate negli organi riproduttivi in tutti gli studi tossicologici condotti negli animali, i dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogenicità. Abiraterone acetato non è risultato cancerogeno in uno studio di 6 mesi nel topo transgenico (Tg.rasH2). In uno studio di cancerogenicità di 24 mesi nel ratto, abiraterone acetato ha aumentato l'incidenza di neoplasie delle cellule interstiziali nei testicoli. Si ritiene che questo risultato sia correlato all'azione farmacologica di abiraterone acetato ed è ratto-specifica. Abiraterone acetato non è risultato cancerogeno nei ratti femmina.

Valutazione del rischio ambientale (Environmental risk assessment, ERA)

Il principio attivo abiraterone acetato comporta un rischio per l'ambiente acquatico, specialmente per i pesci.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina (E460)
Croscarmellosa sodica (E468)
Povidone (E1201)
Sodio laurilsolfato
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato (E572)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi bianchi rotondi di polietilene ad alta densità (HDPE), con chiusura a prova di bambino in polipropilene contenenti 120 compresse. Ogni confezione contiene un flacone.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

A causa del meccanismo d'azione, questo medicinale può recare danni al feto in via di sviluppo; pertanto, le donne in gravidanza o in età fertile non devono manipolarlo senza usare una protezione, ad esempio i guanti.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Questo medicinale può rappresentare un rischio per l'ambiente acquatico (vedere paragrafo 5.3).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Spagna

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1512/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Abiraterone Accord 500 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 500 mg di abiraterone acetato.

Eccipienti con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 253,2 mg di lattosio monoidrato e 12 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

Compressa rivestita con film di forma ovale, di 19 mm di lunghezza per 11 mm di larghezza circa, di colore viola, con impresso "A 7 TN" su un lato e "500" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Abiraterone Accord è indicato insieme a prednisone o prednisolone per:

- il trattamento del cancro della prostata ormono-sensibile metastatico (mHSPC) ad alto rischio e di nuova diagnosi in associazione a la terapia di deprivazione androgenica (androgen deprivation therapy, ADT) in uomini adulti (vedere paragrafo 5.1);
- il trattamento del cancro della prostata resistente alla castrazione metastatico (metastatic castration resistant prostate cancer, mCRPC) in uomini adulti asintomatici o lievemente sintomatici dopo il fallimento della terapia di deprivazione androgenica e per i quali la chemioterapia non è ancora indicata clinicamente (vedere paragrafo 5.1);
- il trattamento dell'mCRPC in uomini adulti la cui malattia è progredita durante o dopo un regime chemioterapico a base di docetaxel.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Questo medicinale deve essere prescritto da un medico esperto nell'uso di terapie antitumorali.

Posologia

La dose raccomandata è di 1000 mg (due compresse da 500 mg) da prendere a digiuno come singola dose giornaliera (vedere "Modo di somministrazione" di seguito). L'assunzione delle compresse con il cibo determina un aumento dell'esposizione sistemica ad abiraterone (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

Dosaggio di prednisone o prednisolone

Per l'mHSPC, Abiraterone Accord è indicato con 5 mg di prednisone o prednisolone al giorno.

Per l'mCRPC, Abiraterone Accord è indicato con 10 mg di prednisone o prednisolone al giorno.

La castrazione medica con un analogo dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (*luteinising hormone releasing hormone, LHRH*) deve essere continuata durante il trattamento nei pazienti non castrati chirurgicamente.

Monitoraggio consigliato

Prima di iniziare il trattamento, è necessario misurare i livelli sierici di transaminasi, ogni due settimane per i primi tre mesi di trattamento e, successivamente, ogni mese. Monitorare ogni mese la pressione arteriosa, il potassio sierico e la ritenzione di liquidi. Tuttavia, pazienti con un rischio significativo di insufficienza cardiaca congestizia devono essere monitorati ogni 2 settimane per i primi tre mesi di trattamento e successivamente mensilmente (vedere paragrafo 4.4).

Prendere in considerazione il mantenimento dei livelli di potassio $\geq 4,0$ mM nei pazienti con ipokaliemia pre-esistente o in coloro che sviluppano ipokaliemia durante il trattamento con abiraterone acetato.

Per i pazienti che sviluppano tossicità di Grado ≥ 3 incluso ipertensione, ipokaliemia, edema e altre tossicità non-mineralcorticoidi, il trattamento deve essere sospeso e deve essere istituita una appropriata terapia. Il trattamento con abiraterone acetato non deve essere ripreso fino a quando i sintomi della tossicità saranno ridotti al Grado 1 o al basale.

In caso di dimenticanza di una dose giornaliera di Abiraterone Accord, prednisone o prednisolone, il trattamento deve essere ripreso il giorno seguente, con la dose giornaliera abituale.

Epatotossicità

Nei pazienti che sviluppano epatotossicità durante il trattamento (aumento dei valori di alanina aminotransferasi [ALT] o di aspartato aminotransferasi [AST] di oltre 5 volte il limite superiore della norma [ULN]), il trattamento deve essere immediatamente interrotto (vedere paragrafo 4.4). La ripresa del trattamento, dopo che i valori nei test di funzionalità epatica del paziente sono tornati al livello basale, può avvenire con una dose ridotta di 500 mg (una compressa) una volta al giorno. Nei pazienti sottoposti a ri-trattamento i livelli sierici di transaminasi devono essere monitorati almeno ogni due settimane per tre mesi e, successivamente, ogni mese. Qualora l'epatotossicità si ripresentasse con la dose ridotta di 500 mg al giorno, il trattamento deve essere interrotto.

Se i pazienti sviluppano una epatotossicità severa in qualsiasi momento durante la terapia (ALT o AST 20 volte l'ULN), il trattamento deve essere interrotto e i pazienti non devono essere ri-trattati.

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2). Tuttavia, non ci sono esperienze cliniche nei pazienti con carcinoma prostatico e compromissione renale severa. Si consiglia cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica pre-esistente di grado lieve, Classe A di Child-Pugh, non è necessario alcun aggiustamento della dose.

La compromissione epatica moderata (Classe B di Child-Pugh) determina un aumento dell'esposizione sistemica ad abiraterone acetato di circa quattro volte dopo singole dosi orali di abiraterone acetato 1000 mg (vedere paragrafo 5.2). Non ci sono dati sulla sicurezza clinica e sull'efficacia di dosi multiple di abiraterone acetato quando somministrato a pazienti con compromissione epatica moderata o severa (Classe B o C di Child-Pugh). Non si può prevedere alcun aggiustamento della dose. L'uso di Abiraterone Accord deve essere valutato con cautela nei pazienti con compromissione epatica moderata nei quali il beneficio deve essere chiaramente superiore al possibile rischio (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). Abiraterone Accord non deve essere usato nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di abiraterone acetato nella popolazione pediatrica.

Modo di somministrazione

Abiraterone Accord è per uso orale.

Le compresse devono essere assunte almeno un'ora prima o almeno due ore dopo il pasto. Le compresse devono essere deglutite intere con un po' d'acqua.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Donne in gravidanza o in età fertile (vedere paragrafo 4.6).
- Severa compromissione epatica [scala Child-Pugh classe C (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.2)].
- Abiraterone acetato con prednisone o prednisolone è controindicato in associazione a Ra-223.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ipertensione, ipokaliemia, ritenzione di liquidi e insufficienza cardiaca causati da un eccesso di mineralcorticoidi

Abiraterone acetato può causare ipertensione, ipokaliemia e ritenzione di liquidi (vedere paragrafo 4.8), quale conseguenza dell'aumento dei livelli di mineralcorticoidi causato dall'inibizione del CYP17 (vedere paragrafo 5.1). La co-somministrazione di un corticosteroide inibisce l'attività dell'ormone adrenocorticotropo (ACTH), con conseguente riduzione dell'incidenza e della severità di queste reazioni avverse. Si raccomanda cautela nel trattamento di pazienti con condizioni cliniche di base che possono essere compromesse da un aumento della pressione arteriosa, da ipokaliemia (ad esempio quelli trattati con glicosidi cardiaci), o da ritenzione di liquidi (ad esempio quelli con insufficienza cardiaca, angina pectoris severa o instabile, infarto miocardico recente o aritmia ventricolare e quelli con compromissione renale severa).

Abiraterone acetato deve essere usato con cautela nei pazienti con anamnesi positiva per patologia cardiovascolare. Gli studi clinici di Fase 3 condotti con abiraterone acetato hanno escluso pazienti con ipertensione non controllata, cardiopatia clinicamente significativa evidenziata da infarto miocardico, o eventi aterotrombotici negli ultimi 6 mesi, angina severa o instabile, o insufficienza cardiaca di classe III o IV della *New York Heart Association* (NYHA) (studio 301) o insufficienza cardiaca di classe II - IV (studi 3011 e 302) o misurazione della frazione d'eiezione cardiaca < 50%. Negli studi 3011 e 302, sono stati esclusi i pazienti con fibrillazione atriale o altre aritmie cardiache che richiedevano una terapia medica. La sicurezza nei pazienti con frazione d'eiezione ventricolare sinistra (LVEF) < 50% o con insufficienza cardiaca di classe NYHA III o IV (nello studio 301) o insufficienza cardiaca di classe NYHA II - IV (negli studi 3011 e 302) non è stata stabilita (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Prima di trattare i pazienti con un rischio significativo di insufficienza cardiaca congestizia (es. storia di insufficienza cardiaca, ipertensione non controllata o eventi cardiaci come cardiopatia ischemica) considerare l'ottenimento di una valutazione della funzionalità cardiaca (es. ecocardiogramma). Prima del trattamento con abiraterone acetato deve essere trattato l'insufficienza cardiaca e ottimizzata la funzionalità cardiaca. Devono essere corretti e controllati l'ipertensione, l'ipokaliemia e la ritenzione di liquidi. Durante il trattamento la pressione arteriosa, il potassio sierico e la ritenzione di liquidi (aumento del peso, edema periferico) e ogni altro segno e sintomo dell'insufficienza cardiaca congestizia devono essere monitorati ogni 2 settimane per 3 mesi e successivamente mensilmente e corrette le anomalie. Il prolungamento dell'intervallo QT è stato osservato nei pazienti con ipokaliemia in associazione al trattamento con abiraterone acetato. Valutare la funzione cardiaca come indicato clinicamente, istituire una appropriata gestione e considerare l'interruzione di questo trattamento in caso di una riduzione significativa della funzionalità cardiaca (vedere paragrafo 4.2).

Epatotossicità e compromissione epatica

In studi clinici controllati sono stati osservati aumenti marcati di enzimi epatici, che hanno comportato l'interruzione del trattamento o la modifica della dose (vedere paragrafo 4.8). Prima di iniziare il trattamento, i livelli sierici di transaminasi devono essere misurati, ogni due settimane per i primi tre mesi di trattamento e successivamente ogni mese. Se si sviluppano segni e sintomi clinici indicativi di epatotossicità, le transaminasi sieriche devono essere immediatamente misurate. Se, in un qualunque momento, l'ALT o l'AST dovessero aumentare di 5 volte l'ULN, il trattamento deve essere

immediatamente interrotto e la funzionalità epatica deve essere attentamente monitorata. Il trattamento può essere ripreso con una dose ridotta, solo dopo che i valori nei test di funzionalità epatica del paziente sono tornati al livello basale (vedere paragrafo 4.2).

Se i pazienti sviluppano un'epatotossicità severa (aumento di ALT o AST di 20 volte l'ULN) in qualsiasi momento durante la terapia, il trattamento deve essere interrotto e tali pazienti non devono essere ritrattati.

