

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Abiraterone Mylan 500 mg compresse rivestite con film
Abiraterone Mylan 1000 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Abiraterone Mylan 500 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 500 mg di abiraterone acetato equivalente a 446 mg di abiraterone.

Abiraterone Mylan 1000 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 1000 mg di abiraterone acetato equivalente a 893 mg di abiraterone.

Eccipiente(i) con effetti noti

Abiraterone Mylan 500 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film da 500 mg contiene 68 mg di lattosio monoidrato (vedere paragrafo 4.4).

Abiraterone Mylan 1000 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film da 1000 mg contiene 136 mg di lattosio monoidrato (vedere paragrafo 4.4).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

Abiraterone Mylan 500 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film di forma ovale (19 mm di lunghezza e 10 mm di larghezza), di colore marrone, con impresso "500" su un lato.

Abiraterone Mylan 1000 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film di forma ovale (23 mm di lunghezza e 11 mm di larghezza), di colore da bianco a biancastro, con una linea d'incisione su un lato e liscia dall'altro lato. La linea d'incisione serve per agevolarne la rottura al fine d'ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Abiraterone Mylan è indicato insieme a prednisone o prednisolone per:

- il trattamento del carcinoma 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 carcinoma 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 o una compressa da 1000 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 Mylan è indicato con 5 mg di prednisone o prednisolone al giorno. Per l'mCRPC, Abiraterone Mylan 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 Mylan.

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 Mylan 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 Mylan, 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 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 della scala Child-Pugh). Non si può prevedere alcun aggiustamento della dose. L'uso di Abiraterone Mylan 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 Mylan 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 Mylan nella popolazione pediatrica.

Modo di somministrazione

Abiraterone Mylan è per uso orale.

Le compresse devono essere assunte come singola dose una volta al giorno a stomaco vuoto.

Abiraterone Mylan deve essere assunto almeno due ore dopo il pasto e non deve essere ingerito cibo per almeno un'ora dopo aver assunto le compresse. Le compresse da 500 mg devono essere deglutite intere con un po' di acqua.

Le compresse rivestite con film da 1000 mg di Abiraterone Mylan possono essere divise per facilitare la deglutizione. Le compresse da 1000 mg devono essere deglutite con un po' di acqua.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad 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 Mylan 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 Mylan 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 Mylan deve essere usato con cautela nei pazienti con anamnesi positiva per patologia cardiovascolare. Gli studi clinici di Fase 3 condotti con abiraterone 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 scompenso cardiaco 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 Mylan 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. 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 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.

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 Mylan 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 Mylan 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 e 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 Mylan 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 Mylan 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 misurato frequentemente 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 Mylan.

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 ad abiraterone (vedere paragrafo 4.5).

Associazione di abiraterone e prednisone/prednisolone con Ra-223

Il trattamento con abiraterone 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 Mylan in associazione con prednisone/prednisolone.

Eccipienti con effetti noti

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da 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 compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetto del cibo su abiraterone

La somministrazione insieme al cibo aumenta significativamente l'assorbimento di abiraterone. 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).

Interazioni 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 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.

Potenziale influenza sull'esposizione di altri medicinali

Abiraterone 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, flecainide, 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 farmaco-farmaco 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 Mylan 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 Mylan non è raccomandato (vedere paragrafo 5.1).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili

Non esistono dati relativi all'uso di abiraterone 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 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 Mylan 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 Mylan non è indicato 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 Mylan 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 composti 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 di aspartato aminotransferasi aumentate. Altre importanti reazioni avverse includono patologie cardiache, epatotossicità, fratture ed alveolite allergica.

Abiraterone 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 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 e l'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
Patologie 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 nota: 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, disfunzione del ventricolo sinistro 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 aumento di ALT e AST e funzione epatica anormale.

