

*Spazio riservato al timbro che  
indica l'approvazione del testo*

## **Abiraterone Devatis**

### **Composizione**

#### *Principi attivi*

Abiraterone acetato.

#### *Sostanze ausiliarie*

Lattosio monoidrato (253,2 mg), cellulosa microcristallina, croscarmellosa sodica (E468) e sodio dodecilsolfato (E487) (12,0 mg di sodio), ipromellosa, biossido di silicio colloidale, magnesio stearato, pellicola: alcol polivinilico, biossido di titanio (E171), macrogol 3350, talco, ossido di ferro rosso e nero (E172).

### **Forma farmaceutica e quantità di principio attivo per unità**

Compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 500 mg di abiraterone acetato (equivalenti a 446 mg di abiraterone).

Compresse ovali di colore viola.

### **Indicazioni/possibilità d'impiego**

Per il trattamento in combinazione con agonisti dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH) e prednisone o prednisolone in pazienti con carcinoma prostatico metastatico avanzato in progressione dopo il trattamento con docetaxel.

Per il trattamento in combinazione con agonisti dell'LHRH e prednisone o prednisolone in pazienti asintomatici o lievemente sintomatici con carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione (mCRPC), senza metastasi viscerali e senza metastasi epatiche, dopo il fallimento della terapia di deprivazione androgenica, quando la chemioterapia non è clinicamente indicata.

Per il trattamento in combinazione con prednisone o prednisolone e una terapia di deprivazione androgenica (ADT) in pazienti con una nuova diagnosi di carcinoma prostatico metastatico ormono-sensibile (mHSPC) ad alto rischio (cfr. «Efficacia clinica»).

### **Posologia/impiego**

#### *Posologia abituale*

La posologia raccomandata di Abiraterone Devatis è di 1000 mg (due compresse rivestite con film da 500 mg) somministrata in un'unica dose giornaliera.

### *Posologia di prednisone o prednisolone*

Nel carcinoma prostatico metastatico ormono-sensibile (mHSPC), Abiraterone Devatis è utilizzato con 5 mg di prednisone o prednisolone al giorno.

Nel carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione (mCRPC), Abiraterone Devatis è utilizzato con 10 mg di prednisone o prednisolone al giorno.

Durante il trattamento di pazienti che non sono stati sottoposti a castrazione chirurgica si deve proseguire la castrazione medica con un analogo dell'LHRH.

### *Monitoraggio consigliato*

Le transaminasi sieriche e la bilirubina devono essere misurate prima dell'inizio del trattamento con Abiraterone Devatis, ogni due settimane nei primi tre mesi di trattamento e poi una volta al mese. La pressione arteriosa, il potassio sierico e un'eventuale ritenzione idrica devono essere controllati una volta al mese.

I pazienti con un rischio significativo di insufficienza cardiaca congestizia devono essere controllati ogni due settimane nei primi tre mesi di trattamento e poi una volta al mese (cfr. «Avvertenze e misure precauzionali»).

Nei pazienti con ipopotassiemia preesistente o nei pazienti che sviluppano ipopotassiemia durante il trattamento con Abiraterone Devatis, si deve verificare il mantenimento di livelli di potassio  $\geq 4,0$  mmol/l.

Se i pazienti sviluppano tossicità di grado  $\geq 3$ , inclusi ipertensione, ipopotassiemia, edema e altre tossicità non correlate ai mineralcorticoidi, il trattamento dev'essere interrotto e dev'essere avviata un'assistenza medica adeguata. Il trattamento con Abiraterone Devatis non dev'essere ripreso fino a quando i sintomi di tossicità non sono regrediti al grado 1 o al livello basale.

In caso di mancata assunzione della dose giornaliera di Abiraterone Devatis, prednisone o prednisolone, il trattamento dev'essere proseguito nel giorno successivo con la dose giornaliera abituale.

### *Istruzioni posologiche speciali*

#### *Pazienti con disturbi della funzionalità epatica*

Nei pazienti con una lieve compromissione della funzionalità epatica preesistente non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Non sono disponibili dati sulla sicurezza clinica e sull'efficacia della somministrazione ripetuta di abiraterone acetato in pazienti con compromissione della funzionalità epatica di entità moderata o grave (classe Child-Pugh B o C). Abiraterone Devatis non dev'essere somministrato nei pazienti con

una compromissione della funzionalità epatica preesistente di entità moderata o grave (cfr. «Farmacocinetica», «Cinetica di gruppi di pazienti speciali»).

Se un paziente sviluppa una grave tossicità epatica (aumento dell'alanina aminotransferasi [ALT] o dell'aspartato aminotransferasi [AST] di 20 volte oltre il limite superiore dell'intervallo di normalità) in qualsiasi momento durante il trattamento, Abiraterone Devatis dev'essere interrotto e il paziente non deve più essere trattato con Abiraterone Devatis.

Se nei pazienti in trattamento con Abiraterone Devatis insorge una tossicità epatica (ALT o AST oltre 5 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità o aumento della bilirubina oltre 3 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità), il trattamento dev'essere sospeso immediatamente, fino a quando i parametri di funzionalità epatica non si sono normalizzati (cfr. «Avvertenze e misure precauzionali», «Epatotossicità»). Dopo il ritorno dei parametri di funzionalità epatica del paziente ai rispettivi valori basali è possibile riprendere il trattamento con una dose ridotta di 500 mg (una compressa rivestita con film da 500 mg) una volta al giorno. Nei pazienti in cui il trattamento viene ripreso, le transaminasi sieriche e la bilirubina devono essere monitorate almeno ogni due settimane per tre mesi e poi una volta al mese. Qualora la tossicità epatica si ripresenti con la dose ridotta di 500 mg al giorno, il trattamento con Abiraterone Devatis dev'essere interrotto.

### *Pazienti con disturbi della funzionalità renale*

Nei pazienti con funzionalità renale compromessa non sono necessari aggiustamenti della dose. Tuttavia, poiché non sono disponibili esperienze cliniche con pazienti affetti da carcinoma della prostata e gravi disfunzioni renali, si raccomanda prudenza in questi pazienti.