Pazienti con epatite virale attiva o sintomatica sono stati esclusi dagli studi clinici; pertanto, non ci sono dati a supporto dell'uso di Abiraterone Accord in questa popolazione.

Non ci sono dati sulla sicurezza clinica e sull'efficacia di dosi multiple di abiraterone acetato quando somministrato a pazienti con compromissione epatica moderata o severa (Classe B o C della scala Child-Pugh). L'uso di abiraterone acetato deve essere valutato con cautela nei pazienti con compromissione epatica moderata nei quali il beneficio deve essere chiaramente superiore al possibile rischio (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). Abiraterone acetato non deve essere usato nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2).

Ci sono state rare segnalazioni post-marketing di insufficienza epatica acuta ed epatite fulminante, alcune con esito fatale (vedere paragrafo 4.8).

Interruzione della somministrazione di corticosteroidi e trattamento delle situazioni di stress

Si raccomanda cautela e un monitoraggio dell'insufficienza corticosurrenalica, se i pazienti interrompono il trattamento con prednisone o prednisolone. Se la somministrazione di abiraterone acetato continua dopo l'interruzione dei corticosteroidi, i pazienti devono essere monitorati per individuare eventuali sintomi da eccesso di mineralcorticoidi (vedere informazioni sopra).

Nei pazienti in terapia con prednisone o prednisolone soggetti a uno stress inusuale, può essere consigliato un aumento della dose di corticosteroidi prima, durante e dopo la situazione di stress.

Densità ossea

Può verificarsi una diminuzione della densità ossea in uomini con carcinoma prostatico avanzato metastatico. L'uso di abiraterone acetato in associazione con un glucocorticoide può aumentare questo effetto.

Precedente uso di ketoconazolo

Pazienti con carcinoma prostatico precedentemente trattati con ketoconazolo potrebbero ottenere tassi di risposta inferiori.

Iperglicemia

L'uso di glucocorticoidi può aumentare l'iperglicemia, pertanto il livello di glucosio nel sangue deve essere misurato frequentemente nei pazienti con diabete.

Ipoglicemia

Casi di ipoglicemia sono stati segnalati quando abiraterone acetato e prednisone/prednisolone sono stati somministrati a pazienti con diabete preesistente in trattamento con pioglitazone o repaglinide (vedere paragrafo 4.5); pertanto, il livello di glucosio nel sangue deve essere monitorato nei pazienti con diabete.

Uso in chemioterapia

La sicurezza e l'efficacia di abiraterone acetato usato in concomitanza con chemioterapia citotossica non sono state stabilite (vedere paragrafo 5.1).

Rischi potenziali

Possono verificarsi anemia e disfunzione sessuale in uomini con carcinoma metastatico della prostata compresi quelli in trattamento con abiraterone acetato.

Effetti a carico della muscolatura scheletrica

Sono stati segnalati casi di miopatia e rabdomiolisi nei pazienti trattati con abiraterone acetato. La maggior parte dei casi si è sviluppata entro i primi 6 mesi di trattamento e si è risolta dopo la sospensione di abiraterone acetato. Si raccomanda cautela nei pazienti in trattamento concomitante con medicinali per cui sia nota l'associazione a miopatia/rabdomiolisi.

Interazioni con altri medicinali

Potenti induttori del CYP3A4 sono da evitare durante il trattamento, a meno che non vi sia alcuna alternativa terapeutica, a causa del rischio di riduzione dell'esposizione a abiraterone acetato (vedere paragrafo 4.5).

Associazione di abiraterone e prednisone/prednisolone con Ra-223

Il trattamento con abiraterone acetato e prednisone/prednisolone in associazione con Ra-223 è controindicato (vedere paragrafo 4.3) a causa di un aumentato rischio di fratture e una tendenza ad un'aumentata mortalità tra i pazienti con carcinoma prostatico asintomatici o lievemente sintomatici come osservato negli studi clinici.

Si raccomanda che il successivo trattamento con Ra-223 non venga iniziato per almeno 5 giorni dopo l'ultima somministrazione di abiraterone acetato in associazione con prednisone/prednisolone.

Eccipienti con effetti noti

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene 24 mg di sodio per una dose di due compresse, equivalente all'1,04% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetto del cibo su abiraterone acetato

La somministrazione insieme al cibo aumenta significativamente l'assorbimento di abiraterone acetato. L'efficacia e la sicurezza quando somministrato con il cibo non sono ancora state stabilite, pertanto questo medicinale non deve essere assunto con il cibo (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Interazione con altri medicinali

Poteniale influenza di altri medicinali sull'esposizione ad abiraterone

In uno studio clinico di interazione farmacocinetica in soggetti sani pretrattati con un potente induttore del CYP3A4, rifampicina 600 mg al giorno per 6 giorni, seguito da una dose singola di abiraterone acetato 1000 mg, l' AUC_{∞} plasmatica media di abiraterone acetato era diminuita del 55%.

Potenti induttori del CYP3A4 (ad esempio fenitoina, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbitale, Erba di San Giovanni [*Hypericum perforatum*]) sono da evitare durante il trattamento, a meno che non vi sia alcuna alternativa terapeutica.

In un altro studio clinico di interazione farmacocinetica in soggetti sani, la somministrazione contemporanea di ketoconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, non ha avuto effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica di abiraterone acetato.

Poteniale influenza sull'esposizione ad altri medicinali

Abiraterone acetato è un inibitore degli enzimi epatici farmaco-metabolizzanti CYP2D6 e CYP2C8. In uno studio volto alla determinazione degli effetti di abiraterone acetato (più prednisone), con una dose singola di destrometorfano, substrato del citocromo CYP2D6, l'esposizione sistemica (AUC) di

destrometorfano era aumentata di circa 2,9 volte. L'AUC₂₄ per destrorfano, il metabolita attivo di destrometorfano, era aumentata di circa il 33%.

Si raccomanda cautela durante la somministrazione con medicinali attivati o metabolizzati dal CYP2D6, in particolare con i medicinali a basso indice terapeutico. Deve essere considerata una riduzione della dose dei medicinali con un basso indice terapeutico metabolizzati dal CYP2D6. Esempi di medicinali metabolizzati dal CYP2D6 includono metoprololo, propranololo, desipramina, venlafaxina, aloperidolo, risperidone, propafenone, flecanide, codeina, ossicodone e tramadolo (gli ultimi tre medicinali richiedono l'attività del CYP2D6 per la formazione dei loro metaboliti attivi analgesici).

In uno studio clinico di interazione tra i medicinali del CYP2C8 in soggetti sani, l'AUC di pioglitazone era aumentata del 46% e le AUC per M-III e M-IV, i metaboliti attivi di pioglitazone, erano diminuite del 10% quando pioglitazone veniva somministrato insieme ad una dose singola di 1000 mg di abiraterone acetato. I pazienti devono essere attentamente monitorati per segni di tossicità correlati ai substrati del CYP2C8 con un ristretto indice terapeutico se usati in concomitanza. Esempi di medicinali metabolizzati dal CYP2C8 comprendono pioglitazone e repaglinide (vedere paragrafo 4.4).

In vitro, i principali metaboliti abiraterone solfato e N-ossido abiraterone solfato hanno mostrato di inibire il trasportatore dell'*uptake* epatico OATP1B1 e, come conseguenza, questo può aumentare le concentrazioni dei medicinali eliminati da OATP1B1. Non sono disponibili dati clinici a conferma dell'interazione con il trasportatore.

Uso con medicinali noti per prolungare l'intervallo QT

Dato che la terapia di deprivazione androgenica può prolungare l'intervallo QT, bisogna prestare cautela quando si somministra abiraterone acetato insieme a medicinali noti per prolungare l'intervallo QT o medicinali capaci di indurre torsioni di punta come gli antiaritmici di classe IA (ad es. chinidina, disopiramide) o classe III (ad es. amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide), metadone, moxifloxacina, antipsicotici, ecc.

Uso con spironolattone

Spironolattone lega il recettore per gli androgeni e può aumentare i livelli di antigene prostatico specifico (PSA). L'uso con abiraterone acetato non è raccomandato (vedere paragrafo 5.1).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili

Non esistono dati relativi all'uso di abiraterone acetato in donne in gravidanza e l'uso di questo medicinale è controindicato in donne in età fertile.

Contracezione negli uomini e nelle donne

Non è noto se abiraterone acetato o i suoi metaboliti siano escreti nel liquido seminale. Se il paziente ha rapporti sessuali con una donna in gravidanza, si raccomanda di utilizzare un preservativo. Se il paziente ha rapporti sessuali con una donna in età fertile, si raccomanda di utilizzare un preservativo unitamente ad un'altra misura contraccettiva efficace. Studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Gravidanza

Abiraterone acetato non è indicato nelle donne ed è controindicato durante la gravidanza o in donne in età fertile (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

Allattamento

L'uso di Abiraterone acetato è controindicato nelle donne.

Fertilità

Abiraterone acetato influenza la fertilità nei ratti maschi e femmine ma questi effetti sono totalmente reversibili (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Abiraterone Accord non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

In un'analisi delle reazioni avverse rilevate negli studi compositi di Fase 3 con abiraterone acetato, le reazioni avverse osservate in $\geq 10\%$ dei pazienti sono state edema periferico, ipokaliemia, ipertensione, infezioni delle vie urinarie e alanina aminotransferasi aumentate e/o aspartato aminotransferasi aumentate.

Altre importanti reazioni avverse includono patologie cardiache, epatotossicità, fratture ed alveolite allergica.

Abiraterone acetato può causare ipertensione, ipokaliemia e ritenzione di liquidi come conseguenza farmacodinamica del meccanismo d'azione. Negli studi di Fase 3, le reazioni avverse previste dei mineralcorticoidi sono state osservate più comunemente nei pazienti trattati con abiraterone acetato rispetto ai pazienti trattati con placebo: rispettivamente, ipokaliemia 18% vs 8%, ipertensione 22% vs 16% e ritenzione di liquidi (edema periferico) 23% vs 17%. Nei pazienti trattati con abiraterone acetato rispetto a pazienti trattati con il placebo, sono state osservate, rispettivamente, ipokaliemia di Grado 3 e 4 (*Common Terminology Criteria for Adverse Events* CTCAE, versione 4.0) nel 6% rispetto all'1%, ipertensione di Grado 3 e 4 (CTCAE, versione 4.0) rispettivamente nel 7% e rispetto al 5% e ritenzione di liquidi (edema periferico) di Grado 3 e 4 nell'1% rispetto all'1% dei pazienti. Le reazioni dei mineralcorticoidi sono state gestite farmacologicamente con esito positivo. L'uso concomitante di corticosteroidi riduce l'incidenza e la severità di queste reazioni avverse (vedere paragrafo 4.4).

Tabella delle reazioni avverse

Studi condotti in pazienti con carcinoma prostatico metastatico avanzato, in terapia con un analogo dell'LHRH, o precedentemente sottoposti a orchietomia, prevedevano la somministrazione di una dose di abiraterone acetato da 1000 mg al giorno, in associazione a una dose bassa di prednisone o di prednisolone (5 o 10 mg al giorno, a seconda dell'indicazione).