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 di aspartato aminotransferasi aumentate, ipokaliemia, insufficienza cardiaca, fibrillazione atriale e fratture di Grado 4 (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 nella popolazione ormono-sensibile (studio 3011) rispetto all'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 delle reazioni avverse selezionate

Reazioni cardiovascolari

I tre studi clinici di Fase 3 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 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. Dieci pazienti, che avevano ricevuto abiraterone, hanno interrotto 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). Questi 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 funzione 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 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 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. Test di funzionalità epatica anormali, osservati nei pazienti che hanno preso parte agli studi clinici, sono stati gestiti fermamente 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 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 non controllata, 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

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).

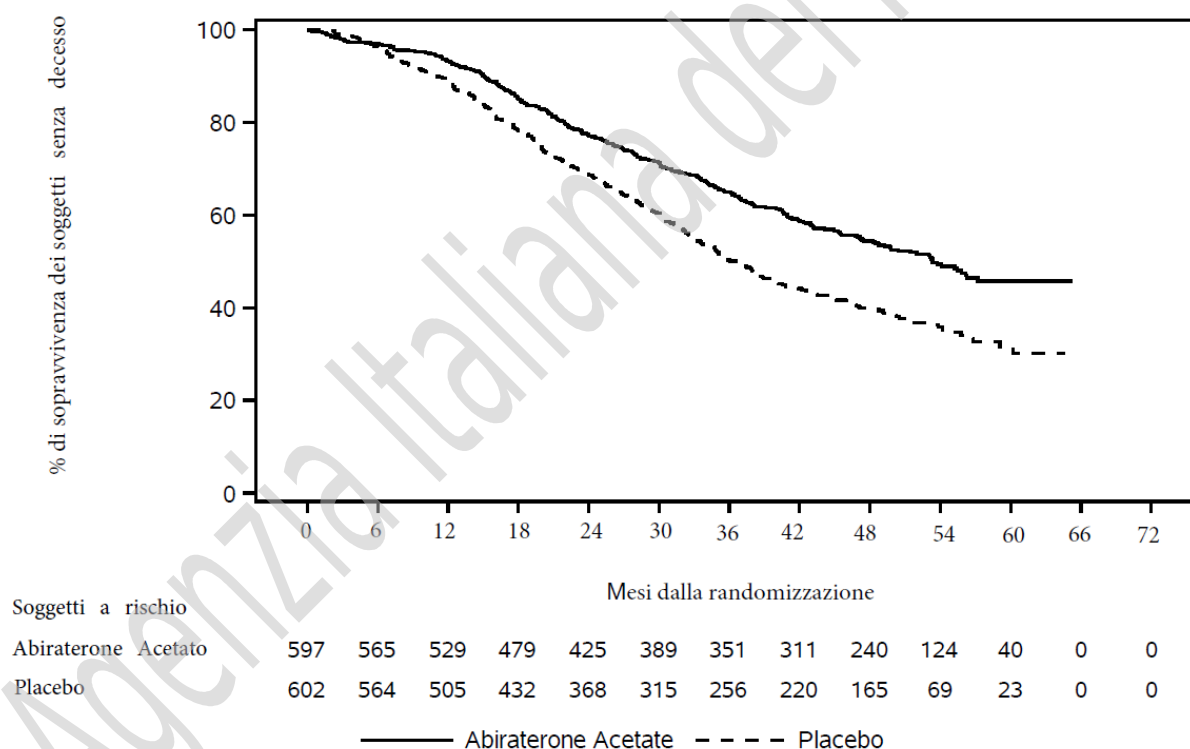
Tabella 3: Sopravvivenza globale dei pazienti trattati con abiraterone acetato o placebo nello studio PCR3011 (Analisi Intent-to-Treat)

Sopravvivenza globale	Abiraterone acetato con prednisone (N=597)	Placebo (N=602)
Decessi (%)	275 (46%)	343 (57%)
Sopravvivenza mediana (mesi) (IC 95%)	53,3 (48,2; NE)	36,5 (33,5; 40,0)
Hazard ratio (IC 95%) ¹	0,66 (0,56; 0,78)	

NE = non valutabile

¹ Il rapporto di rischio (*hazard ratio*) basato su modelli di rischio aggiustato per fattori di stratificazione proporzionali. Rapporto di rischio (*hazard ratio*) < 1 a favore di abiraterone acetato con prednisone.

