

**ANEXO I**  
**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Abiraterona Krka 500 mg comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido contém 500 mg de acetato de abiraterona.

### Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada comprimido revestido contém 253,2 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido)

Comprimidos revestidos por película violeta cinza a violeta, ovais, biconvexos, com dimensões aproximadas de 20 mm de comprimento x 10 mm de largura.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Abiraterona Krka é indicado em associação com prednisona ou prednisolona no:

- tratamento do cancro da próstata metastático, de alto risco, hormonossensível (CPmHS) recentemente diagnosticado em homens adultos em combinação com a terapêutica de privação androgénica (ADT) (ver secção 5.1).
- tratamento do cancro da próstata metastático resistente à castração (CPmRC), em homens adultos assintomáticos ou ligeiramente sintomáticos após falência da terapêutica de privação androgénica, e para os quais a quimioterapia ainda não está clinicamente indicada (ver secção 5.1).
- tratamento do CPmRC, em homens adultos em que a doença progrediu durante ou após um regime quimioterapêutico baseado em docetaxel.

### 4.2 Posologia e modo de administração

Este medicamento deve ser prescrito por um profissional de saúde apropriado.

#### Posologia

A dose recomendada é de 1000 mg (dois comprimidos de 500 mg) como dose única diária que não deve ser tomada com alimentos (ver abaixo o “Modo de administração”). A toma dos comprimidos com alimentos aumenta a exposição sistémica à abiraterona (ver secções 4.5 e 5.2).

#### *Posologia de prednisona ou prednisolona*

Para o CPmHS, Abiraterona Krka é utilizado com 5 mg de prednisona ou prednisolona por dia.

Para o CPmRC, Abiraterona Krka é utilizado com 10 mg de prednisona ou prednisolona por dia.

A castração médica com o análogo da hormona libertadora da hormona luteinizante (LHRH) deve ser continuada durante o tratamento dos doentes não castrados cirurgicamente.

#### Monitorização recomendada

Os níveis séricos de transaminases devem ser medidos antes do início do tratamento, cada duas semanas durante os primeiros três meses de tratamento, e, posteriormente, todos os meses. A pressão sanguínea, o potássio sérico e a retenção de líquidos, devem ser monitorizados mensalmente. No entanto, os doentes com um risco significativo de insuficiência cardíaca congestiva devem ser monitorizados a cada duas semanas, nos primeiros três meses de tratamento, e depois todos os meses (ver secção 4.4).

Nos doentes com hipocaliémia pré-existente ou naqueles que desenvolverem hipocaliémia durante o tratamento com Abiraterona Krka, considerar a manutenção dos níveis de potássio  $\geq 4,0$  mM. Para os doentes que desenvolverem toxicidades de grau  $\geq 3$ , incluindo hipertensão, hipocaliémia, edema e outras toxicidades não mineralocorticóides, o tratamento deve ser suspenso e deve instituir-se o tratamento médico apropriado. O tratamento com Abiraterona Krka não deve ser reiniciado até que os sintomas de toxicidade regridam para grau 1 ou para os valores iniciais. Em caso de omissão de uma dose diária de Abiraterona Krka, prednisona ou prednisolona, o tratamento deverá prosseguir no dia seguinte com a dose diária habitual.

#### *Hepatotoxicidade*

Nos doentes que desenvolvem hepatotoxicidade durante o tratamento (aumento da alanina aminotransferase [ALT] ou aumento da aspartato aminotransferase [AST] exceder 5 vezes o limite superior do normal [LSN]), o tratamento deve ser imediatamente suspenso (ver secção 4.4). O tratamento pode ser reiniciado, após o retorno dos resultados dos testes da função hepática aos valores iniciais do doente, com a administração de uma dose reduzida de 500 mg (um comprimido), uma vez por dia. Nos doentes submetidos a recomeço do tratamento, os níveis séricos de transaminases devem ser monitorizados, pelo menos cada duas semanas, durante três meses, e depois todos os meses. Em caso de recorrência de hepatotoxicidade com uma dose reduzida de 500 mg por dia, o tratamento deve ser descontinuado.