Di seguito sono elencate per categoria di frequenza le reazioni avverse al medicinale osservate durante gli studi clinici ed esperienza post-marketing. Le categorie di frequenza sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna categoria di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1. Reazioni avverse individuate negli studi clinici e post-marketing

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse e frequenza
Infezioni ed infestazioni	molto comune: infezione delle vie urinarie comune: sepsi
Disturbi del sistema immunitario	non nota: reazioni anafilattiche
Patologie endocrine	non comune: insufficienza surrenale
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	molto comune: ipokaliemia comune: ipertrigliceridemia

Patologie cardiache	comune: insufficienza cardiaca*, angina pectoris, fibrillazione atriale, tachicardia non comune: altre aritmie non noto: infarto miocardico, prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)
Patologie vascolari	molto comune: ipertensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	raro: alveolite allergica ^a
Patologie gastrointestinali	molto comune: diarrea comune: dispepsia
Patologie epatobiliari	molto comune: alanina aminotransferasi aumentate e/o aspartato aminotransferasi aumentate ^b raro: epatite fulminante, insufficienza epatica acuta
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	comune: eruzione cutanea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	non comune: miopatia, rabdomiolisi
Patologie renali e urinarie	comune: ematuria
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	molto comune: edema periferico
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	comune: fratture**

* L'insufficienza cardiaca comprende anche insufficienza cardiaca congestizia, insufficienza ventricolare sinistra e riduzione della frazione d'eiezione.

** Fratture include osteoporosi e tutte le fratture ad eccezione di frattura patologica

^a Segnalazioni spontanee dall'esperienza post-marketing

^b Alanina aminotransferasi aumentate e/o aspartato aminotransferasi aumentate include ALT e AST aumentate e funzionalità epatica anomala.

Nei pazienti trattati con abiraterone acetato, in base ai nuovi criteri CTCAE versione 4.0 si sono manifestate le seguenti reazioni avverse di Grado 3: ipokaliemia 5%; infezione delle vie urinarie 2%, alanina aminotransferasi aumentate e/o aspartato aminotransferasi aumentate 4%, ipertensione 6%, fratture 2%; edema periferico, insufficienza cardiaca e fibrillazione atriale 1% ciascuno.

Ipertrigliceridemia di Grado 3 e angina pectoris (CTCAE versione 4.0) di Grado 3 si sono manifestate in < 1% dei pazienti. Infezione delle vie urinarie, alanina aminotransferasi aumentate e/o aspartato aminotransferasi aumentate, ipokaliemia, insufficienza cardiaca, fibrillazione atriale e fratture (CTCAE versione 4.0) si sono manifestati in < 1% dei pazienti.

Una maggiore incidenza di ipertensione e ipokaliemia è stata osservata nella popolazione ormono-sensibile (studio 3011). L'ipertensione è stata osservata nel 36,7% di pazienti nella popolazione ormono-sensibile (studio 3011) rispetto al 11,8% a al 20,2% rispettivamente negli studi 301 e 302. L'ipokaliemia è stata osservata nel 20,4% di pazienti nella popolazione ormono-sensibile (studio 3011) rispetto al 19,2% e al 14,9% rispettivamente negli studi 301 e 302.

L'incidenza e la severità degli eventi avversi sono state più elevate nei sottogruppi di pazienti con punteggio pari a 2 al basale secondo la scala dell'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) e anche nei pazienti anziani (≥ 75 anni).

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni cardiovascolari

I tre studi clinici di Fase 3 hanno escluso pazienti con ipertensione incontrollata, cardiopatia clinicamente significativa, evidenziata da infarto miocardico, o eventi aterotrombotici negli ultimi 6 mesi, angina severa o instabile, o insufficienza cardiaca di classe III o IV della NYHA (studio 301) o insufficienza cardiaca di classe II - IV (studi 3011 e 302) o misurazione della frazione d'eiezione cardiaca < 50%. Tutti i pazienti arruolati (sia quelli trattati con il principio attivo sia quelli trattati con placebo) sono stati trattati in modo concomitante con terapia di deprivazione androgenica,

principalmente con l'uso di analoghi dell'LHRH, che è stata associata a diabete, infarto miocardico, accidente cerebrovascolare e morte cardiaca improvvisa. Negli studi clinici di Fase 3, le incidenze delle reazioni avverse di tipo cardiovascolare nei pazienti che assumevano abiraterone acetato contro i pazienti che prendevano placebo erano: fibrillazione atriale 2,6% *versus* 2,0%, tachicardia 1,9% *versus* 1,0%, angina pectoris 1,7% *versus* 0,8%, insufficienza cardiaca 0,7% *versus* 0,2%, ed aritmia 0,7% *versus* 0,5%.

Epatotossicità

È stata segnalata epatotossicità con aumento di ALT, AST e bilirubina totale nei pazienti trattati con abiraterone acetato. Negli studi clinici di Fase 3, è stata segnalata epatotossicità di grado 3 e 4 (ad es., incrementi di ALT o AST > 5 x ULN [limite superiore della norma] o di bilirubina > 1,5 x ULN) in circa il 6% dei pazienti che hanno ricevuto abiraterone acetato, di solito durante i primi 3 mesi dall'inizio del trattamento. Nello studio 3011, l'epatotossicità di Grado 3 o 4 è stata osservata nell'8,4% dei pazienti trattati con abiraterone acetato. Dieci pazienti, che avevano ricevuto abiraterone acetato, hanno interrotto il trattamento a causa di epatotossicità; due hanno presentato epatotossicità di Grado 2, sei epatotossicità di Grado 3 e due epatotossicità di Grado 4. Nello studio 3011, nessun paziente è deceduto a causa dell'epatotossicità. Negli studi clinici di Fase 3, i pazienti con ALT o AST basali elevati avevano maggiori probabilità di presentare aumenti dei valori nei test di funzionalità epatica, rispetto ai pazienti che iniziavano con valori normali. Quando sono stati osservati valori elevati di ALT o AST > 5 x ULN, o incrementi di bilirubina > 3 x ULN, abiraterone acetato è stato interrotto o sospeso. In due casi si sono verificati aumenti marcati nei test di funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.4). Due pazienti con funzionalità epatica normale al basale, hanno mostrato aumenti di ALT o AST da 15 a 40 x ULN e di bilirubina da 2 a 6 x ULN. Con la sospensione di abiraterone acetato, i valori nei test di funzionalità epatica di entrambi i pazienti sono tornati normali e un paziente è stato sottoposto ad un ri-trattamento, senza che si ripresentassero incrementi dei valori. Nello studio 302, sono stati osservati in 35 pazienti (6,5%) trattati con abiraterone acetato aumenti di grado 3 o 4 di ALT o AST. Gli aumenti di aminotransferasi si sono risolti in tutti i pazienti eccetto 3 (2 con nuove metastasi multiple epatiche e 1 con aumento di AST circa 3 settimane dopo l'ultima dose di abiraterone acetato). Negli studi clinici di Fase 3, le interruzioni del trattamento a causa degli aumenti di ALT e AST o della funzionalità epatica anormale sono state riportate nell'1,1% dei pazienti trattati con abiraterone acetato e nello 0,6% dei pazienti in trattamento con placebo; non sono stati segnalati decessi a causa di eventi epatotossici.

Negli studi clinici, il rischio di epatotossicità è stato mitigato dall'esclusione dei pazienti con epatite al basale o con significative anomalie dei test di funzionalità epatica. Nello studio 3011 sono stati esclusi sia i pazienti con ALT e AST > 2,5 X ULN, bilirubina > 1,5 X ULN al basale o quelli con epatite virale attiva o sintomatica o epatopatie croniche sia quelli con ascite o disturbi emorragici secondari alla disfunzione epatica. Nello studio clinico 301 sono stati esclusi i pazienti con ALT e AST basali $\geq 2,5$ x ULN, in assenza di metastasi epatiche e > 5 x ULN, in presenza di metastasi epatiche. Nello studio clinico 302 non erano eleggibili i pazienti con metastasi epatiche e sono stati esclusi i pazienti con ALT e AST $\geq 2,5$ x ULN basali. Le anomalie dei test di funzionalità epatica, osservate nei pazienti che hanno preso parte agli studi clinici, sono state gestite dinamicamente ricorrendo all'interruzione della terapia e permettendo una ripetizione del trattamento solo dopo che i valori nei test di funzionalità epatica erano tornati ai livelli basali del paziente (vedere il paragrafo 4.2). I pazienti con aumenti di ALT o AST > 20 x ULN non sono stati sottoposti a ri-trattamento. In tali pazienti non è nota la sicurezza della ripetizione del trattamento. Il meccanismo dell'epatotossicità associata a abiraterone non è noto.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza di sovradosaggio con abiraterone acetato nell'uomo è limitata.

Non esiste un antidoto specifico. In caso di sovradosaggio, si deve interrompere la somministrazione e si devono intraprendere misure di supporto generali, compreso il monitoraggio delle aritmie, dell'ipokaliemia e dei segni e sintomi di ritenzione di liquidi. Deve essere effettuata anche una valutazione della funzionalità epatica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: terapia endocrina, altri antagonisti ormonali e agenti correlati, codice ATC: L02BX03

Meccanismo d'azione

Abiraterone acetato è convertito *in vivo* in abiraterone, un inibitore della biosintesi di ormoni androgeni. Nello specifico, abiraterone inibisce selettivamente l'enzima 17 α -idrossilasi/C17,20-liasi (CYP17). Questo enzima è normalmente espresso ed è necessario alla biosintesi degli ormoni androgeni nei tessuti testicolari, surrenali e nei tessuti prostatici neoplastici. CYP17 catalizza la conversione di pregnenolone e di progesterone in precursori del testosterone, rispettivamente DHEA e androstenedione, mediante 17 α -idrossilazione e clivaggio del legame C17,20. L'inibizione del CYP17 provoca anche un aumento della produzione di mineralcorticoidi da parte delle ghiandole surrenali (vedere paragrafo 4.4).

Il carcinoma della prostata sensibile agli ormoni androgeni risponde al trattamento che riduce i livelli di ormoni androgeni. Le terapie di deprivazione androgenica, come il trattamento con analoghi dell'LHRH o l'orchietomia, riducono la produzione di ormoni androgeni nei testicoli, senza avere alcun effetto sulla produzione di ormoni androgeni da parte delle ghiandole surrenali o nel tumore. Il trattamento con abiraterone riduce il testosterone sierico a livelli non dosabili (con l'impiego dei test in commercio), se somministrato con gli analoghi dell'LHRH (o dopo orchietomia).