### *Bambini e adolescenti*

Non esiste alcuna indicazione per l'impiego di Abiraterone Devatis nei bambini e negli adolescenti.

### *Donne*

Non esiste alcuna indicazione per l'impiego di Abiraterone Devatis nelle donne.

### *Modo di somministrazione*

*Abiraterone Devatis non dev'essere assunto insieme ad alimenti.*

Le compresse devono essere assunte come dose singola una volta al giorno a stomaco vuoto. Abiraterone Devatis deve essere assunto non prima di due ore dopo un pasto e si deve evitare di mangiare per almeno un'ora dopo l'assunzione (cfr. «Farmacocinetica» - «Assorbimento»). Le compresse rivestite con film devono essere ingerite intere, con acqua, senza essere masticate.

## **Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o a una delle sostanze ausiliarie.

Insufficienza cardiaca di classe NYHA III o IV.

Grave compromissione della funzionalità epatica (classe Child-Pugh C).

Abiraterone Devatis con prednisone o prednisolone è controindicato nella combinazione con Ra-223 (cfr. anche «Avvertenze e misure precauzionali»).

Donne in gravidanza o che potrebbero esserlo (cfr. «Gravidanza, allattamento»):

### **Avvertenze e misure precauzionali**

#### *Ipertensione, ipopotassiemia e ritenzione idrica conseguenti a un eccesso di mineralcorticoidi*

Abiraterone Devatis può portare a ipertensione, ipopotassiemia e ritenzione idrica dovute all'elevata concentrazione di mineralcorticoidi determinata dall'inibizione di CYP17 (cfr. «Farmacodinamica», «Meccanismo d'azione»). La somministrazione concomitante di un corticosteroide inibisce il rilascio dell'ormone adrenocorticotropo (ACTH) e permette di ridurre l'incidenza e la gravità di questi effetti indesiderati. Si raccomanda prudenza nel trattamento di pazienti le cui patologie di base potrebbero essere aggravate da un aumento della pressione arteriosa, da ipopotassiemia o da ritenzione idrica, come ad esempio i pazienti affetti da insufficienza cardiaca, che hanno subito di recente un infarto del miocardio o che presentano un'aritmia ventricolare. Nel contesto della sorveglianza post-marketing, nei pazienti che sviluppano ipopotassiemia durante l'assunzione di abiraterone o che sono affetti da una malattia cardiovascolare preesistente, sono stati osservati prolungamento del tratto QT e torsione di punta.

Abiraterone Devatis dev'essere usato con cautela nei pazienti con anamnesi di malattie cardiovascolari. Dagli studi clinici sono stati esclusi i pazienti con ipertensione non trattata, cardiopatia clinicamente rilevante (ossia infarto del miocardio), angina pectoris grave o instabile, malattia cardiaca di classe NYHA II–IV (studi 3011 e 302) o III–IV (studio 301), frazione di eiezione <50% o trombosi arteriosa nei sei mesi precedenti. I pazienti con fibrillazione atriale o altre aritmie cardiache che richiedono una terapia medica sono stati esclusi dagli studi 3011 e 302. La sicurezza nei pazienti con frazione di eiezione ventricolare sinistra <50% o insufficienza cardiaca di classe NYHA da II a IV non è stata provata.

Nei pazienti con un significativo rischio di insufficienza cardiaca congestizia (ad es. insufficienza cardiaca, ipertensione non controllata o eventi cardiaci come una cardiopatia ischemica all'anamnesi) si deve prendere in considerazione una valutazione della funzionalità cardiaca (ad es. mediante ecocardiogramma) prima dell'inizio del trattamento. Prima di iniziare il trattamento con Abiraterone Devatis è necessario trattare un'eventuale insufficienza cardiaca e ottimizzare la funzione cardiaca. Ipertensione, ipopotassiemia e ritenzione idrica devono essere corrette e controllate. Durante il trattamento, la pressione sanguigna, il potassio sierico, la ritenzione idrica (aumento di peso, edema periferico) e gli altri segni e sintomi di insufficienza cardiaca devono essere controllati ogni due settimane per tre mesi e poi una volta al mese; eventuali anomalie devono essere corrette. In pazienti che avevano sviluppato un'ipopotassiemia nell'ambito del trattamento con abiraterone è stato osservato un prolungamento del tratto QT. La funzione cardiaca dev'essere controllata come clinicamente indicato, dev'essere avviata una cura adeguata e, qualora si osservi una riduzione

cl clinicamente significativa della funzione cardiaca, si deve prendere in considerazione un'interruzione di questo trattamento.

I diuretici devono essere somministrati con cautela, in particolare i diuretici dell'ansa che riducono i livelli di potassio e gli antagonisti dell'aldosterone. Anche gli antipertensivi come ACE-inibitori e antagonisti dell'angiotensina II devono essere somministrati con prudenza. I beta-bloccanti possono influenzare l'azione dell'abiraterone attraverso il loro effetto sulla circolazione epatica.

### *Epatotossicità*

Negli studi clinici controllati si sono verificati aumenti significativi dei livelli degli enzimi epatici che hanno portato a un'interruzione del medicamento o ad un aggiustamento della dose. I livelli delle transaminasi sieriche e della bilirubina devono essere misurati prima dell'inizio del trattamento con Abiraterone Devatis, ogni due settimane nei primi tre mesi di trattamento e poi una volta al mese. Se insorgono sintomi clinici che indicano una tossicità epatica, occorre misurare immediatamente le transaminasi sieriche. Se in qualsiasi momento si verifica un incremento dell'ALT o dell'AST oltre 5 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità o della bilirubina oltre 3 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità, il trattamento con Abiraterone Devatis dev'essere sospeso immediatamente e si deve monitorare attentamente la funzionalità epatica. Il trattamento con Abiraterone Devatis può essere ripreso solo dopo il ritorno dei parametri epatici del paziente ai rispettivi valori basali e con un dosaggio ridotto (cfr. «Posologia/impiego», «Pazienti con disturbi della funzionalità epatica»).