Se os doentes desenvolverem hepatotoxicidade grave (ALT ou AST 20 vezes o LSN) em qualquer momento durante a terapêutica, o tratamento deve ser descontinuado e os doentes não devem ser tratados novamente.

#### *Compromisso renal*

Não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes com compromisso renal (ver secção 5.2). Contudo, não existe experiência clínica em doentes com cancro da próstata e compromisso renal grave. Recomenda-se precaução nestes doentes (ver secção 4.4).

#### *Compromisso hepático*

Não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro pré-existente, *Child-Pugh* Classe A.

O compromisso hepático moderado (*Child-Pugh* Classe B), demonstrou aumentar a exposição sistémica à abiraterona em aproximadamente 4 vezes após uma dose única oral de 1000 mg de acetato de abiraterona (ver secção 5.2). Não existem dados de segurança e eficácia clínica quando administradas doses múltiplas de acetato de abiraterona em doentes com compromisso hepático moderado ou grave (*Child-Pugh* Classe B ou C). Não pode ser recomendado qualquer ajuste da dose. A utilização de Abiraterona Krka deve ser cuidadosamente avaliada em doentes com compromisso hepático moderado, nos quais o benefício deve ser claramente superior ao possível risco (ver secções 4.2 e 5.2). Abiraterona Krka não deve ser utilizado em doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

#### *População pediátrica*

Não existe utilização relevante de Abiraterona Krka na população pediátrica.

#### Modo de administração

Abiraterona Krka deve ser tomado por via oral.

Os comprimidos têm de ser tomados em dose única uma vez ao dia com o estômago vazio. Abiraterona Krka tem de ser tomado pelo menos duas horas após comer e não podem ser ingeridos alimentos durante pelo menos uma hora após tomar Abiraterona Krka. Os comprimidos de Abiraterona Krka têm de ser engolidos inteiros com água.

#### 4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Mulheres que estão ou que possam potencialmente estar grávidas (ver secção 4.6).
- Compromisso hepático grave [*Child-Pugh* Classe C (ver secções 4.2, 4.4 e 5.2)].
- Abiraterona Krka com prednisona ou prednisolona é contraindicado em combinação com Ra-223.

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

##### Hipertensão, hipocaliémia, retenção de fluídos e falência cardíaca devido a excesso de mineralocorticóides

Abiraterona Krka pode causar hipertensão, hipocaliémia e retenção de fluídos (ver secção 4.8), como consequência do aumento dos níveis de mineralocorticóides, resultante da inibição do CYP17 (ver secção 5.1). A administração concomitante de um corticosteroide suprime a atividade da hormona adrenocorticotrófica (ACTH), o que resulta numa redução da incidência e gravidade destas reações adversas. Recomenda-se precaução no tratamento de doentes cujas patologias médicas subjacentes possam ser afetadas por aumentos da pressão sanguínea, hipocaliémia (p. ex. em tratamento com glicosídeos cardíacos), ou retenção de fluídos (p. ex. insuficiência cardíaca, angina de peito grave ou instável, enfarte do miocárdio ou arritmia ventricular recentes e compromisso renal grave).

Abiraterona Krka deve ser utilizado com precaução em doentes com história de doença cardiovascular. Nos estudos de fase 3 realizados com acetato de abiraterona foram excluídos os doentes com hipertensão não controlada, doença cardíaca clinicamente significativa, evidenciada por enfarte do miocárdio, ou acontecimentos arteriais trombóticos nos últimos 6 meses, angina grave ou instável, falência cardíaca de Classe III ou IV (estudo 301) ou falência cardíaca de Classe II a IV (estudos 3011 e 302), segundo a classificação da *New York Heart Association* (NYHA), ou fração de ejeção cardíaca < 50 %. Nos estudos 3011 e 302, os doentes com fibrilhação auricular ou outra arritmia cardíaca que necessitassem de terapêutica médica foram excluídos. A segurança não foi estabelecida em doentes com fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) < 50% ou com insuficiência cardíaca de Classe III ou IV (no estudo 301) ou insuficiência cardíaca de Classe II a IV (nos estudos 3011 e 302), segundo a classificação da NYHA (ver secções 4.8 e 5.1).