Effetti farmacodinamici

Abiraterone acetato riduce il testosterone sierico e altri ormoni androgeni a livelli inferiori a quelli raggiunti con l'impiego dei soli analoghi dell'LHRH o dell'orchietomia. Tale effetto è la conseguenza dell'inibizione selettiva dell'enzima CYP17 richiesto per la biosintesi degli ormoni androgeni. Il PSA funge da biomarcatore nei pazienti con carcinoma della prostata. In uno studio clinico di Fase 3, condotto in pazienti in cui un precedente trattamento chemioterapico con taxani era fallito, il 38% dei pazienti trattati con abiraterone acetato ha mostrato una riduzione di almeno il 50% dei livelli di PSA rispetto al basale, contro il 10% dei pazienti che hanno ricevuto il placebo.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia è stata stabilita in tre studi clinici di Fase 3 multicentrici, randomizzati e controllati con placebo (studi 3011, 302 e 301), condotti in pazienti con mHSPC e mCRPC. Lo studio 3011 ha arruolato pazienti di nuova diagnosi (entro 3 mesi dalla randomizzazione) mHSPC, i quali presentavano fattori prognostici ad alto rischio. La prognosi ad alto rischio è stata definita come la presenza di almeno 2 dei seguenti 3 fattori di rischio: (1) punteggio di Gleason ≥ 8 ; (2) presenza di 3 o più lesioni rilevate dalla scintigrafia ossea; (3) presenza di metastasi viscerali misurabili (ad eccezione delle metastasi linfonodali). Nel braccio trattato, abiraterone acetato è stato somministrato a una dose di 1000 mg al giorno, in associazione a una bassa dose di prednisone da 5 mg una volta al giorno, in aggiunta ad ADT (agonista dell'LHRH o orchietomia), che rappresentava lo standard di cura. I pazienti nel braccio di controllo hanno ricevuto ADT e placebo sia di abiraterone acetato sia di prednisone. Lo studio 302 ha arruolato pazienti naïve al trattamento con docetaxel, mentre lo studio 301 ha arruolato pazienti che avevano ricevuto precedentemente docetaxel. I pazienti stavano assumendo un analogo dell'LHRH o erano stati precedentemente sottoposti a orchietomia. Nel braccio di trattamento con il principio attivo, abiraterone acetato è stato somministrato a una dose di 1000 mg al giorno, in associazione a una dose bassa di prednisone o prednisolone da 5 mg due volte al

giorno. I pazienti del gruppo di controllo hanno ricevuto placebo e una dose bassa di prednisone o prednisolone da 5 mg due volte al giorno.

Le variazioni riscontrate dalla concentrazione sierica di PSA separatamente, non sempre sono predittive di un beneficio clinico. Pertanto, in tutti gli studi clinici è stato raccomandato che i pazienti fossero mantenuti in regime terapeutico con i trattamenti assegnati in studio fino a raggiungere i criteri di interruzione come riportato di seguito per ogni studio clinico.

In tutti gli studi non è stato consentito l'uso di spironolattone poiché lega il recettore androgenico e può far aumentare i livelli di PSA.

Studio 3011 (pazienti con mHSPC ad alto rischio di nuova diagnosi)

Nello studio 3011, (n = 1199) l'età mediana dei pazienti arruolati era di 67 anni. I pazienti trattati con abiraterone acetato erano 832 caucasici (69,4%), 246 asiatici (20,5%), 25 neri o afro-americani (2,1%), 80 altro (6,7%), 13 di razza non nota/non riportata (1,1%) e 3 indio americani o nativi dell'Alaska (0,3%). Il 97% dei pazienti arruolati ha avuto un punteggio del performance score secondo la scala ECOG pari a 0 o 1. Sono stati esclusi i pazienti con metastasi al cervello note, con ipertensione incontrollata, cardiopatia significativa o insufficienza cardiaca di Classe NYHA II-IV. Inoltre, sono stati esclusi pazienti trattati con una precedente farmacoterapia, radioterapia o chirurgia per il cancro alla prostata metastatico, ad eccezione dei pazienti che hanno ricevuto ADT fino ai 3 mesi e che erano sottoposti a radioterapia palliativa o chirurgia per il trattamento di sintomi legati alla malattia metastatica. Gli endpoint co-primari di efficacia erano la sopravvivenza globale (OS) e la sopravvivenza libera da progressione radiografica (rPFS). Il punteggio mediano del dolore al basale, misurato mediante il Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF), era pari a 2,0 in entrambi i gruppi: trattamento e placebo. In aggiunta alle misure degli endpoint co-primari, il beneficio è stato valutato utilizzando anche il tempo della comparsa di eventi a carico del sistema scheletrico (SRE), il tempo alla successiva terapia per il cancro alla prostata, il tempo all'inizio della chemioterapia, il tempo alla progressione del dolore e il tempo alla progressione del PSA. Il trattamento è continuato fino alla progressione della malattia, al ritiro del consenso, al verificarsi di tossicità inaccettabile o al decesso.

La sopravvivenza libera da progressione radiografica è stata definita come il tempo dalla randomizzazione al verificarsi della progressione radiografica o del decesso per qualsiasi causa. La progressione radiografica ha incluso la progressione rilevata mediante scintigrafia ossea (secondo i criteri modificati del *Prostate Cancer Working Group-2* [PCWG2]) o la progressione delle lesioni dei tessuti molli mediante TAC o RMI (in base ai Criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi [Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST] v. 1.1).

È stata osservata una differenza significativa nella rPFS tra i gruppi di trattamento (vedere Tabella 2 e Figura 1).

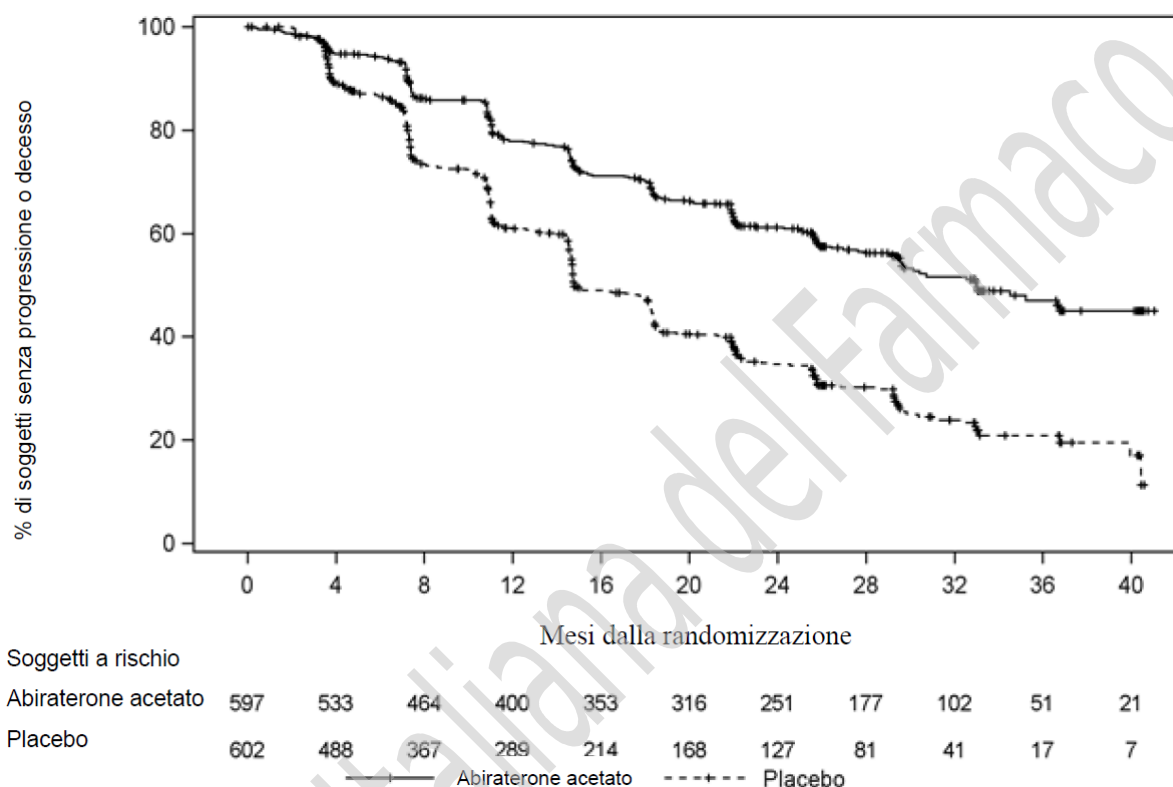
Tabella 2. Sopravvivenza libera da progressione radiografica - analisi stratificata; Popolazione intent-to-treat (Studio PCR 3011)

	Abiraterone acetato con Prednisone	
	AA-P	Placebo
Soggetti randomizzati	597	602
Evento	239 (40,0%)	354 (58,8%)
Censurati	358 (60,0%)	248 (41,2%)
Tempo all'evento (mesi)		
Mediana (IC 95%)	33,02 (29,57, NE)	14,78 (14,69, 18,27)
Intervallo	(0,0+, 41,0+)	(0,0+, 40,6+)
p value ^a	< 0,0001	
Hazard ratio (IC 95%) ^b	0,466 (0,394, 0,550)	

Nota: += osservazione censurata, NE = non valutabile. Nella definizione dell'evento di rPFS, vengono presi in considerazione la progressione radiografica e il decesso. AA-P = soggetti che hanno ricevuto abiraterone acetato e prednisone.

- ^a p value basato sul punteggio risultante dal test log-rank aggiustato per i fattori di stratificazione ECOG (0/1 o 2) e sulla lesione viscerale (assente o presente).
- ^b Rapporto di rischio (*hazard ratio*) basato su modelli di rischio aggiustato per fattori di stratificazione proporzionali. Rapporto di rischio < 1 a favore di AA-P.

Figura 1. Grafico di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione radiografica; popolazione intent-to-treat (Studio PCR 3011)



È stato osservato un miglioramento statisticamente significativo nell'OS a favore di AA-P più ADT con una riduzione del rischio di decesso pari al 34% rispetto al placebo più ADT (HR = 0,66; IC 95%: 0,56, 0,78; $p < 0,0001$) (vedere Tabella 3 e Figura 2).

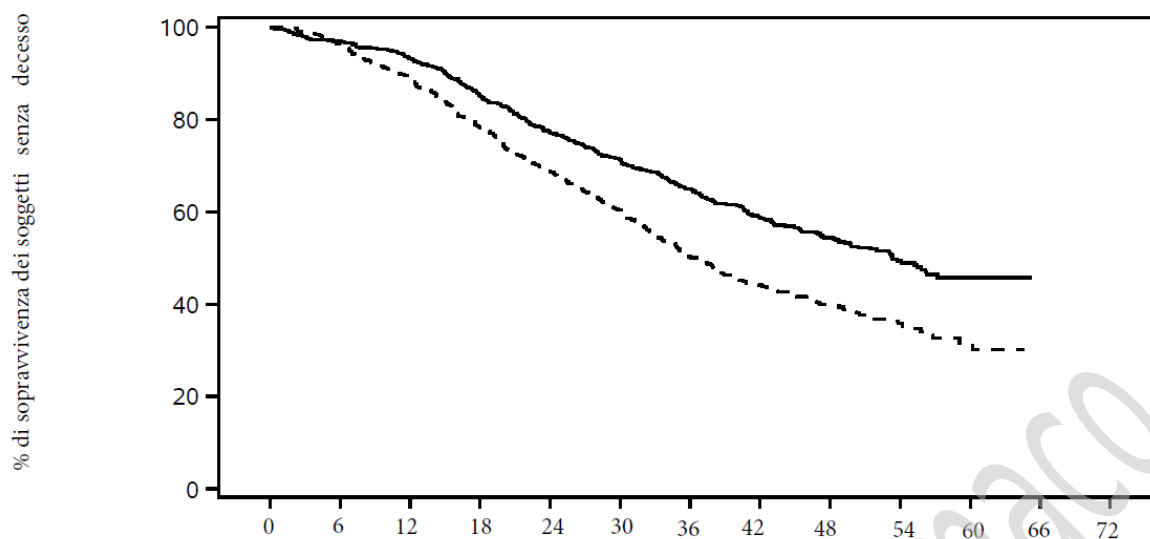
Tabella 3. Overall survival dei pazienti trattati con abiraterone acetato o placebo nello studio PCR3011 (Analisi Intent-to-Treat)

Overall survival	Abiraterone acetate con prednisone (N=597)	Placebo (N=602)
Decessi (%)	275 (46%)	343 (57%)
Mediana di sopravvivenza (mesi) (95% CI)	53.3 (48,2; NS)	36.5 (33,5; 40,0)
Hazard ratio (IC 95%) ¹	0.66 (0,56; 0,78)	

NS = Non stimabile

¹ Il rapporto di rischio (*hazard ratio*) deriva da un modello di rischio aggiustato per fattori di stratificazione proporzionali. Rapporto di rischio <1 a favore di abiraterone con prednisone.