Figura 2: Grafico di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale; Analisi della Popolazione Intent-to-treat nello Studio PCR3011



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 era favorevole e consistente in tutti i sottogruppi pre-specificati e coerente a 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 sopravvivenza globale 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 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 per gruppo razziale 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

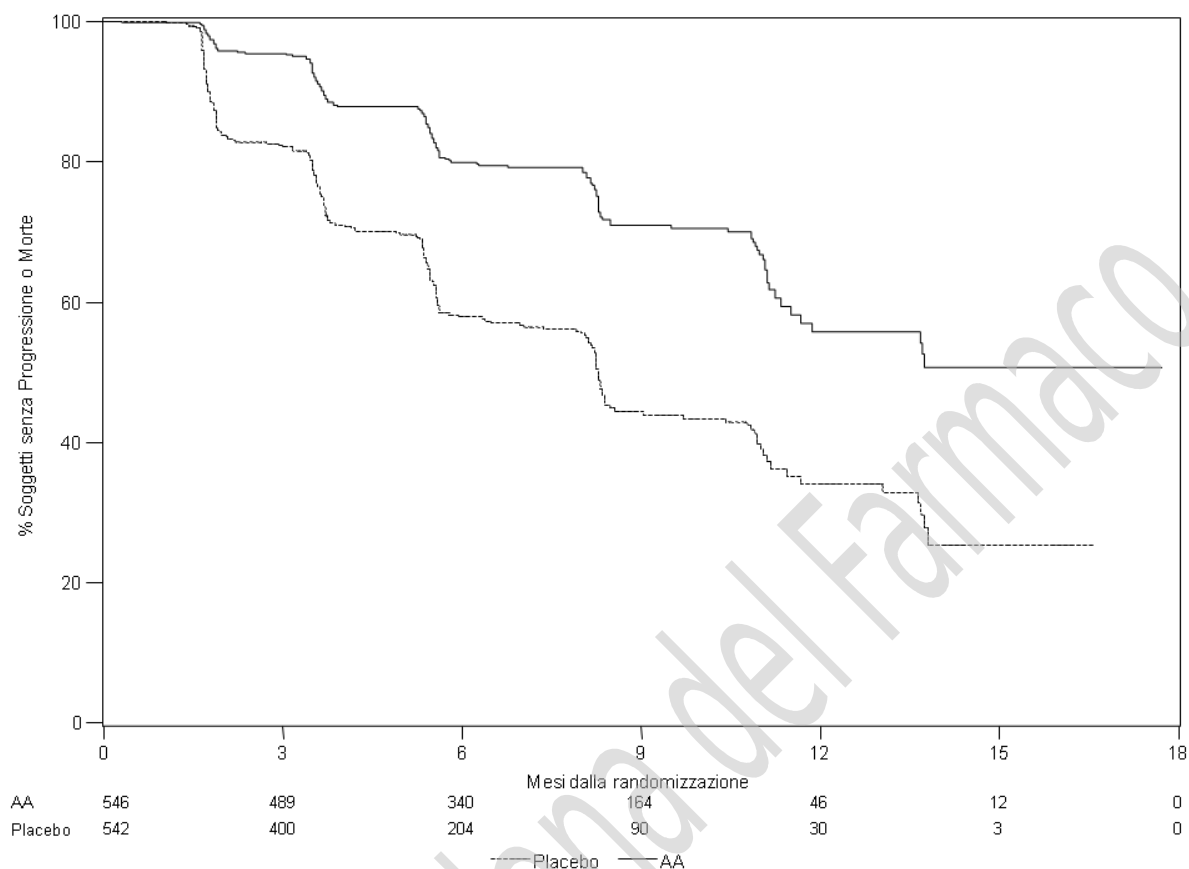
	Abiraterone acetato (N = 546)	Placebo (N = 542)
Sopravvivenza libera da progressione radiologica (rPFS)		
Progressione o morte	150 (28%)	251 (46%)
rPFS mediana nei mesi (IC 95%)	Non raggiunta (11,66; NE)	8,3 (8,12; 8,54)
Valore-p*	< 0,0001	
Hazard ratio** (IC 95%)	0,425 (0,347; 0,522)	