Antes de tratar doentes com um risco significativo de insuficiência cardíaca congestiva (p. ex. história de insuficiência cardíaca, hipertensão não controlada, ou eventos cardíacos como doença cardíaca isquémica), deve considerar-se uma avaliação da função cardíaca (p. ex. ecocardiograma). Antes do tratamento com Abiraterona Krka, deve considerar-se o tratamento da insuficiência cardíaca e a otimização da função cardíaca. A hipocaliémia, a hipertensão e a retenção de fluídos devem ser corrigidas e controladas. A pressão arterial, o potássio sérico, a retenção de fluídos (aumento de peso, edema periférico), e outros sinais e sintomas de insuficiência cardíaca congestiva devem ser monitorizados durante o tratamento, a cada duas semanas durante 3 meses, e, posteriormente, todos os meses e as alterações devem ser corrigidas. Foi observado prolongamento do intervalo QT em doentes que desenvolveram hipocaliémia associada ao tratamento com abiraterona. Avaliar a função cardíaca conforme clinicamente indicado, instituir medidas de controlo apropriadas, e considerar a descontinuação deste tratamento se se verificar uma diminuição clinicamente significativa na função cardíaca (ver secção 4.2).

##### Hepatotoxicidade e compromisso hepático

Em estudos clínicos controlados, foram observados aumentos acentuados das enzimas hepáticas, que levaram à descontinuação do tratamento ou à modificação de dose (ver secção 4.8). Os níveis séricos das transaminases devem ser medidos antes do início do tratamento, cada duas semanas durante os primeiros três meses e, posteriormente, todos os meses. Em caso de desenvolvimento de sintomas ou sinais clínicos sugestivos de hepatotoxicidade, as transaminases séricas devem ser medidas imediatamente. Se, em qualquer momento, a ALT ou a AST excederem 5 vezes o LSN, o tratamento deve ser interrompido imediatamente e a função hepática monitorizada rigorosamente. O tratamento com Abiraterona Krka pode ser reiniciado numa dose reduzida apenas após o regresso dos resultados dos testes da função hepática aos valores iniciais do doente (ver secção 4.2).

Se os doentes desenvolverem hepatotoxicidade grave (ALT ou AST 20 vezes o LSN) em qualquer momento durante a terapêutica, o tratamento deve ser descontinuado e os doentes não devem ser tratados novamente.

Os doentes com hepatite viral ativa ou sintomática foram excluídos dos ensaios clínicos. Assim, não existem dados que sustentem a utilização de Abiraterona Krka nesta população.

Não existem dados sobre a segurança e eficácia clínica de múltiplas doses de acetato de abiraterona quando administrado a doentes com compromisso hepático moderado ou grave (*Child-Pugh* Classe B ou C). A utilização de Abiraterona Krka deve ser cuidadosamente avaliada em doentes com compromisso hepático moderado, nos quais o benefício deve ser claramente superior ao possível risco (ver secções 4.2 e 5.2). Abiraterona Krka não deve ser utilizado em doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.2, 4.3 e 5.2).

Em contexto de pós-comercialização, foram notificados casos raros de insuficiência hepática aguda e hepatite fulminante, alguns com desfecho fatal (ver secção 4.8).

#### Descontinuação da terapêutica com corticosteroides e cobertura de situações de stress

Recomenda-se precaução e monitorização da insuficiência adrenocortical nos doentes que descontinuem o tratamento com prednisona ou prednisolona. Caso o tratamento com Abiraterona Krka seja mantido após a descontinuação da terapêutica com corticosteroides, os doentes devem ser monitorizados relativamente aos sintomas de excesso de mineralocorticóides (ver informação acima).

Nos doentes em tratamento com prednisona ou prednisolona sujeitos a níveis não habituais de stress, pode estar indicado um aumento da dose de corticosteroides, antes, durante e após a situação de stress.

#### Densidade óssea

Pode ocorrer diminuição da densidade óssea em homens com cancro da próstata metastático avançado. Este efeito pode ser potenciado pelo uso combinado de Abiraterona Krka com um glucocorticoide.

#### Uso prévio de cetoconazol

Em doentes com cancro da próstata previamente tratados com cetoconazol, podem ocorrer taxas de resposta inferiores.