Figura 2. Grafico di Kaplan-Meier della overall survival; Analisi della Popolazione Intent-to-treat nello Studio PCR 3011



Soggetti a rischio	Mesi dalla randomizzazione												
	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	
Abiraterone Acetato	597	565	529	479	425	389	351	311	240	124	40	0	0
Placebo	602	564	505	432	368	315	256	220	165	69	23	0	0

Abiraterone Acetato
 Placebo

Le analisi condotte per tutti i sottogruppi sono a favore del trattamento con abiraterone acetato. L'effetto del trattamento di AA-P sul miglioramento dell'rPFS e dell'OS in tutti i sottogruppi pre specificati era favorevole e coerente con quello della popolazione globale dello studio, ad eccezione del sottogruppo con punteggio pari a 2 secondo la scala ECOG dove non è stata osservata alcuna tendenza al beneficio. Tuttavia la ridotta dimensione del campione (n = 40) costituisce un limite alla delineazione di qualsiasi conclusione significativa.

In aggiunta ai miglioramenti osservati nella *overall survival* e nella rPFS, è stato dimostrato il beneficio del trattamento con abiraterone acetato rispetto al placebo in tutti gli endpoint secondari definiti in modo prospettico.

Studio 302 (pazienti naïve alla chemioterapia)

Questo studio ha arruolato pazienti naïve alla chemioterapia che erano asintomatici o lievemente sintomatici e per i quali la chemioterapia non era ancora indicata clinicamente. Un episodio di dolore più intenso nelle ultime 24 h con punteggio di 0-1 era considerato asintomatico secondo il *Brief Pain Inventory-Short Form* (BPI-SF) e un punteggio di 2-3 era considerato lievemente sintomatico.

Nello studio 302 (n = 1088) l'età mediana dei pazienti arruolati era di 71 anni per i pazienti trattati con abiraterone acetato più prednisone o prednisolone e di 70 anni per i pazienti trattati con placebo più prednisone o prednisolone. I pazienti trattati con abiraterone acetato erano 520 caucasici (95,4%), 15 neri (2,8%), 4 asiatici (0,7%) e 6 altro (1,1%). Il punteggio secondo la scala dell'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) era 0 per il 76% dei pazienti e 1 per il 24% dei pazienti in entrambi i bracci. Il cinquanta per cento dei pazienti aveva solo metastasi ossee, un ulteriore 31% di pazienti aveva metastasi ossee e ai tessuti molli o ai linfonodi e il 19% dei pazienti aveva solo metastasi ai tessuti molli o ai linfonodi. Sono stati esclusi i pazienti con metastasi viscerali. Gli endpoint di efficacia co-primari erano sopravvivenza globale e sopravvivenza libera da progressione radiologica (rPFS). In aggiunta alla misura degli endpoint co-primari, è stato valutato anche il beneficio usando il tempo di utilizzo di oppiacei per il dolore oncologico, il tempo di avvio della chemioterapia citotossica, il tempo di regressione del punteggio alla scala ECOG da ≥ 1 punto e il tempo di progressione del PSA basato sui criteri del *Prostate Cancer Working Group-2* (PCWG2). I trattamenti dello studio sono stati interrotti al momento dell'inequivocabile progressione clinica. I trattamenti potevano anche essere interrotti, a discrezione dello sperimentatore, al momento della confermata progressione radiologica.

La sopravvivenza libera da progressione radiologica (rPFS) era valutata con l'uso di studi di *imaging* sequenziali come definito dai criteri PCWG2 (per le lesioni ossee) e dai criteri modificati di *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST) (per le lesioni ai tessuti molli). Le analisi di rPFS utilizzavano la valutazione radiologica della progressione revisionata centralmente.

All'analisi pianificata di rPFS erano presenti 401 eventi, 150 (28%) pazienti trattati con abiraterone acetato e 251 (46%) pazienti trattati con placebo avevano evidenze radiologiche di progressione o erano morti. È stata osservata una differenza significativa nella rPFS tra i gruppi di trattamento (vedere Tabella 4 e Figura 3).

Tabella 4. Studio 302: sopravvivenza libera da progressione radiologica dei pazienti trattati con abiraterone acetato o placebo in associazione con prednisone o prednisolone più analoghi dell'LHRH o con precedente orchietomia

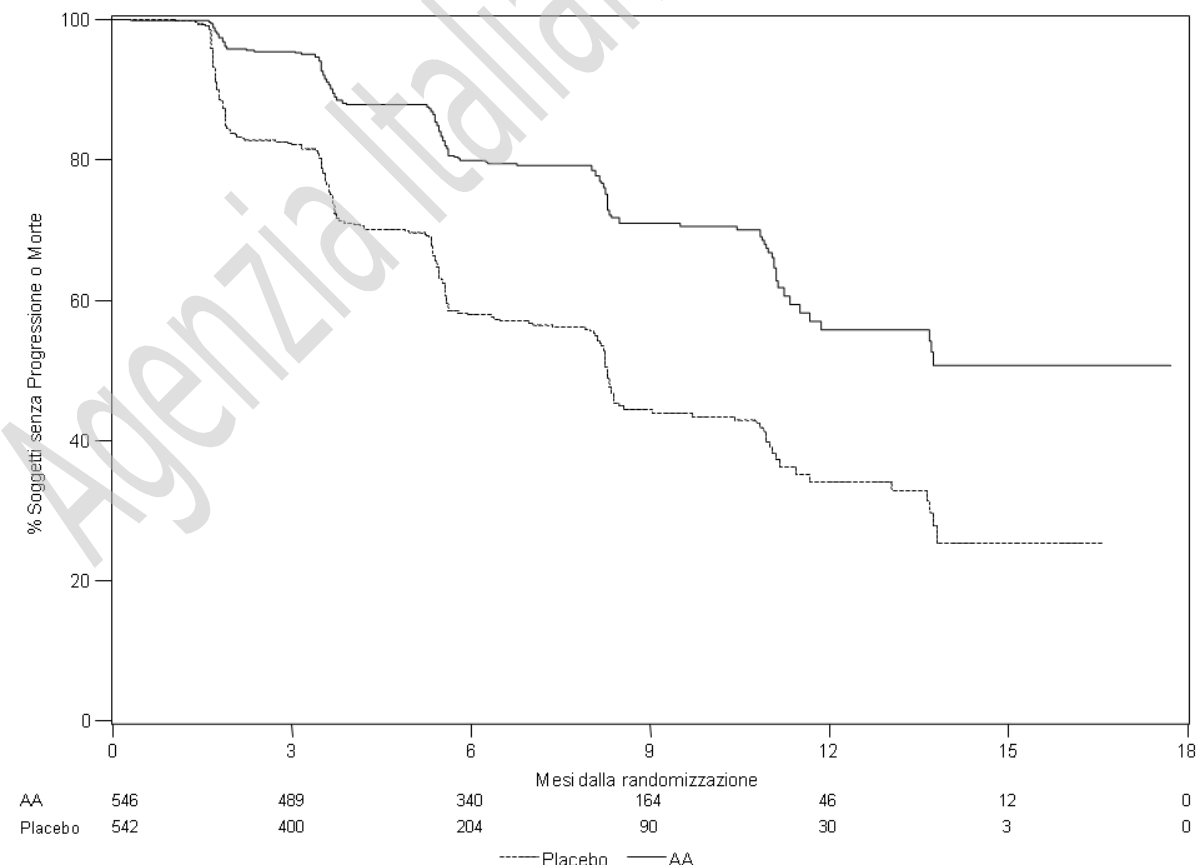
	Abiraterone acetato (N = 546)	Placebo (N = 542)
Sopravvivenza libera da progressione radiologica (rPFS)		
Progressione o morte rPFS	150 (28%)	251 (46%)
rPFS mediana nei mesi (IC 95%)	Non raggiunta (11,66; NE)	8,3 (8,12; 8,54)
valore p*	< 0,0001	
Hazard ratio** (IC 95%)	0,425 (0,347; 0,522)	

NE = Non stimato

* Valore-p basato sul test log-rank aggiustato per i fattori di stratificazione ECOG (0 o 1)

** Rapporto di rischio (*hazard ratio*) < 1 a favore di abiraterone acetato

Figura 3: Curve di sopravvivenza libera da progressione radiologica con il metodo Kaplan Meier in pazienti trattati con abiraterone acetato o placebo in associazione con prednisone o prednisolone più analoghi dell'LHRH o con precedente orchietomia



AA = Abiraterone acetato

Tuttavia, la raccolta dei dati dei pazienti è continuata fino alla data della seconda analisi *ad interim* della *overall survival* (OS). L'esame radiologico di rPFS effettuato dallo sperimentatore è presentato in Tabella 5 e Figura 4 come un follow-up di analisi di sensibilità.

Seicentosette (607) pazienti avevano progressione radiologica o erano morti: 271 (50%) nel gruppo di abiraterone acetato e 336 (62%) nel gruppo placebo. Il trattamento con abiraterone acetato ha ridotto il rischio di progressione radiologica o morte per il 47% rispetto al placebo (HR = 0,530; IC 95%: [0,451; 0,623], $p < 0,0001$). La rPFS mediana era di 16,5 mesi nel gruppo di abiraterone acetato e di 8,3 mesi nel gruppo placebo.

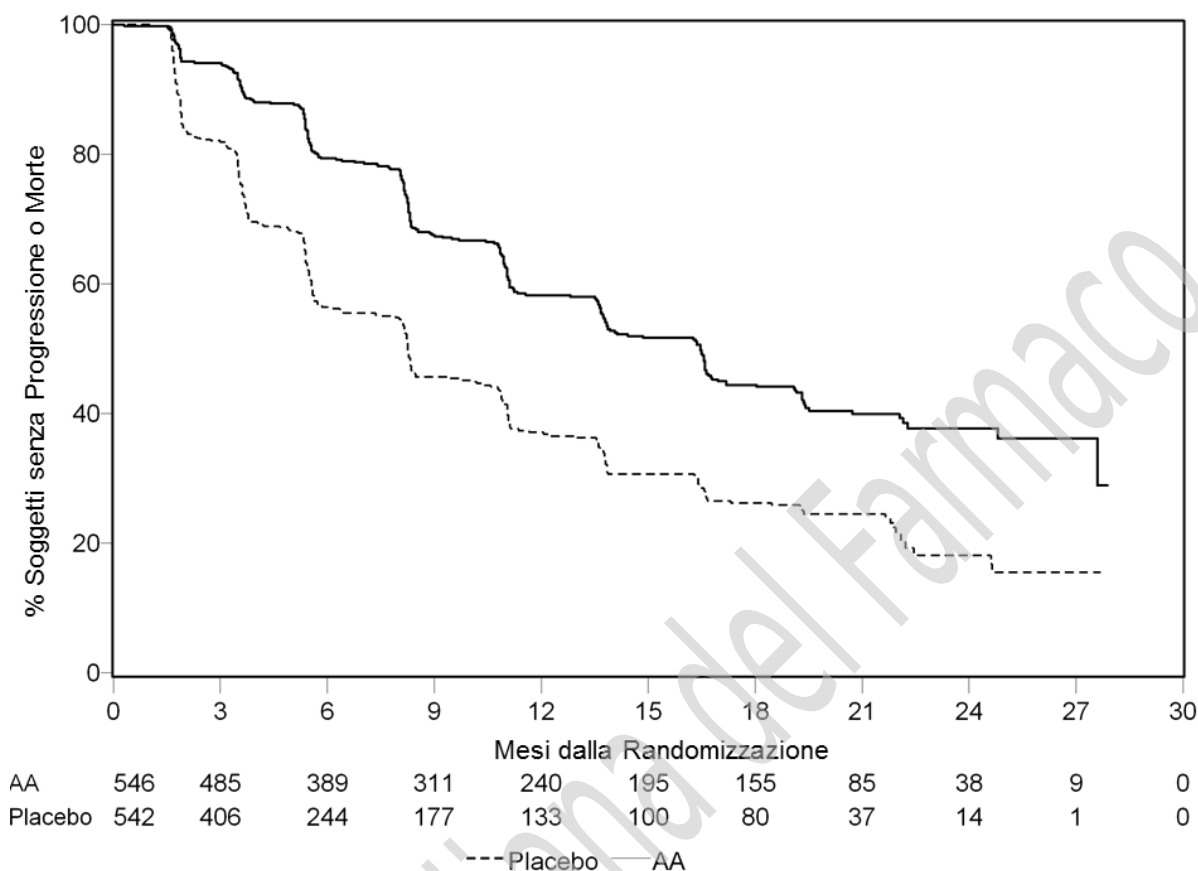
Tabella 5. Studio 302: sopravvivenza libera da progressione radiologica dei pazienti trattati con abiraterone acetato o placebo in associazione con prednisone o prednisolone più analoghi dell'LHRH o con precedente orchietomia (alla seconda analisi *ad interim* di OS-revisione dello sperimentatore)