Se un paziente sviluppa una grave tossicità epatica (ALT o AST 20 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità) in qualsiasi momento durante il trattamento, Abiraterone Devatis dev'essere interrotto e il paziente non deve più essere trattato con Abiraterone Devatis.

Dopo l'omologazione sono state riferite raramente insufficienza epatica acuta ed epatite fulminante, in alcuni casi di esito fatale (cfr. «Effetti indesiderati»).

### *Sospensione dei corticosteroidi e gestione delle situazioni di stress*

Se i pazienti devono interrompere il trattamento con prednisone o prednisolone, è necessario avere cautela ed effettuare un monitoraggio per rilevare un'eventuale insufficienza corticosurrenalica. Se è necessario sospendere i corticosteroidi, si deve interrompere anche il trattamento con Abiraterone Devatis. Nel caso in cui il proseguimento della terapia con Abiraterone Devatis appaia necessario per via della mancanza di alternative, occorre monitorare attentamente la circolazione e gli elettroliti (cfr. sopra «Ipertensione, ipopotassiemia e ritenzione idrica conseguenti a un eccesso di mineralcorticoidi»).

In situazioni di stress (ad es. radioterapia, interventi chirurgici, sepsi) si deve prendere in considerazione un aumento della dose di corticosteroidi.

### *Densità ossea*

Negli uomini con carcinoma prostatico metastatico in stadio avanzato, la terapia con Abiraterone Devatis in combinazione con prednisone o prednisolone può ridurre la densità ossea.

### *Ipoglicemia*

Sono stati riportati casi isolati di ipoglicemia in pazienti con diabete preesistente che erano in trattamento con pioglitazone o repaglinide e hanno ricevuto abiraterone (cfr. la sezione «Influenza di abiraterone sulla farmacocinetica di altri medicinali», nella rubrica «Interazioni»).

Nei pazienti con diabete si deve monitorare la glicemia.

### *Precedente terapia con ketoconazolo*

Nei pazienti che erano stati trattati in precedenza con ketoconazolo per un carcinoma prostatico, i tassi di risposta potrebbero essere inferiori.

### *Impiego con chemioterapia*

La sicurezza e l'efficacia della somministrazione di abiraterone in concomitanza con una chemioterapia citotossica non sono state studiate. Se è necessaria una chemioterapia, il trattamento con abiraterone dev'essere interrotto.

### *Influenza sulla muscolatura scheletrica*

Nei pazienti trattati con abiraterone sono stati riportati casi di miopatia. Alcuni pazienti hanno sviluppato rhabdomiolisi con insufficienza renale. Nella maggior parte dei casi questi disturbi sono insorti durante il primo mese di trattamento e sono regrediti dopo l'interruzione di abiraterone. Si raccomanda prudenza nei pazienti che vengono trattati contemporaneamente con medicinali associati all'insorgenza di miopatia/rhabdomiolisi.

### *Interazione con induttori di CYP3A4*

La somministrazione di abiraterone acetato in concomitanza con rifampicina, un potente induttore di CYP3A4, ha portato a una riduzione di circa il 55% dell'esposizione ad abiraterone, che potrebbe essere associata a una riduzione dell'efficacia. Durante la terapia con Abiraterone Devatis dev'essere evitato l'uso concomitante di potenti induttori di CYP3A4 – quali ad esempio fenitoina, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, fenobarbital o erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) – salvo che non siano disponibili alternative.

### *Impiego in combinazione con <sup>223</sup>radio dicloruro (Ra-223)*

Il trattamento con abiraterone acetato e prednisone o prednisolone in combinazione con Ra-223 è controindicato (cfr. anche «Controindicazioni»). Ciò è dovuto all'aumento del rischio di fratture e alla tendenza all'aumento della mortalità osservati negli studi clinici nei pazienti con carcinoma prostatico asintomatico o lievemente sintomatico.

Si raccomanda di iniziare un successivo trattamento con Ra-223 non prima che siano trascorsi cinque giorni dall'assunzione dell'ultima dose di Abiraterone Devatis in combinazione con prednisone o prednisolone.

### *Sostanze ausiliarie*

Questo medicamento 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 medicamento.

Questo medicamento contiene 24,0 mg di sodio per dose giornaliera (1000 mg). Questo equivale a 1,2% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.

### **Interazioni**

La somministrazione di abiraterone insieme ad alimenti aumenta l'assorbimento di abiraterone acetato fino a 17 volte. Pertanto, Abiraterone Devatis non dev'essere assunto insieme ad alimenti (cfr. «Posologia/impiego», «Farmacocinetica»).

### *Influenza di altri medicinali sulla farmacocinetica di abiraterone*

Uno studio di interazione con rifampicina, un potente induttore di CYP3A4, ha mostrato una riduzione del 55% dell'esposizione ad abiraterone (cfr. «Avvertenze e misure precauzionali»).

Uno studio di interazione con ketoconazolo, un potente inibitore di CYP3A4, non ha mostrato effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di abiraterone.

### *Influenza di abiraterone sulla farmacocinetica di altri medicinali*

*In vitro*, abiraterone è un potente inibitore di CYP1A2, CYP2D6 e CYP2C8 e un debole inibitore di CYP3A4, CYP2B6 e CYP2C19. *In vitro*, i principali metaboliti di abiraterone sono inibitori di CYP2C8.

*In vitro*, abiraterone e i suoi principali metaboliti hanno determinato un'inibizione del trasportatore di captazione epatico OATP1B1. Non vi sono dati clinici a conferma di un'interazione basata su trasportatori.

Con il substrato di CYP2D6 destrometorfano è stato osservato un aumento dell'esposizione a destrometorfano (AUC) di circa il 200%. L'AUC<sub>24h</sub> di destrorfano, il metabolita attivo di destrometorfano, è aumentata di circa il 33%. Si raccomanda quindi cautela quando Abiraterone Devatis viene somministrato con medicinali metabolizzati da CYP2D6.