#### Hiperglicémia

A utilização de glucocorticóides pode potenciar a hiperglicémia, pelo que os níveis de açúcar devem ser medidos frequentemente em doentes com diabetes.

#### Hipoglicémia

Foram notificados casos de hipoglicémia com a administração de abiraterona mais prednisona/prednisolona a doentes com diabetes preexistente a receberem pioglitazona ou repaglinida (ver secção 4.5); pelo que, o açúcar no sangue deve ser monitorizado em doentes com diabetes.

#### Utilização com quimioterapia

A eficácia e segurança da utilização concomitante de abiraterona e quimioterapia citotóxica não foram estabelecidas (ver secção 5.1).

#### Potenciais riscos

Podem ocorrer anemia e disfunção erétil em homens com cancro da próstata metastático, incluindo aqueles em tratamento com Abiraterona Krka.

#### Efeitos no músculo esquelético

Foram relatados casos de miopatia e rabdomiólise em doentes tratados com acetato de abiraterona. A maioria dos casos desenvolveram-se durante os primeiros 6 meses de tratamento, e recuperaram após a descontinuação de acetato de abiraterona. Recomenda-se precaução em doentes tratados concomitantemente com medicamentos conhecidos por estarem associados a miopatia/rabdomiólise.

#### Interações com outros medicamentos

Durante o tratamento deve ser evitada a utilização de fortes indutores do CYP3A4 a menos que não exista alternativa terapêutica, devido ao risco de diminuição da exposição a abiraterona (ver secção 4.5).

#### Combinação de abiraterona e prednisona / prednisolona com Ra-223

O tratamento com abiraterona e prednisona / prednisolona em combinação com Ra-223 é contra-indicado (ver secção 4.3) devido ao risco aumentado de fraturas e a uma tendência observada em ensaios clínicos para o aumento da mortalidade em doentes com cancro da próstata assintomático ou ligeiramente sintomático.

Recomenda-se que o tratamento subsequente com Ra-223 não seja iniciado durante pelo menos 5 dias após a última administração de Abiraterona Krka em combinação com prednisona / prednisolona.

#### Excipiente(s) com efeito conhecido:

Este medicamento contém lactose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase Lapp ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento também contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por uma dose de dois comprimidos, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

#### Efeitos dos alimentos no acetato de abiraterona

A administração com alimentos aumenta significativamente a absorção de acetato de abiraterona. A eficácia e a segurança com alimentos não foram estabelecidas, pelo que este medicamento não deve ser tomado com alimentos (ver secções 4.2 e 5.2).

#### Interações medicamentosas

##### *Potencial de outros medicamentos para afetar a exposição à abiraterona*

Num estudo de interação farmacocinética clínica de indivíduos saudáveis pré-tratados com um forte indutor do CYP3A4, a rifampicina, 600 mg por dia durante 6 dias, seguido de uma dose única de 1000 mg de acetato de abiraterona, a AUC<sub>∞</sub> média plasmática da abiraterona diminuiu em 55 %.

Durante o tratamento deve ser evitada a utilização de fortes indutores do CYP3A4 (p. ex., fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital, hipericão [*Hypericum perforatum*]), a menos que não exista alternativa terapêutica.

Num outro estudo de interação farmacocinética clínica de indivíduos saudáveis, a co-administração de cetoconazol, um potente inibidor do CYP3A4, não teve efeito clinicamente significativo na farmacocinética de abiraterona.

#### *Potencial para afetar a exposição a outros medicamentos*

A abiraterona é um inibidor das enzimas hepáticas metabolizadoras de fármacos CYP2D6 e CYP2C8. Num estudo para determinar os efeitos do acetato de abiraterona (mais prednisona) numa dose única de dextrometorfano, substrato do CYP2D6, a exposição sistémica (AUC) ao dextrometorfano aumentou aproximadamente 2,9 vezes. A AUC<sub>24</sub> do dextrometorfano, o metabolito ativo do dextrometorfano, aumentou em aproximadamente 33 %.