	Abiraterone acetato (N = 546)	Placebo (N = 542)
Sopravvivenza libera da progressione radiologica (rPFS)		
Progressione o morte	271 (50%)	336 (62%)
rPFS mediana in mesi	16,5	8,3
(95% CI)	(13,80; 16,79)	(8,05; 9,43)
valore-p*	$< 0,0001$	
Hazard ratio** (IC 95%)	0,530 (0,451; 0,623)	

* Valore-p basato sul test log-rank aggiustato per i fattori di stratificazione ECOG (0 o 1)

** Rapporto di rischio (*hazard ratio*) < 1 a favore di abiraterone acetato

Figura 4. Curve di sopravvivenza libera da progressione radiologica con il metodo Kaplan Meier in pazienti trattati con abiraterone acetato o placebo in associazione con prednisone o prednisolone più analoghi dell’LHRH o con precedente orchietomia (alla seconda analisi *ad interim* di OS-revisione dello sperimentatore)



AA = Abiraterone acetato

Un’analisi *ad interim* pianificata (IA) per la OS è stata condotta dopo l’osservazione di 333 decessi. Sulla base del notevole beneficio clinico osservato lo studio è stato aperto e il trattamento con abiraterone acetato è stato offerto ai pazienti del gruppo placebo. L’*overall survival* era più lunga per abiraterone acetato rispetto al placebo con una riduzione del 25% del rischio di morte (HR = 0,752; IC 95%: [0,606; 0,934], p = 0,0097), ma l’OS non era matura e i risultati *ad interim* non soddisfacevano i limiti di interruzione prefissati per la significatività statistica (vedere Tabella 4). Si è continuato ad osservare la sopravvivenza dopo questa IA.

L’analisi finale pianificata per l’OS è stata condotta dopo l’osservazione di 741 decessi (follow up mediano di 49 mesi). Il sessantacinque per cento dei pazienti (354 su 546) trattati con abiraterone acetato, rispetto al 71% (387 su 542) dei pazienti trattati con placebo, è deceduto. Un vantaggio in OS statisticamente significativo nel gruppo trattato con abiraterone acetato è stato dimostrato con una riduzione del 19,4% nel rischio di morte (HR = 0,806; 95% CI: [0,697; 0,931], p = 0,0033) e un miglioramento della OS mediana di 4,4 mesi (abiraterone acetato 34,7 mesi, placebo 30,3 mesi) (vedere Tabella 6 e Figura 5). Questo miglioramento è stato dimostrato nonostante il 44% dei pazienti del braccio placebo abbia ricevuto abiraterone acetato come terapia successiva.

Tabella 6. Studio 302: *Overall survival* dei pazienti trattati con abiraterone acetato o placebo in associazione con prednisone o prednisolone più analoghi dell’LHRH o con precedente orchietomia

	Abiraterone acetato (N = 546)	Placebo (N = 542)
Analisi di sopravvivenza ad interim		

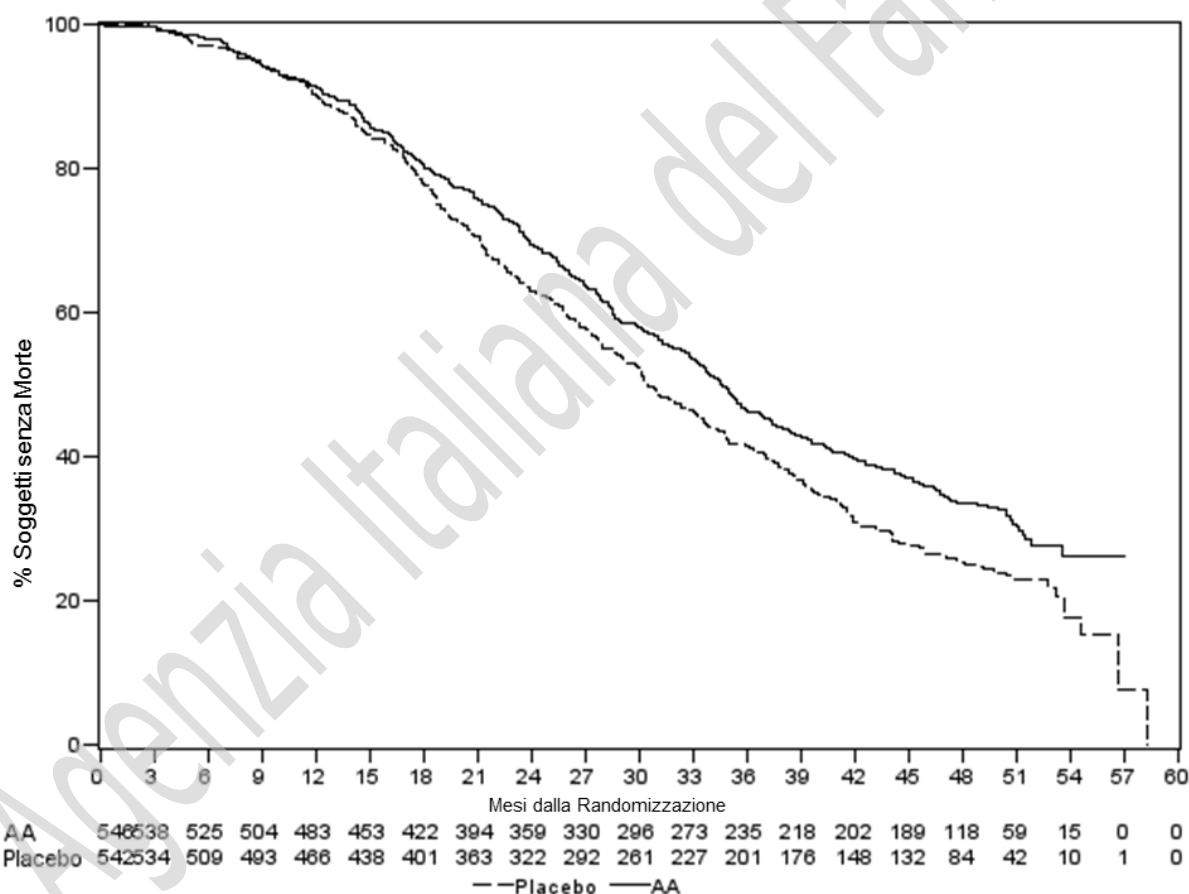
Decessi (%)	147 (27%)	186 (34%)
Sopravvivenza mediana (mesi) (IC 95%)	Non raggiunta (NE; NE)	27,2 (25,95; NE)
valore-p*		0,0097
Hazard ratio** (IC 95%)		0,752 (0,606; 0,934)
Analisi di sopravvivenza finale		
Decessi (%)	354 (65%)	387 (71%)
Overall survival mediana in mesi (IC 95%)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
valore-p*		0,0033
Hazard ratio** (IC 95%)		0,806 (0,697; 0,931)

NE = Non stimato

* Valore-p basato sul test log-rank aggiustato per i fattori di stratificazione ECOG (0 o 1)

** Rapporto di rischio (*hazard ratio*) < 1 a favore di abiraterone acetato

Figura 5. Curve di sopravvivenza con il metodo Kaplan Meier in pazienti trattati con abiraterone acetato o placebo in associazione con prednisone o prednisolone più analoghi dell'LHRH o con precedente orchietomia, analisi finale



AA = Abiraterone acetato

Oltre ai miglioramenti osservati nella *overall survival* e rPFS, il beneficio è stato dimostrato per il trattamento con abiraterone acetato rispetto al placebo in tutti gli *endpoint* secondari come riportato di seguito:

Tempo di progressione del PSA basato sui criteri PCWG2: il tempo mediano di progressione del PSA era di 11,1 mesi per i pazienti che hanno ricevuto abiraterone acetato e 5,6 mesi per i pazienti che hanno ricevuto il placebo (HR = 0,488; IC 95%: [0,420; 0,568], $p < 0,0001$). Il tempo di progressione del PSA era circa il doppio con il trattamento con abiraterone acetato (HR = 0,488). La percentuale dei pazienti con una risposta confermata del PSA era maggiore nel gruppo abiraterone acetato rispetto al

gruppo placebo (62% vs 24%; $p < 0,0001$). Nei pazienti con malattia ai tessuti molli misurabile, sono stati osservati un numero significativamente aumentato di risposte complete e parziali tumorali con il trattamento con abiraterone acetato.

Tempo all'uso di oppiacei per il dolore oncologico: il tempo mediano all'uso di oppiacei per il dolore causato dal carcinoma della prostata al tempo dell'analisi finale era di 33,4 mesi per i pazienti che ricevevano abiraterone acetato e di 23,4 mesi per i pazienti che ricevevano placebo (HR = 0,721; IC 95%: [0,614; 0,846], $p < 0,0001$).

Tempo alla chemioterapia citotossica: il tempo mediano alla chemioterapia citotossica era di 25,2 mesi per i pazienti che ricevevano abiraterone acetato e di 16,8 mesi per i pazienti che ricevevano placebo (HR = 0,580; IC 95%: [0,487; 0,691], $p < 0,0001$).

Tempo al peggioramento del punteggio della scala ECOG ≥ 1 punto: il tempo mediano al peggioramento del punteggio alla scala ECOG ≥ 1 punto era di 12,3 mesi per i pazienti che ricevevano abiraterone acetato e di 10,9 mesi per i pazienti che ricevevano placebo (HR = 0,821; IC 95%: [0,714; 0,943], $p = 0,0053$).

I seguenti endpoint hanno dimostrato un vantaggio statisticamente significativo a favore del trattamento con abiraterone acetato.