Con il substrato di CYP1A2 teofillina non sono state osservate interazioni clinicamente rilevanti. In uno studio di interazione con CYP2C8 su soggetti sani, la somministrazione concomitante di pioglitazone e di una dose singola di 1000 mg di abiraterone acetato ha aumentato del 46% l'AUC di pioglitazone e ha ridotto del 10% l'AUC di M-III ed M-IV, i metaboliti attivi di pioglitazone. Qualora vengano utilizzati in concomitanza con abiraterone substrati di CYP2C8 con un basso indice terapeutico, i pazienti devono essere monitorati per rilevare i segni di un'eventuale tossicità dovuta a

tali medicinali. Esempi di medicinali metabolizzati da CYP2C8 sono pioglitazone e repaglinide (cfr. la sezione «Ipoglicemia», nella rubrica «Avvertenze e misure precauzionali»).

Spironolattone si lega al recettore degli androgeni e può aumentare i livelli sierici dell'antigene prostatico specifico (PSA). L'uso concomitante di Abiraterone Devatis è sconsigliato (cfr. «Proprietà/effetti»).

### **Gravidanza, allattamento**

#### *Gravidanza*

Abiraterone Devatis non è indicato nelle donne. Abiraterone Devatis non deve mai essere somministrato a donne in gravidanza. Con l'impiego di inibitori di CYP17 si verificano alterazioni ormonali e compromissione dello sviluppo fetale (cfr. «Dati preclinici»).

Non è noto se abiraterone o i suoi metaboliti siano presenti nello sperma. In ogni caso, se il paziente è sessualmente attivo con una donna in gravidanza è necessario l'uso del preservativo.

Se il paziente ha rapporti sessuali con una donna in età fertile, è necessario utilizzare sia il preservativo sia un altro metodo contraccettivo efficace.

#### *Allattamento*

Non è noto se abiraterone o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno umano. Abiraterone Devatis non deve mai essere somministrato a donne in allattamento.

### **Effetti sulla capacità di condurre veicoli e sull'impiego di macchine**

Non sono stati effettuati studi riguardo agli effetti di Abiraterone Devatis sulla capacità di guidare veicoli o sulla capacità di utilizzare macchine. È improbabile che Abiraterone Devatis influenzi la capacità di guidare veicoli o la capacità di utilizzare macchine.

### **Effetti indesiderati**

In un'analisi combinata di studi di fase III con abiraterone, in  $\geq 10\%$  dei pazienti sono insorti gli effetti indesiderati ipertensione, edema periferico, ipopotassiemia, infezioni delle vie urinarie e aumento dell'AST e/o dell'ALT.

La somministrazione concomitante di un corticosteroide riduce l'incidenza e la gravità degli effetti indesiderati dei mineralcorticoidi (cfr. «Avvertenze e misure precauzionali»). Di seguito sono elencati gli effetti indesiderati osservati negli studi clinici ( $n = 2659$ ) o dopo l'introduzione sul mercato. Gli effetti indesiderati sono ordinati per classe sistemico-organica MedDRA e per frequenza secondo la seguente convenzione:

«molto comune» ( $\geq 1/10$ ), «comune» ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), «non comune» ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), «raro» ( $\geq 1/10'000$ ,  $< 1/1000$ ), «molto raro» ( $< 1/10'000$ ) e «non nota» (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Le indicazioni sulla categoria di frequenza degli effetti indesiderati osservati dopo l'introduzione sul mercato si basano sulla frequenza delle segnalazioni spontanee.



### *Infezioni ed infestazioni*

*Molto comune:* infezioni delle vie urinarie (10%).

*Comune:* sepsi.

### *Disturbi del sistema immunitario (ipersensibilità)*

*Molto raro:* reazione anafilattica\* (gravi reazioni allergiche, in particolare, ma non solo: difficoltà a inghiottire o a respirare, gonfiore del viso, delle labbra, della lingua o della gola o eruzione cutanea pruriginosa (orticaria)).

### *Patologie endocrine*

*Non comune:* insufficienza corticosurrenalica.

### *Disturbi del metabolismo e della nutrizione*

*Molto comune:* ipopotassiemia (20%; di grado 3: 5% e di grado 4: <1%).

*Comune:* ipertrigliceridemia.

*Frequenza non nota:* ipoglicemia.

### *Patologie cardiache*

*Comune:* tachicardia, fibrillazione atriale, aritmia, angina pectoris, insufficienza cardiaca.

*Frequenza non nota:* infarto del miocardio, prolungamento del tratto QT e torsione di punta (osservati in pazienti che hanno sviluppato ipopotassiemia o che erano affetti da una malattia cardiovascolare preesistente).

### *Patologie vascolari*

*Molto comune:* ipertensione (21%; di grado 3: 6% e di grado 4: 0%).

### *Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*

*Raro:* alveolite allergica.\*

### *Patologie gastrointestinali*

*Molto comune:* diarrea.

*Comune:* dispepsia.

### *Patologie epatobiliari*

*Molto comune:* aumento dell'ALT e/o dell'AST (inclusa disfunzione epatica) (13%; di grado 3: 4% e di grado 4: <1%).

*Raro:* epatite fulminante, insufficienza epatica acuta.\*

### *Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*

*Non comune:* rabdomiolisi, miopatia.\*

### *Patologie renali e urinarie*

*Comune:* ematuria.

### *Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

*Molto comune:* edema periferico (20%; di grado 3: ≤1% e di grado 4: <1%).

*Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura*

*Comune:* fratture (incluse osteoporosi e tutte le fratture tranne quelle patologiche) (di grado 4: <1%).

\*effetti indesiderati osservati dopo l'omologazione

*Descrizione di specifici effetti indesiderati e informazioni supplementari*

Nella popolazione ormono-sensibile (studio 3011) è stata osservata una maggiore incidenza di ipertensione e ipopotassiemia. Un'ipertensione è stata segnalata nel 36,7% dei pazienti della popolazione ormono-sensibile (studio 3011), rispetto all'11,8% e al 20,2% negli studi 301 e 302. Un'ipotassiemia è stata segnalata nel 20,4% dei pazienti della popolazione ormono-sensibile (studio 3011), rispetto al 19,2% e al 14,9% negli studi 301 e 302.

L'incidenza e la gravità degli effetti collaterali sono state più elevate nel sottogruppo di pazienti con un performance status ECOG iniziale di grado 2 e nei pazienti anziani (≥75 anni).