Recomenda-se precaução quando administrar com medicamentos ativados ou metabolizados pelo CYP2D6, especialmente com medicamentos com um índice terapêutico estreito. Deve considerar-se uma redução da dose em medicamentos com índice terapêutico estreito, que sejam metabolizados pelo CYP2D6. Exemplos de medicamentos metabolizados pelo CYP2D6 incluem metoprolol, propranolol, desipramina, venlafaxina, haloperidol, risperidona, propafenona, flecainida, codeína, oxicodona e tramadol (os três últimos medicamentos requerem CYP2D6 para formar os seus metabolitos analgésicos ativos).

Num estudo de interação medicamentosa com CYP2C8 em indivíduos saudáveis, a AUC da pioglitazona foi aumentada em 46 % e as AUC para M-III e M-IV, os metabolitos ativos da pioglitazona, diminuíram em 10 % cada, quando a pioglitazona foi administrada em conjunto com uma dose única de 1000 mg de acetato de abiraterona. Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais de toxicidade relacionados com um substrato do CYP2C8, com um índice terapêutico estreito, se utilizado concomitantemente. Exemplos de medicamentos metabolizados pela CYP2C8 incluem pioglitazona e repaglinida (ver secção 4.4).

*In vitro*, os principais metabolitos, sulfato de abiraterona e sulfato de abiraterona N-óxido, demonstraram capacidade de inibição do transportador de captação hepática OATP1B1 e, como consequência, podem aumentar as concentrações dos medicamentos eliminados pelo OATP1B1. Não existem dados clínicos disponíveis para confirmar a interação com base no transportador.

#### *Utilização com medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT*

Uma vez que o tratamento de privação androgénica pode prolongar o intervalo QT, recomenda-se precaução durante administração de Abiraterona Krka com medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT ou medicamentos capazes de induzir torsades de pointes tais como antiarrítmicos de classe IA (por exemplo, quinidina, disopiramida) ou de classe III (por exemplo, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, cisaprida, moxifloxacina, antipsicóticos, etc.

#### *Utilização com espironolactona*

A espironolactona liga-se ao recetor androgénico e poderá aumentar os níveis do antigénio específico da próstata (PSA). A utilização com Abiraterona Krka não é recomendada (ver secção 5.1).

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Mulheres em idade fértil

Não existem dados em seres humanos sobre a administração deste medicamento durante a gravidez e não deve ser usado em mulheres com potencial para engravidar.

### Contraceção masculina e feminina

Desconhece-se se a abiraterona ou os seus metabolitos estão presentes no sémen. Caso o doente tenha atividade sexual com uma mulher grávida, é necessária a utilização de um preservativo. Caso o doente tenha atividade sexual com uma mulher com potencial para engravidar, deve usar um preservativo, juntamente com outro método contraceutivo efetivo. Os estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

### Gravidez

Abiraterona Krka não deve ser usado em mulheres e é contraindicado em mulheres que estão ou que possam estar grávidas (ver secções 4.3 e 5.3).

#### Amamentação

Abiraterona Krka não deve ser utilizado em mulheres.

#### Fertilidade

O acetato de abiraterona afetou a fertilidade de ratos machos e fêmeas, embora os efeitos tenham sido completamente reversíveis (ver secção 5.3).

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos da Abiraterona Krka sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Resumo do perfil de segurança

Numa análise de reações adversas de um conjunto de estudos de fase 3 com acetato de abiraterona, as reações adversas observadas em  $\geq 10\%$  dos doentes foram edema periférico, hipocaliémia, hipertensão, infeção do trato urinário e aumento da alanina aminotransferase e/ou aumento do aspartato aminotransferase. Observaram-se ainda outras importantes reações adversas incluindo perturbações cardíacas, hepatotoxicidade, fraturas e alveolite alérgica.

A abiraterona pode causar hipertensão, hipocaliémia e retenção de fluídos como consequência farmacodinâmica do seu mecanismo de ação. Nos estudos de fase 3, foram observadas reações adversas mineralocorticóides esperadas mais frequentemente em doentes tratados com acetato de abiraterona comparativamente a doentes tratados com placebo: hipocaliémia 18 % vs. 8 %, hipertensão 22 % vs. 16 % e retenção de fluídos (edema periférico) 23 % vs. 17 %, respetivamente. Em doentes tratados com acetato de abiraterona versus doentes tratados com placebo, observou-se hipocaliémia de Graus 3 e 4 em 6 % versus 1 %, de acordo com os CTCAE (versão 4.0), hipertensão de Graus 3 e 4 em 7 % versus 5 % de acordo com os CTCAE (versão 4.0) e retenção de fluídos (edema periférico) de Graus 3 e 4 em 1 % versus 1 % dos doentes, respetivamente. Em geral, as reações mineralocorticóides foram passíveis de ser tratadas medicamente com sucesso. O uso concomitante de um corticosteroide reduz a incidência e a gravidade destas reações adversas (ver secção 4.4).