NE = Non stimato

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

** 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 prednisione 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 sopravvivenza globale (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.

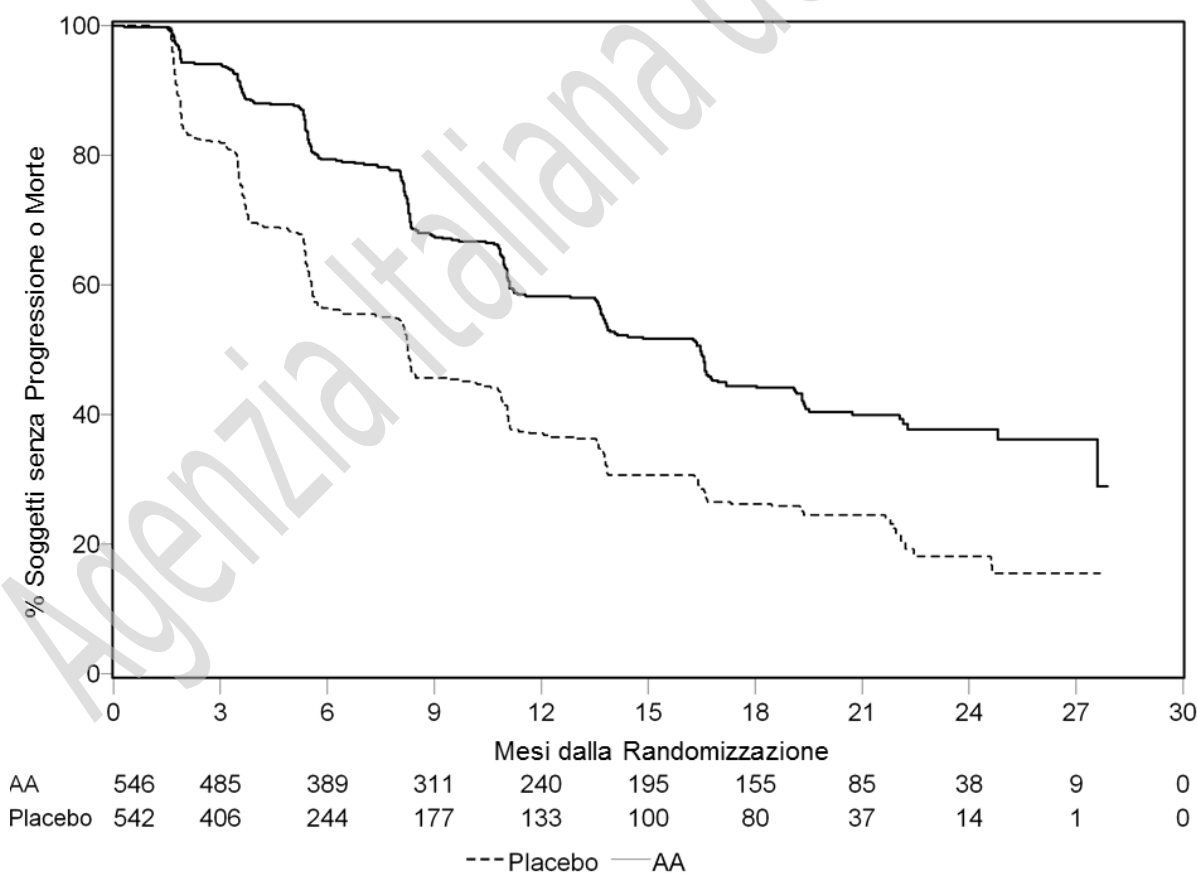
Tabella 5: Studio 302: sopravvivenza libera da progressione radiologica dei pazienti trattati con abiraterone acetato o placebo in associazione con prednisone o prednisolone più analoghi dell'LHRH o con precedente orchietomia (alla seconda analisi ad interim di OS-revisione dello sperimentatore)