*Reazioni cardiovascolari*

Negli studi di fase III, l'incidenza di effetti collaterali cardiovascolari nei pazienti che hanno assunto abiraterone acetato rispetto ai pazienti che hanno assunto placebo è stata la seguente: aritmie 9,5% vs 7,0% (fibrillazione atriale 2,6% vs 2,0%, tachicardia 1,9% vs 1,0%), angina pectoris 1,7% vs 0,8% e scompenso cardiaco 2,6% vs 0,9%.

La notifica di effetti collaterali sospetti dopo l'omologazione del medicamento è molto importante. Consente una sorveglianza continua del rapporto rischio-benefico del medicamento. Chi esercita una professione sanitaria è invitato a segnalare qualsiasi nuovo o grave effetto collaterale sospetto attraverso il portale online EIViS (Electronic Vigilance System). Maggiori informazioni sul sito [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch).

### **Posologia eccessiva**

Le esperienze con sovradosaggi di abiraterone nell'uomo sono limitate.

Non esiste un antidoto specifico. In caso di sovradosaggio, Abiraterone Devatis dev'essere interrotto e devono essere adottate misure generali di supporto, incluso il monitoraggio di eventuali aritmie.

Anche la funzione epatica dev'essere controllata.

### **Proprietà/effetti**

*Codice ATC*

L02BX03

*Meccanismo d'azione*

Abiraterone acetato viene convertito in vivo in abiraterone, che inibisce selettivamente l'enzima 17 $\alpha$ -idrossilasi/C17, 20-liasi (CYP17) e blocca direttamente la conversione di pregnenolone in 17-OH-pregnenolone e la sua conversione in DHEA. Questa inibizione porta al blocco della produzione di

glucocorticoidi (ad es. cortisolo), della biosintesi degli estrogeni (estrone, estradiolo) nella corteccia surrenale e della biosintesi degli androgeni (DHEA e testosterone) nei testicoli, nelle ghiandole surrenali e nella prostata nonché nel tumore.

### *Farmacodinamica*

Abiraterone abbassa i livelli sierici di testosterone e di altri androgeni a concentrazioni inferiori a quelle che si ottengono con la sola somministrazione di agonisti dell'LHRH o con l'orchietomia. La mancata regolazione dell'ACTH da parte del cortisolo porta a un aumento della produzione di mineralcorticoidi (corticosterone). Pertanto, la secrezione di ACTH dev'essere soppressa attraverso il co-trattamento con prednisolone o prednisone.

### *Effetti sull'intervallo QT*

In uno studio sulla sicurezza cardiovascolare, nei pazienti con carcinoma prostatico metastatico in stadio avanzato non sono stati riscontrati effetti significativi o clinicamente rilevanti di abiraterone acetato sull'intervallo QT/QTc.

### *Utilizzo di spironolattone*

Poiché spironolattone si lega al recettore degli androgeni e può portare a un aumento dei livelli di PSA, negli studi clinici condotti su abiraterone non era consentito l'uso di spironolattone da parte dei pazienti.

### *Efficacia clinica*

L'efficacia di abiraterone è stata valutata in tre studi clinici multicentrici, randomizzati, controllati con placebo, di fase III (studi 3011, 302 e 301) su pazienti con carcinoma prostatico metastatico non trattato in precedenza con ormoni o carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione. Nello studio 3011 sono stati arruolati pazienti con carcinoma prostatico metastatico di nuova diagnosi (diagnosticato nei tre mesi precedenti la randomizzazione) che presentavano fattori indicativi di una prognosi ad alto rischio. La prognosi ad alto rischio era definita come presenza di almeno due dei seguenti tre fattori di rischio: (1) punteggio di Gleason  $\geq 8$ ; (2) presenza di almeno tre lesioni nella scansione ossea; (3) presenza di metastasi viscerali misurabili (senza tener conto del coinvolgimento linfonodale).

Nel braccio con medicamento attivo, abiraterone è stato somministrato a una dose di 1000 mg al giorno in combinazione con prednisone o prednisolone a basso dosaggio (5 mg al giorno) e una ADT (agonisti dell'LHRH o orchietomia) (trattamento standard). I pazienti nel braccio di controllo hanno ricevuto una ADT e placebo invece di abiraterone e prednisone.

Negli studi 301 e 302 tutti i pazienti hanno ricevuto un agonista dell'LHRH (tranne dopo un'orchietomia). Abiraterone è stato somministrato a una dose di 1000 mg al giorno in combinazione con prednisone o prednisolone 5 mg due volte al giorno. Il gruppo di controllo ha ricevuto un placebo con prednisone o prednisolone 5 mg due volte al giorno.

*Studio 3011 (pazienti affetti da carcinoma prostatico metastatico di nuova diagnosi non trattato in precedenza con ormoni e ad alto rischio [mHNPC] oppure sensibile agli ormoni [mHSPC])*

Nello studio 3011 (no = 1199), l'età media dei pazienti arruolati era di 67 anni. Il performance status ECOG era 0 o 1 nel 97% dei pazienti. I pazienti con metastasi cerebrali note, ipertensione non controllata, una malattia cardiaca rilevante o un'insufficienza cardiaca di classe NYHA II–IV sono stati esclusi dalla partecipazione. Sono stati esclusi i pazienti sottoposti in precedenza a una terapia farmacologica, una radioterapia o una terapia chirurgica per il cancro prostatico metastatico, a eccezione di una ADT della durata massima di tre mesi, di un ciclo di radioterapia palliativa o di un trattamento chirurgico dei sintomi causati dalle metastasi. Gli endpoint di efficacia co-primari erano la sopravvivenza complessiva (overall survival, OS) e la sopravvivenza libera da progressione radiologica (radiographic progression-free survival, rPFS). Il beneficio della terapia è stato valutato, oltre che attraverso i parametri degli endpoint co-primari, anche sulla base del tempo di insorgenza di un evento scheletrico (skeletal related event, SRE), del tempo alla successiva terapia per il carcinoma prostatico, del tempo di inizio di una chemioterapia, del tempo di progressione del dolore e del tempo di progressione del PSA.