##### Lista tabelar das reações adversas

Em estudos de doentes com cancro da próstata metastático avançado tratados com um análogo da LHRH, ou que foram anteriormente orquiectomizados, acetato de abiraterona foi administrado na dose de 1000 mg por dia em associação com uma dose baixa de prednisona ou prednisolona (5 mg ou 10 mg por dia dependendo da indicação).

As reações adversas observadas durante os estudos clínicos e experiência de pós-comercialização estão listadas abaixo por categorias de frequência. As categorias de frequência estão definidas do seguinte modo: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ ) e desconhecidos (não podem ser calculados a partir dos dados disponíveis).

Em cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

**Tabela 1: Reações adversas identificadas em estudos clínicos e experiência de pós-comercialização**

<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>Reações adversas e frequência</b>
<b>Infeções e infestações</b>	Muito frequentes: Infeção do trato urinário Frequentes: sepsis
<b>Doenças do sistema imunitário</b>	Desconhecido: reações anafiláticas



<b>Perturbações endócrinas</b>	Pouco frequentes: insuficiência adrenocortical
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	Muito frequentes: hipocaliémia Frequentes: hipertrigliceridemia
<b>Cardiopatias</b>	Frequentes: insuficiência cardíaca*, angina de peito, fibrilhação auricular, taquicardia Pouco frequentes: outras arritmias Desconhecidos: enfarte do miocárdio, prolongamento do intervalo QT (ver secções 4.4 e 4.5)
<b>Vasculopatias</b>	Muito frequentes: hipertensão
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>	Raros: alveolite alérgica <sup>a</sup>
<b>Doenças gastrointestinais</b>	Muito frequentes: diarreia Frequentes: dispepsia
<b>Afeções hepatobiliares</b>	Muito frequentes: aumento da alanina aminotransferase e/ou aumento do aspartato aminotransferase <sup>b</sup> Raros: hepatite fulminante, insuficiência hepática aguda
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	Frequentes: exantema
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	Pouco frequentes: miopatia, rabdomiólise
<b>Doenças renais e urinárias</b>	Frequentes: hematúria
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	Muito frequentes: edema periférico
<b>Lesões, envenenamento e complicações de procedimentos</b>	Frequentes: fraturas**

\* A insuficiência cardíaca também inclui insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência ventricular esquerda e diminuição da fração de ejeção.

\*\* Fraturas incluem osteoporose e todas as fraturas exceto a fratura patológica.

a Relatórios espontâneos de experiência de pós-comercialização.

b Aumento da alanina aminotransferase e/ou aumento do aspartato aminotransferase inclui o aumento da ALT, aumento do AST e alteração da função hepática.

De acordo com os CTCEA (versão 4.0), as seguintes reações adversas de Grau 3 ocorreram em doentes tratados com acetato de abiraterona: hipocaliémia 5 %; infecção do trato urinário 2 %, aumento da alanina aminotransferase e/ou aumento do aspartato aminotransferase 4 %, hipertensão 6%, fraturas 2 %, edema periférico, insuficiência cardíaca e fibrilhação auricular 1 % cada. Ocorreu hipertrigliceridemia e angina de peito de Grau 3, de acordo com os CTCAE (versão 4.0), em < 1 % dos doentes. Verificou-se infecção do trato urinário, aumento da alanina aminotransferase e/ou aumento do aspartato aminotransferase, hipocaliemia, insuficiência cardíaca, fibrilhação auricular e fraturas de grau 4, de acordo com os CTCAE (versão 4.0) em < 1 % dos doentes.