	Abiraterone acetato (N = 546)	Placebo (N = 542)
Sopravvivenza libera da progressione radiologica (rPFS)		
Progressione o morte	271 (50%)	336 (62%)
rPFS mediana nei mesi (IC 95%)	16,5 (13,80; 16,79)	8,3 (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) al basale

** 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. La sopravvivenza globale 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 è stato dimostrato con una riduzione del 19,4% nel rischio di morte (HR = 0,806; IC 95%: [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 abbiano ricevuto abiraterone acetato come terapia successiva.

Tabella 6: Studio 302: Sopravvivenza globale dei pazienti trattati con abiraterone acetato o placebo in associazione con prednisone o prednisolone più analoghi dell'LHRH o con precedente orchietomia

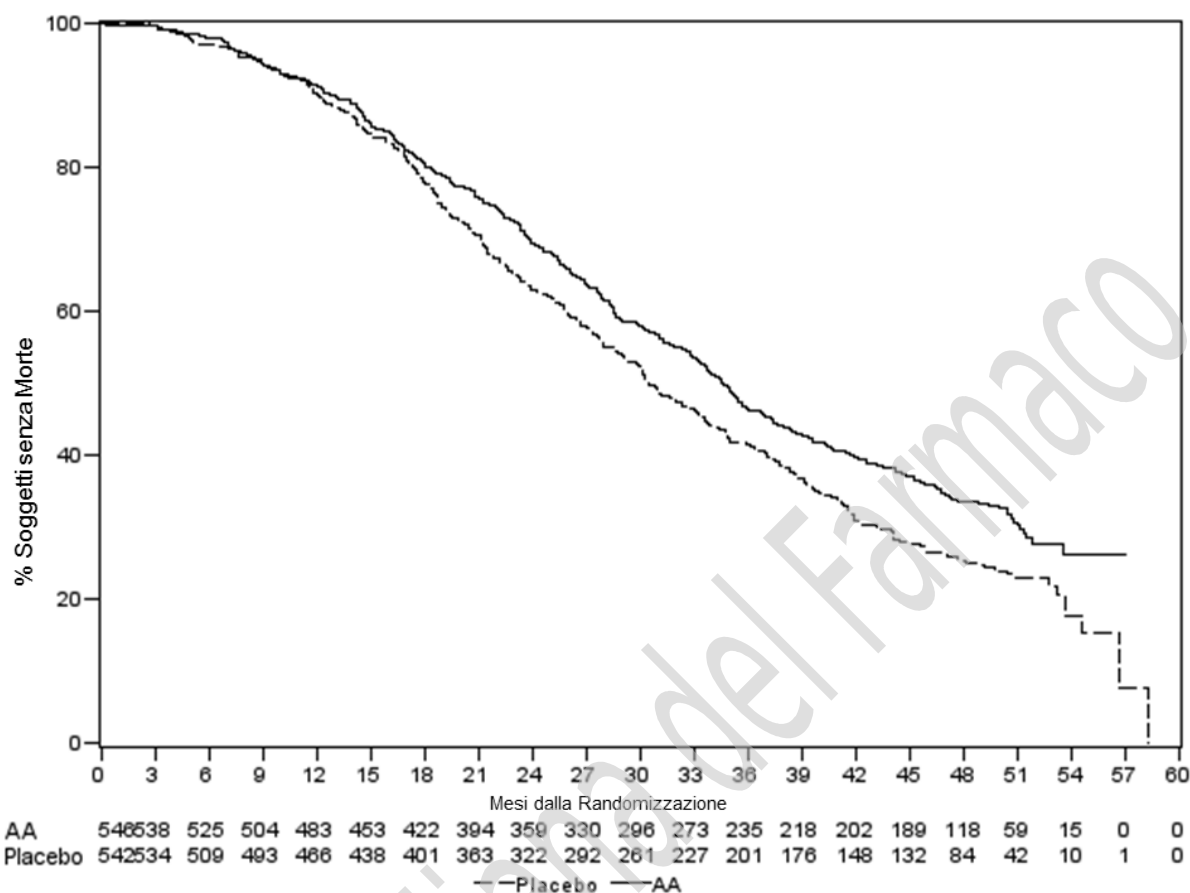
	Abiraterone acetato (N = 546)	Placebo (N = 542)
Analisi di sopravvivenza ad interim		
Decessi (%)	147 (27%)	186 (34%)
Sopravvivenza mediana (mesi)	Non raggiunta	27,2
(IC 95%)	(NE; NE)	(25,95; NE)
Valore-p*	0,0097	
Hazard ratio** (IC 95%)	0,752 (0,606; 0,934)	
Analisi di sopravvivenza finale		
Decessi	354 (65%)	387 (71%)
Sopravvivenza globale 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) al basale