Risposta obiettiva: la risposta obiettiva era definita come la percentuale di pazienti con malattia misurabile che raggiungeva una risposta completa o parziale in accordo con i criteri RECIST (era richiesta una grandezza basale del linfonodo ≥ 2 cm per essere considerata una lesione target). La percentuale di pazienti con malattia misurabile al basale con una risposta obiettiva era del 36% nel gruppo abiraterone acetato e del 16% nel gruppo placebo ($p < 0,0001$).

Dolore: il trattamento con abiraterone acetato ha significativamente ridotto il rischio di progressione dell'intensità del dolore medio per il 18% rispetto al gruppo placebo ($p = 0,0490$). Il tempo mediano della progressione era di 26,7 mesi nel gruppo abiraterone acetato e di 18,4 mesi nel gruppo placebo.

Tempo al peggioramento del *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate* FACT-P (punteggio totale): il trattamento con abiraterone acetato ha ridotto il rischio di peggioramento del FACT-P (punteggio totale) del 22% rispetto al placebo ($p = 0,0028$). Il tempo mediano al peggioramento del FACT-P (punteggio totale) era di 12,7 mesi nel gruppo abiraterone acetato e di 8,3 mesi nel gruppo placebo.

Studio 301 (pazienti che hanno ricevuto in precedenza chemioterapia)

Lo studio 301 ha arruolato pazienti che avevano ricevuto docetaxel in precedenza. Non era richiesto che i pazienti fossero in progressione durante docetaxel, poiché la tossicità a questa chemioterapia poteva aver portato all'interruzione. I pazienti proseguivano i trattamenti in studio fino alla progressione del PSA (aumento del 25% confermato rispetto ai livelli basali/più bassi del paziente), unitamente alla progressione radiologica definita dal protocollo e alla progressione sintomatica o clinica. Sono stati esclusi da questo studio i pazienti con precedente trattamento con ketoconazolo per il carcinoma prostatico. L'endpoint primario di efficacia era la sopravvivenza globale (overall survival).

L'età media di pazienti arruolati era di 69 anni (intervallo 39-95). I pazienti trattati con abiraterone acetato erano 737 caucasici (93,2%), 28 neri (3,5%), 11 asiatici (1,4%) e 14 altro (1,8%). L'11% dei pazienti arruolati ha avuto un punteggio del *performance score* secondo la scala ECOG di 2; il 70% ha presentato evidenze radiografiche di una progressione della patologia con o senza progressione del PSA; il 70% era stato sottoposto ad una precedente chemioterapia citotossica e il 30% a due. Nell'11% dei pazienti trattati con abiraterone acetato, erano presenti metastasi epatiche.

In un'analisi pianificata, condotta dopo 552 decessi, era deceduto il 42% (333 su 797) dei pazienti trattati con abiraterone acetato, rispetto al 55% (219 su 398) dei pazienti trattati con placebo. È stato

osservato un miglioramento statisticamente significativo della *overall survival* media dei pazienti trattati con abiraterone acetato (vedere Tabella 7).

Tabella 7. Overall survival dei pazienti trattati con abiraterone acetato o placebo in associazione a prednisone o prednisolone e analoghi dell’LHRH o con precedente orchietomia

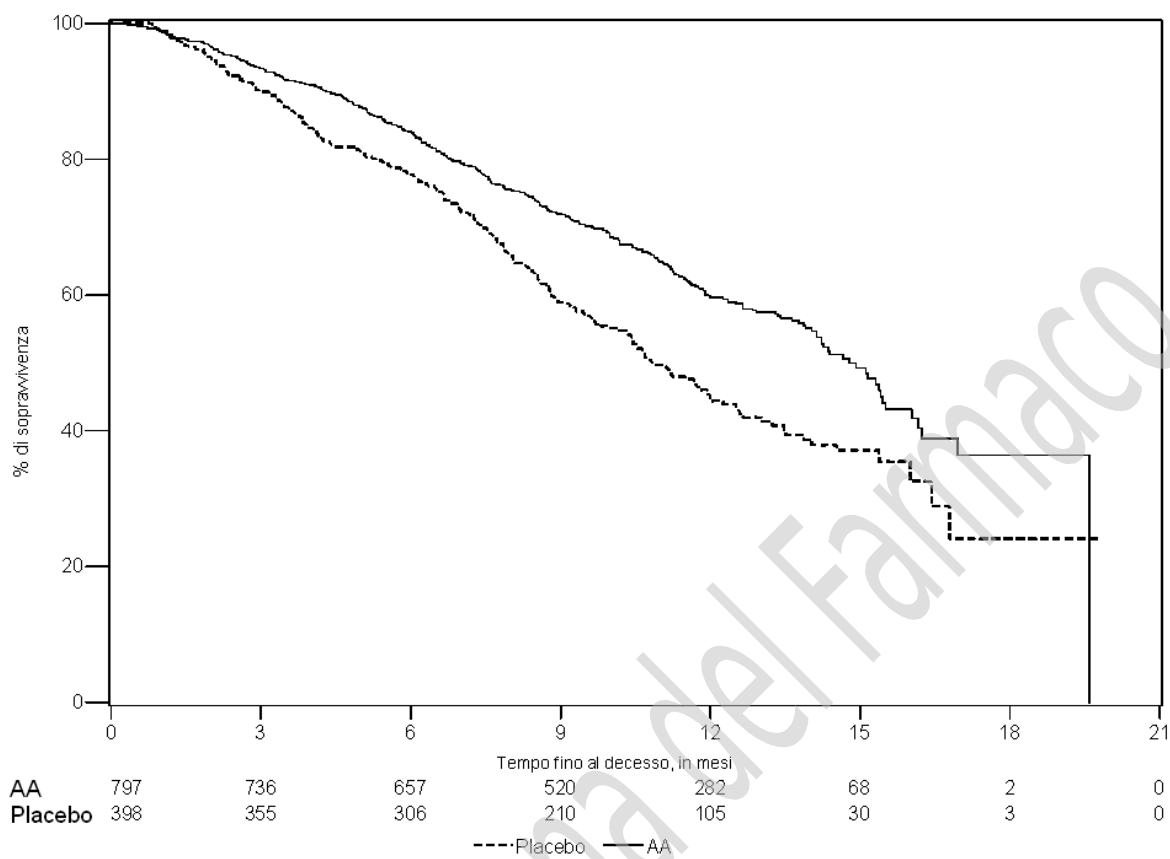
	Abiraterone acetato (N = 797)	Placebo (N = 398)
Analisi primaria di sopravvivenza		
Decessi (%)	333 (42%)	219 (55%)
Sopravvivenza mediana (mesi) (95% CI)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
Valore-p ^a	< 0,0001	
Hazard ratio (95% IC) ^b	0,646 (0,543; 0,768)	
Analisi aggiornata di sopravvivenza		
Decessi (%)	501 (63%)	274 (69%)
Sopravvivenza mediana (mesi) (95% IC)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
Hazard ratio (95% IC) ^b	0,740 (0,638; 0,859)	

^a Valore-p basato sul test log-rank aggiustato per i fattori di stratificazione ECOG (0-1 contro 2), punteggio del dolore (assente contro presente), numero di precedenti regimi chemioterapici (1 contro 2), e tipo di progressione della malattia (solo PSA contro radiologica).

^b Rapporto di rischio (*hazard ratio*) basato su modelli di rischio aggiustato per fattori di stratificazione. Rapporto di rischio < 1 a favore di abiraterone acetato

In tutte le fasi di valutazione, dopo pochi mesi iniziali di trattamento, una percentuale più elevata di pazienti trattati con abiraterone acetato è rimasta in vita, rispetto alla percentuale di pazienti che hanno ricevuto placebo (vedere Figura 6).

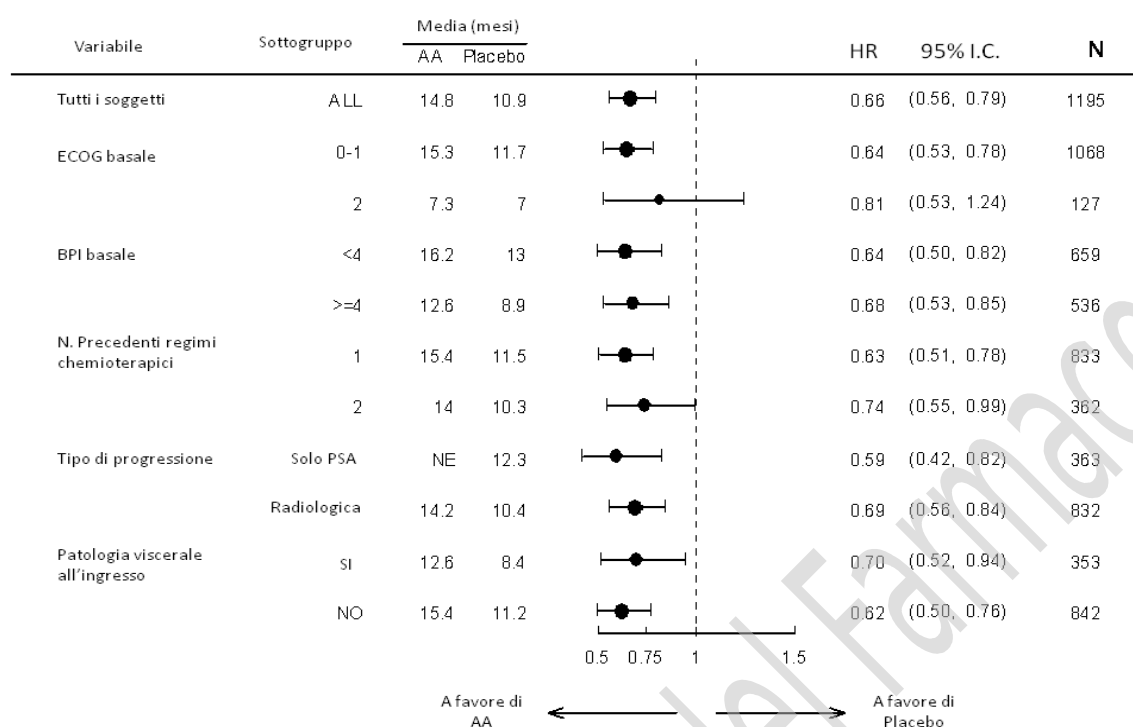
Figura 6. Curve di sopravvivenza con il metodo Kaplan Meier relative a pazienti trattati con abiraterone acetato o placebo in associazione a prednisone o prednisolone e analoghi dell'LHRH o con precedente orchiectomia



AA = Abiraterone acetato

Le analisi di sopravvivenza in sottogruppi hanno mostrato un notevole beneficio in termini di sopravvivenza per il trattamento con abiraterone acetato (vedere Figura 7).

Figura 7. Overall survival per sottogruppo: rapporto di rischio (*hazard ratio*) e intervallo di confidenza al 95%



AA = Abiraterone acetato; BPI = *Brief Pain Inventory* (breve questionario per la valutazione del dolore); IC = intervallo di confidenza; ECOG PS = *Performance Score* secondo la scala *Eastern Cooperative Oncology Group*; HR = rapporto di rischio (*hazard ratio*); NE = non valutabile

Oltre al miglioramento osservato nella sopravvivenza *overall survival*, tutti gli *endpoint* secondari dello studio erano a favore di abiraterone acetato, oltre a essere statisticamente significativi dopo l'aggiustamento per le analisi multiple, in base a quanto segue.

I pazienti trattati con abiraterone acetato hanno evidenziato una percentuale di risposta del PSA totale significativamente superiore (definito come una riduzione $\geq 50\%$ dal basale), rispetto ai pazienti che hanno ricevuto placebo (38% vs 10%; $p < 0,0001$).