Foi observada uma maior incidência de hipertensão e hipocaliemia na população sensível a hormonas (estudo 3011). Foi notificada hipertensão em 36,7 % da população sensível a hormonas (estudo 3011) em comparação com 11,8 % e 20,2 %, nos estudos 301 e 302 respetivamente. A hipocaliémia foi observada em 20,4 % da população sensível a hormonas (estudo 3011) em comparação com 19,2 % e 14,9 %, nos estudos 301 e 302, respetivamente.

A incidência e gravidade dos acontecimentos adversos foi superior nos subgrupos de doentes com índice de desempenho *ECOG2* no início do estudo e também em doentes idosos ( $\geq 75$  anos).

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### *Reações cardiovasculares*

Os três estudos de fase 3 realizados excluíram doentes com hipertensão não controlada, doença cardíaca clinicamente significativa, evidenciada por enfarte do miocárdio ou acontecimentos arteriais trombóticos nos últimos 6 meses, angina grave ou instável, ou falência cardíaca de Classe III ou IV (estudo 301) ou falência cardíaca de Classe II a IV (estudos 3011 e 302) da classificação da NYHA ou fração de ejeção cardíaca < 50 %. Todos os doentes incluídos (doentes tratados com fármaco ativo e placebo) foram tratados concomitantemente com terapêutica de privação androgénica, essencialmente com o uso de análogos de LHRH, o que foi associado a diabetes, enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral e morte súbita de causa cardíaca. A incidência de reações adversas cardiovasculares nos estudos de fase 3 em doentes a tomar acetato de abiraterona vs. os doentes a tomar placebo foram as seguintes: fibrilhação auricular 2,6 % vs. 2,0 %, taquicardia 1,9 % vs. 1,0 %, angina de peito 1,7 % vs. 0,8 %, falência cardíaca 0,7 % vs. 0,2 % e arritmia 0,7 % vs. 0,5 %.

#### *Hepatotoxicidade*

Foi descrita hepatotoxicidade com aumento de ALT, AST e bilirrubina total em doentes tratados com acetato de abiraterona. Nos estudos clínicos de fase 3, foi notificada hepatotoxicidade de graus 3 e 4 (ex. aumentos de ALT ou AST > 5 x LSN ou aumentos de bilirrubina > 1,5 x LSN) em aproximadamente 6 % dos doentes que receberam acetato de abiraterona, habitualmente durante os primeiros 3 meses após o início do tratamento. No Estudo 3011, observou-se hepatotoxicidade de graus 3 ou 4 em 8,4% dos doentes tratados com abiraterona. Dez doentes que receberam abiraterona interromperam o tratamento devido a hepatotoxicidade; dois tiveram hepatotoxicidade de Grau 2, seis tiveram hepatotoxicidade de Grau 3 e dois tiveram hepatotoxicidade de Grau 4. Nenhum doente faleceu de hepatotoxicidade no Estudo 3011. Nos estudos clínicos de fase 3, os doentes com valores iniciais de ALT ou AST elevados, apresentaram uma maior probabilidade de experimentar elevações nos testes de função hepática comparativamente aos que começaram com valores normais. Quando se observaram elevações de ALT ou AST > 5 x LSN ou elevações da bilirrubina > 3 x LSN, a terapêutica com acetato de abiraterona foi suspensa ou descontinuada. Em dois casos, ocorreram aumentos acentuados nos testes de função hepática (ver secção 4.4). Estes dois doentes com função hepática inicial normal experimentaram elevações de ALT ou AST 15 a 40 x LSN e elevações da bilirrubina 2 a 6 x LSN. Após a descontinuação de acetato de abiraterona os dois doentes normalizaram os seus testes da função hepática e um doente foi tratado novamente, sem recorrência de elevações. No estudo 302, observaram-se elevações de ALT ou AST de grau 3 ou 4 em 35 (6,5 %) doentes tratados com acetato de abiraterona. As elevações das transaminases resolveram-se em todos os doentes, exceto em 3 (2 com novas múltiplas metástases no fígado e 1 com elevação da AST, aproximadamente 3 semanas após a última dose de acetato de abiraterona). Nos estudos clínicos de fase 3, as interrupções do tratamento devidas a aumentos de ALT e AST ou alterações da função hepática foram notificadas em 1,1 % dos doentes tratados com acetato de abiraterona e 0,6 % dos doentes tratados com placebo. Não foram notificadas mortes devido a hepatotoxicidade.