Nello studio 3011 il trattamento è stato continuato fino alla progressione della malattia, alla revoca del consenso, all'insorgenza di tossicità inaccettabile o al decesso.

La rPFS era definita come l'intervallo di tempo tra la randomizzazione e la progressione radiologica o la morte per qualsiasi causa. La progressione radiologica si riferiva alla progressione nella scansione ossea (secondo i criteri PCWG2 modificati) o alla progressione delle lesioni nei tessuti molli alla TC o alla RM (secondo RECIST 1.1).

Al momento dell'analisi pianificata della rPFS si erano verificati 593 eventi; 239 (40,0%) dei pazienti trattati con abiraterone e 354 (58,8%) dei pazienti trattati con placebo presentavano una progressione dimostrata radiologicamente o erano deceduti. Il trattamento con abiraterone ha determinato una riduzione statisticamente significativa del 53% rispetto al placebo del rischio di progressione radiografica o di morte (hazard ratio [HR] = 0,466; intervallo di confidenza [IC] al 95%: 0,394, 0,550;  $p < 0,0001$ ). Il tempo mediano di insorgenza dell'evento era di 33,0 mesi con abiraterone e di 14,8 mesi con il placebo.

L'analisi finale dell'OS è stata effettuata sulla base di un cut-off clinico (CCO) il 15 agosto 2018, dopo che erano stati osservati 618 decessi: 275 (46%) nel gruppo AA-P e 343 (57%) nel gruppo placebo.

La durata mediana del follow-up per tutti i partecipanti allo studio è stata di 51,8 mesi (PCR3011/allegato TEFOS08). L'HR per l'OS era di 0,661 (IC al 95%: 0,564, 0,775;  $p < 0,0001$ ), equivalente a una riduzione del rischio di morte del 34%. La sopravvivenza mediana è stata di 53,3 mesi nel gruppo AA-P e di 36,5 mesi nel gruppo placebo; la differenza tra i due gruppi in termini di sopravvivenza mediana era di 16,8 mesi.

Una chemioterapia è stata avviata nel 25% dei pazienti del gruppo AA-P e nel 36% dei pazienti del gruppo placebo. Il tempo mediano fino all'inizio della chemioterapia non è stato raggiunto nel gruppo

AA-P ed è stato di 57,6 mesi nel gruppo placebo (HR = 0,508; IC al 95%: 0,412, 0,627;  $p < 0,0001$ ); questo dimostra che AA-P ha ritardato la necessità di iniziare la chemioterapia. Il tasso di pazienti senza eventi per 60 mesi (ossia la percentuale di pazienti nei quali non è stato necessario somministrare una chemioterapia nei cinque anni dopo l'inizio del trattamento sperimentale) era del 66% per AA-P e del 48% per il placebo.

*Studio 302 (pazienti asintomatici o lievemente sintomatici che non avevano ricevuto in precedenza una chemioterapia)*

Randomizzati no = 1088 (braccio abiraterone: 546, braccio placebo: 542).

L'età media era di 70 anni, la durata mediana della malattia era di 5,3 anni e da 40 mesi veniva somministrata una terapia con agonisti dell'LHRH. Sono stati esclusi i pazienti con metastasi viscerali. Sulla base del questionario Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF) (dolore più intenso nelle ultime 24 ore), il 66% dei pazienti era asintomatico e il 26% era lievemente sintomatico all'ingresso nello studio. Il PSA basale era di 40 ng/ml (0,3–9726,3). Il 46% dei pazienti era stato operato alla prostata, il 54% era stato sottoposto a radioterapia, il 4,1% a orchiectomia. Lo stadio tumorale alla diagnosi era T1–T4, lo stato linfonodale NX, N0–N3. Complessivamente, l'80% dei pazienti inclusi nello studio presentava metastasi ossee; la metà dei pazienti aveva solo metastasi ossee. Il trattamento prevedeva abiraterone più 10 mg di prednisone. Il trattamento con agonisti dell'LHRH è stato proseguito. Circa la metà dei pazienti ha ricevuto un co-trattamento con bifosfonati.

### *Endpoint*

Sono stati definiti due endpoint co-primari: la rPFS (1a analisi, dicembre 2010), e l'OS (2a analisi, dicembre 2011). I valori p predefiniti erano rispettivamente 0,01 e 0,04. La rPFS è stata definita come progressione della malattia, documentata mediante TC/RM (criteri RECIST), scansione ossea o morte. Nel caso delle scansioni ossee, era presente una progressione se: (a) entro le prime 12 settimane la scansione ossea mostrava  $\geq 2$  nuove lesioni (criteri PCWG2) e ciò veniva confermato  $\geq 6$  settimane dopo da una seconda scansione ossea, che mostrava  $\geq 2$  ulteriori lesioni (ossia almeno 4 lesioni totali); oppure (b)  $\geq 2$  nuove lesioni documentate nella scansione ossea più di 12 settimane dopo la randomizzazione e confermate dopo  $\geq 6$  settimane in una seconda scansione ossea (minimo 2 lesioni).

Lo studio aveva diversi endpoint secondari, come il tempo alla chemioterapia, il tempo all'impiego di oppioidi, il tempo al peggioramento delle condizioni generali di salute sulla base dell'ECOG, il tempo alla progressione del PSA, il tempo al peggioramento della qualità della vita (punteggio totale FACT-P), il tempo al peggioramento soggettivo del dolore (BPI-SF). Altri endpoint erano la risposta PSA, il tasso di risposta complessiva, la durata della risposta, il tempo a un incremento dell'uso di analgesici di almeno il 30% (punteggio da 0 a 3, determinato mediante due misurazioni a distanza di quattro settimane).

Generalmente, in caso di progressione radiologica confermata (confirmed rPFS), il medicamento sperimentale veniva interrotto, ma poteva anche essere proseguito se il dolore non era peggiorato e se a giudizio del medico sperimentatore non erano disponibili trattamenti alternativi. D'altra parte, il medicamento sperimentale poteva essere interrotto anche senza una progressione radiologica in caso di unequivocal clinical progression (di seguito denominata progressione clinica), ossia necessità di oppioidi e.v. per sette giorni o di oppioidi orali per almeno tre settimane oppure necessità di una chemioterapia o peggioramento delle condizioni generali di salute (ECOG 3).