** 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 sopravvivenza globale 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 rispetto al gruppo placebo (62% vs 24%; $p < 0,0001$). Nei pazienti con malattia ai tessuti molli misurabile, è stato osservato 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 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 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 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.

L'età mediana dei 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 sopravvivenza media globale dei pazienti trattati con abiraterone acetato (vedere Tabella 7).

Tabella 7: Sopravvivenza globale dei pazienti trattati con abiraterone acetato o placebo in associazione con prednisone o prednisolone più analoghi dell’LHRH o con precedente orchiectomia

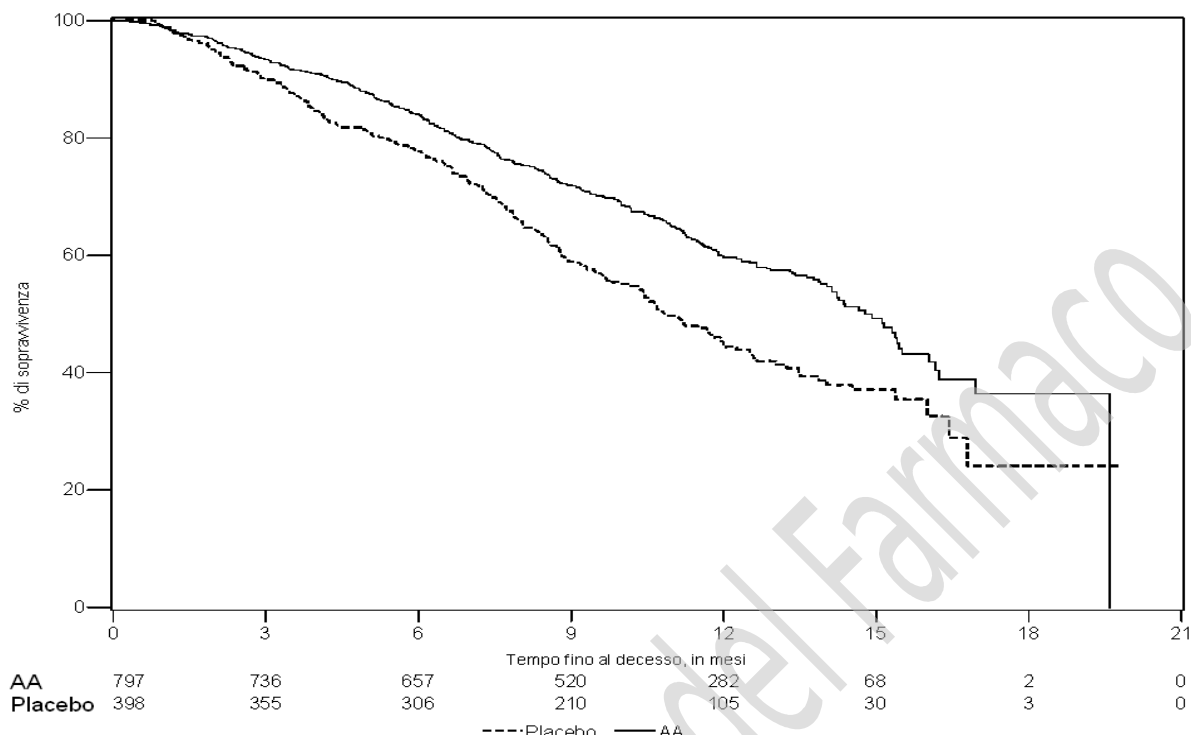
	Abiraterone acetato (N = 797)	Placebo (N = 398)
Analisi primaria di sopravvivenza		
Decessi (%)	333 (42%)	219 (55%)
Sopravvivenza mediana (mesi) (IC 95%)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
Valore-p ^a	< 0,0001	
Hazard ratio (IC 95%) ^b	0,646 (0,543; 0,768)	
Analisi aggiornata di sopravvivenza		
Decessi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