Il tempo medio per la progressione del PSA era di 10,2 mesi per i pazienti trattati con abiraterone acetato e 6,6 mesi per i pazienti trattati con placebo (HR = 0,580; IC al 95%: [0,462; 0,728], $p < 0,0001$).

La sopravvivenza media libera da progressione, constatata mediante esame radiologico, era di 5,6 mesi per i pazienti trattati con abiraterone acetato e di 3,6 mesi per i pazienti trattati con placebo (HR = 0,673; IC al 95%: [0,585; 0,776], $p < 0,0001$).

Dolore

La percentuale di pazienti che ha riportato un'attenuazione del dolore era significativamente maggiore da un punto di vista statistico nel gruppo trattato con abiraterone acetato rispetto a quella del gruppo trattato con placebo (44% vs 27%, $p = 0,0002$). Il paziente *responder* per l'attenuazione del dolore è stato definito come un paziente che ha evidenziato una riduzione di almeno il 30% rispetto al basale nel punteggio relativo all'intensità del peggior dolore secondo il BPI SF, nel corso delle ultime 24 ore, senza alcun incremento nel punteggio relativo all'utilizzo di analgesici, osservata in due valutazioni consecutive a quattro settimane di distanza. Solo i pazienti con un punteggio di ≥ 4 e almeno un punteggio relativo al dolore post-basale sono stati analizzati (N = 512) per individuare l'attenuazione del dolore.

Una percentuale minore di pazienti trattati con abiraterone acetato ha avuto una progressione del dolore rispetto ai pazienti che hanno assunto placebo a 6 (22% vs 28%), 12 (30% vs 38%) e 18 mesi

(35% vs 46%). La progressione del dolore è stata definita come un aumento rispetto al basale $\geq 30\%$ del punteggio relativo all'intensità del peggior dolore secondo il BPI SF nel corso delle precedenti 24 ore, senza una riduzione del punteggio relativo all'utilizzo di analgesici, osservato in due visite consecutive, o un aumento $\geq 30\%$ del punteggio relativo all'utilizzo di analgesici, osservato in due visite consecutive. Il tempo intercorso fino alla progressione del dolore al 25 percentile, era di 7,4 mesi nel gruppo trattato con abiraterone acetato, rispetto ai 4,7 mesi del gruppo trattato con placebo.

Eventi a carico del sistema scheletrico

Una percentuale inferiore di pazienti del gruppo trattato con abiraterone acetato ha presentato eventi a carico del sistema scheletrico, rispetto ai pazienti del gruppo con placebo a 6 mesi (18% vs 28%), 12 mesi (30% vs 40%) e 18 mesi (35% vs 40%). Nel gruppo di trattamento con abiraterone acetato, il tempo intercorso fino al primo evento a carico del sistema scheletrico al 25 percentile era il doppio di quello del gruppo di controllo a 9,9 mesi rispetto a 4,9 mesi. Un evento a carico del sistema scheletrico era definito come frattura patologica, compressione del midollo spinale, radiazione palliativa alle ossa o intervento chirurgico alle ossa.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con il medicinale di riferimento contenente abiraterone acetato in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il carcinoma avanzato della prostata. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo la somministrazione di abiraterone acetato, è stato studiato il profilo farmacocinetico di abiraterone e abiraterone acetato in soggetti sani, in pazienti con carcinoma metastatico avanzato della prostata e in soggetti senza tumore con compromissione epatica o renale. Abiraterone acetato è rapidamente convertito *in vivo* in abiraterone, un inibitore della biosintesi degli ormoni androgeni (vedere paragrafo 5.1).

Assorbimento

Dopo la somministrazione orale di abiraterone acetato a digiuno, il tempo impiegato per raggiungere la concentrazione plasmatica massima di abiraterone è di circa 2 ore.

La somministrazione di abiraterone acetato con il cibo, rispetto alla somministrazione a digiuno, genera un aumento dell'esposizione sistemica media ad abiraterone fino a 10 volte [AUC] e fino a 17 volte [C_{max}] superiore, in base ai grassi contenuti nel pasto. Data la normale variazione del contenuto e della composizione dei pasti, l'assunzione di abiraterone durante i pasti può comportare esposizioni altamente variabili. Pertanto, abiraterone acetato non deve essere assunto con il cibo. Deve essere assunto almeno un'ora prima o almeno due ore dopo il pasto. Le compresse devono essere deglutite intere con un po' d'acqua (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

Il legame di abiraterone, marcato con isotopo radioattivo ^{14}C , alle proteine plasmatiche umane è del 99,8%. Il volume apparente di distribuzione è di circa 5.630 l, valore indicativo di una distribuzione estensiva di abiraterone acetato nei tessuti periferici.

Biotrasformazione

Dopo la somministrazione di abiraterone acetato, marcato con isotopo radioattivo ^{14}C in capsule, abiraterone acetato viene idrolizzato ad abiraterone, sottoposto poi a metabolismo, inclusi solfatazione, idrossilazione e ossidazione, principalmente a livello epatico. La maggior parte della radioattività presente nella circolazione (circa il 92%) è stata riscontrata sotto forma di metaboliti di abiraterone. Due metaboliti principali dei 15 rilevabili, abiraterone solfato e N-ossido abiraterone solfato, rappresentano ciascuno circa il 43% della radioattività totale.

Eliminazione

L'emivita media di abiraterone nel plasma è di circa 15 ore, in base ai dati ricavati dai soggetti sani. In seguito alla somministrazione orale di una dose di abiraterone acetato da 1000 mg marcato con isotopo radioattivo ¹⁴C, l'88% circa della dose radioattiva è stata recuperata nelle feci e il 5% circa nell'urina. I composti principali presenti nelle feci sono abiraterone acetato e abiraterone invariati (rispettivamente, il 55% e il 22% circa della dose somministrata).

Compromissione renale

La farmacocinetica di abiraterone acetato è stata confrontata in pazienti con nefropatia terminale, sottoposti a una programmazione stabile di emodialisi rispetto ai soggetti di controllo corrispondenti, con funzionalità renale normale. L'esposizione sistemica ad abiraterone acetato dopo una singola dose orale da 1000 mg non è aumentata nei pazienti con nefropatia terminale sottoposti a dialisi. La somministrazione in pazienti con compromissione renale, compresa quella severa, non necessita di alcuna riduzione della dose (vedere paragrafo 4.2). Tuttavia, non ci sono esperienze cliniche nei pazienti con carcinoma alla prostata e compromissione renale severa. Si raccomanda cautela in questi pazienti.

Compromissione epatica

La farmacocinetica di abiraterone acetato è stata esaminata in soggetti con compromissione epatica pre-esistente di grado lieve o moderato (rispettivamente, Classe A e B di Child-Pugh) e nei soggetti sani di controllo. L'esposizione sistemica ad abiraterone acetato dopo una singola dose orale da 1.000 mg è aumentata di circa l'11% e il 260% rispettivamente nei soggetti con compromissione epatica pre-esistente lieve e moderata. L'emivita media di abiraterone acetato è risultata prolungata a circa 18 ore in soggetti con compromissione epatica lieve e a circa 19 ore in quelli con compromissione epatica moderata.

In un altro studio clinico, la farmacocinetica di abiraterone acetato è stata esaminata in soggetti con compromissione epatica pre-esistente severa (n = 8) (Classe C di Child-Pugh) e in 8 soggetti sani di controllo con normale funzione epatica. L'AUC ad abiraterone è risultata aumentata all'incirca del 600% e la frazione libera del farmaco dell'80% nei soggetti con severa compromissione epatica rispetto ai soggetti con normale funzione epatica.

Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione epatica pre-esistente di grado lieve.

L'uso di abiraterone acetato deve essere valutato con cautela nei pazienti con compromissione epatica moderata nei quali il beneficio deve chiaramente superare il possibile rischio (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Abiraterone acetato non deve essere usato in pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

Per i pazienti che sviluppano epatotossicità durante il trattamento, può rendersi necessaria una sospensione del trattamento e un aggiustamento della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In tutti gli studi di tossicità negli animali, è stata osservata una riduzione significativa dei livelli di testosterone circolanti. Di conseguenza, è stata riscontrata una riduzione del peso degli organi e variazioni morfologiche e/o istopatologiche degli organi riproduttivi e delle ghiandole surrenali, pituitaria e mammarie. Tutte le variazioni hanno mostrato una reversibilità completa o parziale. Le variazioni degli organi riproduttivi e di quelli sensibili agli ormoni androgeni sono compatibili con la farmacologia di abiraterone acetato. Tutte le variazioni ormonali farmaco-correlate si sono invertite o si sono risolte dopo un periodo di recupero di 4 settimane.

Negli studi di fertilità nei ratti sia maschi che femmine, abiraterone acetato ha ridotto la fertilità, effetto che è completamente reversibile in 4 – 16 settimane dopo l'interruzione di abiraterone acetato.

In uno studio di tossicità dello sviluppo sul ratto, abiraterone acetato ha influenzato la gravidanza, comprese la riduzione del peso fetale e la sopravvivenza. Sono stati osservati gli effetti sui genitali esterni sebbene abiraterone acetato non fosse teratogeno.

In questi studi di fertilità e tossicità dello sviluppo eseguiti sul ratto, tutti gli effetti erano correlati alla attività farmacologica di abiraterone acetato.

A parte le variazioni riscontrate negli organi riproduttivi in tutti gli studi tossicologici condotti negli animali, i dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogenicità. Abiraterone acetato non è risultato cancerogeno in uno studio di 6 mesi nel topo transgenico (Tg.rasH2). In uno studio di cancerogenicità di 24 mesi nel ratto, abiraterone acetato ha aumentato l'incidenza di neoplasie delle cellule interstiziali nei testicoli. Si ritiene che questo risultato sia correlato all'azione farmacologica di abiraterone acetato ed è ratto-specifica. Abiraterone acetato non è risultato cancerogeno nei ratti femmina.

Valutazione del rischio ambientale (Environmental risk assessment, ERA)

Il principio attivo abiraterone acetato comporta un rischio per l'ambiente acquatico, specialmente per i pesci.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina (E460)
Croscarmellosa sodica (E468)
Ipromellosa
Sodio laurilsolfato
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato (E572)

Rivestimento

Alcool polivinilico (E1203)
Diossido di titanio (E171)
Macrogol (E1521)
Talco (E553 b)
Ossido di ferro rosso (E172)
Ossido di ferro nero (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister divisibili per dose unitaria in PVC/PVdC-alluminio da 56 x 1 e/o 60 x 1 compresse rivestite con film in una scatola di cartone.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

A causa del meccanismo d'azione, questo medicinale può recare danni al feto in via di sviluppo; pertanto, le donne in gravidanza o in età fertile non devono manipolarlo senza usare una protezione, ad esempio i guanti.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Questo medicinale può comportare un rischio per l'ambiente acquatico (vedere paragrafo 5.3).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Spagna

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1512/002
EU/1/20/1512/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Synthon Hispania S.L.
Castelló 1
Polígono Las Salinas
08830 Sant Boi de Llobregat
Spagna

Synthon B.V.
Microweg 22
6545 CM Nijmegen
Paesi Bassi

Wessling Hungary Kft
Anonymus u. 6, Budapest,
1045, Ungheria

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, Barcellona,
08040 Barcellona, Spagna

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
ul.Lutomierska 50,
95-200, Pabianice,
Polonia

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Malta

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Agenzia Italiana del Farmaco