### *Risultati*

#### *rPFS*

Nella prima analisi (dopo 401 eventi), 150 (28%) dei pazienti nel braccio abiraterone e 251 (46%) dei pazienti nel braccio placebo mostravano una progressione. Il tempo mediano di progressione con abiraterone e con il placebo era rispettivamente NE e pari a 8,28 mesi; HR = 0,425 (0,347, 0,522);  $p < 0,0001$ .

Nella seconda analisi (dopo un totale di 607 eventi osservati) è stata riscontrata una progressione in 271 (50%) pazienti del braccio abiraterone e 336 (62%) pazienti del braccio placebo. In questa analisi, la mediana della sopravvivenza libera da progressione (Kaplan-Meier) è stata di 16,5 mesi con abiraterone e di 8,3 mesi con il placebo. L'HR era 0,530 (0,451, 0,623;  $p < 0,0001$ ) ed era quindi coerente con la prima analisi.

#### *OS*

Nell'analisi ad interim pianificata dopo un totale di 333 (147 vs 186) eventi osservati, l'OS era più lunga con abiraterone che con il placebo, con una riduzione del rischio di morte del 25% (HR = 0,752 [0,606, 0,934]). Il valore  $p$  era 0,0097 e non raggiungeva il valore prestabilito per la significatività statistica. Kaplan-Meier NE vs 27,24 mesi.

L'analisi finale per l'OS è stata effettuata dopo un totale di 741 (354 vs 387) eventi osservati (un follow-up medio di 49 mesi). È stato osservato un beneficio statisticamente significativo in termini di OS nel gruppo trattato con abiraterone, con una riduzione del 19,4% del rischio di morte (HR = 0,806; IC al 95%: 0,697, 0,931;  $p = 0,0033$ ) e un incremento della sopravvivenza complessiva media di 4,4 mesi (34,7 mesi con abiraterone e 30,3 mesi con il placebo). Questo incremento è stato osservato nonostante il 44% dei pazienti nel braccio placebo avesse ricevuto abiraterone come terapia successiva.

#### *ORR*

Il tasso di risposta è stato del 35,5% con abiraterone e del 15,6% con il placebo, il tasso di risposta completa rispettivamente del 10,9% e del 3,7%.

Nei pazienti che avevano solo metastasi ossee, il trattamento si è dimostrato efficace nell'endpoint rPFS (HR = 0,48 [0,34, 0,69];  $p < 0,0001$ ), ma nei pazienti che avevano solo metastasi ossee e che

erano stati trattati in precedenza con bifosfonati è stata documentata solo una tendenza (HR = 0,65 [0,39, 1,08];  $p < 0,959$ ).

Il tempo alla chemioterapia (solitamente docetaxel) è stato di 25,17 vs 16,8 mesi, il tempo alla progressione del PSA 11,07 vs 5,55 mesi, il tempo alla progressione del BPI-SF (elementi 3–6) 26,7 vs 18,4 mesi, il tempo all'impiego di un trattamento con oppioidi 33,4 vs 23,4 mesi, il tempo alla riduzione della qualità della vita nel FACT-P (punteggio totale) 12,65 vs 8,31 mesi.

### *Studio 301*

Randomizzati no = 1195 (braccio abiraterone: 797, braccio placebo: 398).

Età media 69 anni, 27,7% >75 anni, 11% ECOG 2.

Il 90% dei pazienti aveva metastasi ossee, il 45% metastasi linfonodali, il 12% metastasi polmonari e l'11% metastasi epatiche.

Il 70% dei pazienti dello studio presentava una progressione radiologica, il 30% una progressione clinica. Il 70% aveva ricevuto in precedenza una e il 30% due chemioterapie citotossiche.

Nella prima analisi dopo 552 decessi, erano deceduti il 42% (333 su 797) dei pazienti del braccio abiraterone e il 55% (219 su 398) dei pazienti del braccio placebo. L'endpoint primario era l'OS mediana. Questa è stata di 14,8 mesi con abiraterone e di 10,9 mesi con il placebo (HR = 0,646 [0,543, 0,768];  $p < 0,0001$ ).

Un'ulteriore analisi dell'OS è stata effettuata dopo 775 decessi (corrispondenti al 97% dei decessi previsti per l'analisi finale). In questa analisi, l'OS mediana era di 15,8 mesi con abiraterone e di 11,2 mesi con il placebo (HR = 0,740 [0,638, 0,859]) ed era quindi coerente con la prima analisi.

La mediana della rPFS è stata di 5,6 mesi con abiraterone e di 3,6 mesi con il placebo (HR = 0,673; IC al 95%: 0,585, 0,776;  $p < 0,0001$ ). La risposta obiettiva è stata del 14% vs 2,8%. Con Abiraterone Devatis, i pazienti hanno mostrato un tasso di risposta PSA complessiva (definita come riduzione di  $\geq 50\%$  rispetto al basale) significativamente più elevato che con il placebo: 38% vs 10%;  $p < 0,0001$ . Il tempo mediano alla progressione del PSA è stato di 10,2 mesi con abiraterone e di 6,6 mesi con il placebo (HR = 0,580; IC al 95%: 0,462, 0,728;  $p < 0,0001$ ).

I risultati relativi agli endpoint di qualità della vita sono stati i seguenti: un'attenuazione del dolore è stata osservata nel 44% dei pazienti con abiraterone e nel 27% dei pazienti con il placebo  $p = 0,0002$ . Inoltre, la percentuale di pazienti con progressione del dolore era più bassa con abiraterone che con il placebo. Anche la percentuale di pazienti con eventi scheletrici era inferiore nel gruppo abiraterone rispetto al gruppo placebo.

### **Farmacocinetica**

#### *Assorbimento*

La biodisponibilità assoluta non è stata studiata. Dopo l'assunzione orale a digiuno, il tempo al raggiungimento della concentrazione plasmatica massima di abiraterone è di circa due ore. In caso di somministrazione di abiraterone acetato insieme ad alimenti, l'esposizione può essere fino a 17 volte

più elevata, a seconda del contenuto di grassi del pasto. Pertanto, Abiraterone Devatis non dev'essere assunto insieme ad alimenti.