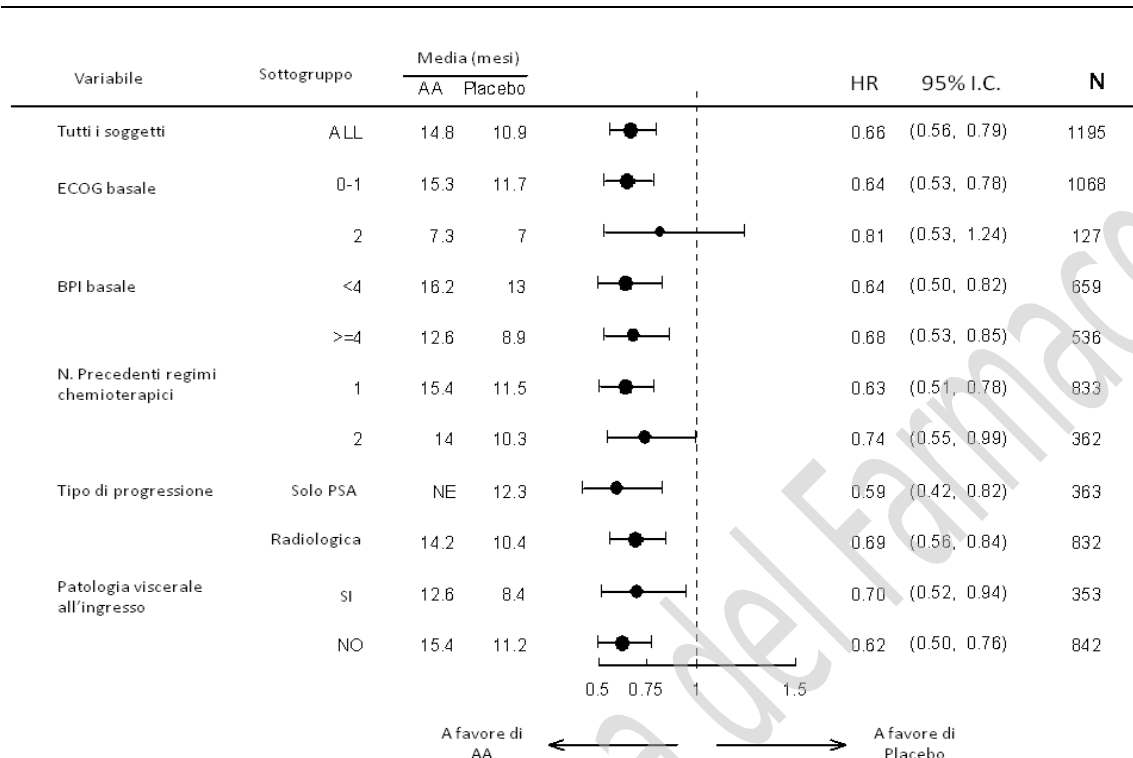
Figura 6: Curve di sopravvivenza con il metodo Kaplan Meier in pazienti trattati con abiraterone acetato o placebo in associazione con prednisone o prednisolone più analoghi dell'LHRH o con precedente orchietomia