### *Distribuzione*

Il legame alle proteine plasmatiche è del 99,8%. Il volume di distribuzione apparente è di circa 5630 l.

### *Metabolismo*

Abiraterone acetato viene idrolizzato ad abiraterone e poi metabolizzato mediante solfatazione, idrossilazione e ossidazione, principalmente nel fegato. La maggior parte della radioattività circolante (circa il 92%) è presente sotto forma di metaboliti di abiraterone. Dei 15 metaboliti rilevabili, i due metaboliti principali abiraterone solfato e N-ossido abiraterone solfato rappresentano ciascuno il 43% della radioattività totale.

### *Eliminazione*

L'emivita media di eliminazione è di circa 15 ore. Circa l'88% della dose viene escreto con le feci e circa il 5% con le urine. I componenti principali nelle feci sono abiraterone acetato immodificato e abiraterone (rispettivamente circa il 55% e il 22% della dose somministrata).

### *Cinetica di gruppi di pazienti speciali*

#### *Disturbi della funzionalità epatica*

Dopo una dose singola, l'esposizione nei pazienti con una lieve disfunzione epatica è aumentata di circa 1,1 volte; nei pazienti con una disfunzione epatica moderata l'esposizione è stata fino a 3,6 volte maggiore. Non sono disponibili dati sulla sicurezza clinica e sull'efficacia della somministrazione ripetuta di abiraterone acetato in pazienti con compromissione della funzionalità epatica di entità moderata (Child-Pugh B). I pazienti con gravi disfunzioni epatiche (Child-Pugh C) non sono stati esaminati.

#### *Disturbi della funzionalità renale*

L'esposizione nei pazienti affetti da insufficienza renale terminale con necessità di dialisi non è aumentata.

### **Dati preclinici**

Dopo un trattamento cronico, nel fegato di ratti e scimmie è stata riscontrata, a partire dalla settimana 13, un'iperplasia dei dotti biliari/delle cellule ovali associata a un incremento della quantità di fosfatasi alcalina nel siero e/o a livelli totali elevati di bilirubina. Dopo un periodo di recupero di quattro settimane, le alterazioni dei parametri sierici erano regredite, mentre l'iperplasia dei dotti biliari/delle cellule ovali era ancora presente.

Dopo 26 settimane di trattamento sono stati osservati nei ratti casi di cataratta. Queste alterazioni erano ancora presenti dopo una fase di recupero di quattro settimane. Dopo 39 settimane di trattamento non sono stati osservati casi di cataratta nelle scimmie.



### *Tossicità per la riproduzione*

Negli studi di fertilità su ratti di sesso maschile e femminile, abiraterone acetato ha ridotto la fertilità; tale effetto è regredito completamente 4–16 settimane dopo l'interruzione di abiraterone acetato.

In uno studio di tossicità per lo sviluppo sui ratti abiraterone acetato ha avuto un impatto sulla gravidanza. Il peso e la sopravvivenza dei feti sono diminuiti. Un aumento dell'incidenza di anomalie indica un lieve ritardo nello sviluppo. Sono stati riscontrati effetti sui genitali esterni. Abiraterone acetato non è stato teratogeno.

In questi studi sulla fertilità e la tossicità per lo sviluppo nei ratti, tutti gli effetti erano riconducibili all'attività farmacologica di abiraterone.

In tutti gli studi di tossicità negli animali, la concentrazione di testosterone nel circolo sanguigno era significativamente ridotta. Di conseguenza sono state osservate una riduzione di peso degli organi e alterazioni morfologiche e/o istopatologiche a carico degli organi riproduttivi, delle ghiandole surrenali, dell'ipofisi e delle ghiandole mammarie. Tutte le alterazioni sono risultate parzialmente o completamente reversibili. Le alterazioni a carico degli organi riproduttivi e degli organi sensibili agli androgeni erano legate alla farmacologia di abiraterone. Tutte le alterazioni ormonali correlate al trattamento sono risultate reversibili oppure non erano più rilevabili dopo un periodo di recupero di quattro settimane.

### *Cancerogenicità e genotossicità*

In uno studio di sei mesi su topi transgenici (Tg.rasH2), abiraterone acetato è risultato non cancerogeno fino alla dose massima testata (750 mg/kg/giorno, equivalenti a 6,7 volte l'esposizione prevista [AUC] nell'uomo). In uno studio di cancerogenicità sui ratti della durata di 24 mesi, abiraterone acetato ha aumentato l'incidenza di neoplasie delle cellule interstiziali nei testicoli alle dosi testate, da 5 a 50 mg/kg/giorno. La dose più bassa equivale a 0,09 volte l'esposizione plasmatica prevista (AUC) nell'uomo. Si ritiene che questo risultato sia correlato all'effetto farmacologico di abiraterone e sia specifico per i ratti. Nei ratti di sesso femminile, abiraterone acetato è risultato non cancerogeno a dosi fino a 150 mg/kg/giorno.

Abiraterone acetato e abiraterone sono risultati privi di potenziale genotossico in una serie standard di test di genotossicità, tra cui un test di mutazione inversa in vitro sui batteri (test di Ames), un test di aberrazione cromosomica in vitro su cellule di mammifero (con linfociti umani) e un test dei micronuclei in vivo sui ratti.

### **Altre indicazioni**

#### *Stabilità*

Il medicamento non dev'essere utilizzato oltre la data indicata con «EXP» sul contenitore.

#### *Indicazioni particolari concernenti l'immagazzinamento*

Non conservare a temperature superiori a 30 °C.

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

*Indicazioni per la manipolazione*

I medicinali non utilizzati e i materiali di scarto devono essere smaltiti correttamente.

### **Numero dell'omologazione**

68981 (Swissmedic).

### **Confezioni**

Compresse rivestite con film da 500 mg: 56 [B].

### **Titolare dell'omologazione**

Devatis AG, 6330 Cham.

### **Stato dell'informazione**

Luglio 2021.