AA = abiraterone acetato

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: Sopravvivenza globale 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 globale, 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 mediana 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 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 al basale 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, 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 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, il tempo intercorso fino al primo evento a carico del sistema scheletrico al 25° percentile era il doppio di quello del gruppo di controllo, pari 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 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 Mylan non deve essere assunto con il cibo. Abiraterone Mylan deve essere assunto come singola dose una volta al giorno a stomaco vuoto. Abiraterone Mylan deve essere assunto almeno due ore dopo il pasto e non deve essere ingerito cibo per almeno un'ora dopo aver assunto le compresse. 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 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 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 prostatico 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 dopo una singola dose orale da 1000 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 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 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 essere chiaramente superiore al possibile rischio (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Abiraterone acetato non deve essere usato nei 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. 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 includendo 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 preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno. 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 ed è ratto-specifico. Abiraterone acetato non è risultato cancerogeno nei ratti femmina.

Valutazione del rischio ambientale (Environmental risk assessment, ERA)

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Croscarmellosa sodica (E468)
Sodio laurilsolfato
Povidone
Cellulosa microcristallina (E460)
Lattosio monoidrato
Silice colloidale anidra (E551)
Magnesio stearato (E470b)

Rivestimento della compressa:

Poli(vinil alcool)
Titanio diossido (E171)
Macrogol (E1521)
Talco (E553b)

Abiraterone Mylan 500 mg compresse rivestite con film

Ferro ossido rosso (E172)
Ferro ossido 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

Abiraterone Mylan 500 mg compresse rivestite con film:

Blister di Alu-OPA/Alu/PVC contenente 56, 60 compresse

Blister a dose unitaria perforato di Alu-OPA/Alu/PVC contenente 56 x 1, 60 x 1 compresse

Blister di Alu-PVC/PE/PVDC contenente 56, 60 compresse

Blister a dose unitaria perforato di Alu-PVC/PE/PVDC contenente 56 x 1, 60 x 1 compresse

Abiraterone Mylan 1000 mg compresse rivestite con film:

Flaconi in polietilene ad alta densità (HDPE) con cartuccia per l'assorbimento di ossigeno con una chiusura a prova di bambino in polipropilene (PP) contenenti 28, 30 compresse.

Flaconi in polietilene ad alta densità (HDPE) con una chiusura a prova di bambino in polipropilene (PP) contenenti 28, 30 compresse.

Blister di Alu-OPA/Alu/PVC contenente 28, 30 compresse

Blister a dose unitaria perforato di Alu-OPA/Alu/PVC contenente 28 x 1, 30 x 1 compresse

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 ed 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

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Ireland

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

EU/1/21/1571/001

EU/1/21/1571/002

EU/1/21/1571/003

EU/1/21/1571/004

EU/1/21/1571/005

EU/1/21/1571/006

EU/1/21/1571/007

EU/1/21/1571/008

EU/1/21/1571/009

EU/1/21/1571/010

EU/1/21/1571/011

EU/1/21/1571/012

EU/1/21/1571/013

EU/1/21/1571/014
EU/1/21/1571/015
EU/1/21/1571/016

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 Agosto 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E 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) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

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

Remedica Ltd.
Aharnon Street,
Limassol Industrial Estate,
3056 Limassol
Cipro

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E 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).