Nos ensaios clínicos, o risco de hepatotoxicidade foi atenuado pela exclusão de doentes com valores iniciais de hepatite ou com testes à função hepática com alterações significativas. No estudo 3011, os doentes com níveis iniciais de ALT e AST > 2,5 x LSN, bilirrubina > 1,5 x LSN ou aqueles com hepatite viral ativa ou sintomática ou doença hepática crónica; ascite ou distúrbios hemorrágicos secundários a disfunção hepática foram excluídos. No estudo 301, os doentes com valores iniciais de ALT e AST  $\geq$  2,5 x LSN na ausência de metástases no fígado e > 5 x LSN na presença de metástases no fígado foram excluídos. No estudo 302, os doentes com metástases no fígado não foram elegíveis e os doentes com valores basais de ALT e AST  $\geq$  2,5 x LSN foram excluídos. As alterações dos testes de função hepática, observadas em doentes que participaram nos ensaios clínicos, foram rigorosamente controladas através da interrupção de tratamento quando necessário e permitindo o recomeço do tratamento apenas após o retorno dos resultados dos testes de função hepática aos valores iniciais do doente (ver secção 4.2). Os doentes com elevações de ALT ou AST > 20 x LSN não voltaram a ser tratados. A segurança de um recomeço de tratamento nestes doentes é desconhecida. O mecanismo de hepatotoxicidade não é conhecido.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

#### 4.9 Sobredosagem

A experiência humana de sobredosagem com abiraterona é limitada.

Não existe um antídoto específico. Em caso de sobredosagem, a administração deve ser interrompida e devem ser adotadas as medidas gerais de suporte, incluindo a monitorização de arritmias, hipocaliemia e sinais ou sintomas de retenção de fluidos. A função hepática também deve ser avaliada.

### 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: terapêutica endócrina, outros antagonistas hormonais ou agentes relacionados, Código ATC: L02BX03.

##### Mecanismo de ação

O acetato de abiraterona é convertido *in vivo* em abiraterona, um inibidor da biossíntese de androgénios. A abiraterona, especificamente, inibe seletivamente a enzima 17 $\alpha$ -hidroxilase-C17, 20-liase (CYP17). Esta enzima é expressa e necessária para a biossíntese androgénica nos tecidos testicular, suprarrenal e tumoral prostático. A CYP17 catalisa a conversão de pregnenolona e progesterona em precursores da testosterona, DHEA e androstenediona, respetivamente, por 17 $\alpha$ -hidroxilação e clivagem da ligação C17,20. A inibição da CYP17 também resulta no aumento da produção de mineralocorticóides pelas glândulas suprarrenais (ver secção 4.4).

O carcinoma prostático sensível aos androgénios responde ao tratamento que reduz os níveis de androgénios. As terapêuticas de privação androgénica, como o tratamento com análogos da LHRH ou orquiectomia diminuem a produção androgénica nos testículos mas não afetam a produção androgénica nas glândulas suprarrenais ou no tumor. O tratamento com acetato de abiraterona reduz a testosterona sérica para níveis indetetáveis (através de testes comerciais) quando administrado com análogos da LHRH (ou orquiectomia).

##### Efeitos farmacodinâmicos

O acetato de abiraterona reduz a testosterona sérica e outros androgénios para níveis inferiores aos alcançados através do uso de análogos da LHRH isoladamente ou de orquiectomia. Isto resulta da inibição seletiva da enzima CYP17 necessária à biossíntese de androgénios. O PSA serve de biomarcador em doentes com cancro da próstata. Num estudo clínico de fase 3 em doentes que apresentaram falência prévia a quimioterapia com taxanos, 38% dos doentes tratados com acetato de abiraterona, vs. 10% dos doentes tratados com placebo, tiveram um declínio de pelo menos 50% nos níveis de PSA em relação aos valores basais.

##### Eficácia e segurança clínica

A eficácia foi estabelecida em três estudos clínicos de fase 3 (estudos 3011, 302 e 301), multicêntricos, aleatorizados e controlados por placebo, em doentes com CPmHS e CPmRC. O estudo 3011 incluiu doentes que foram recentemente diagnosticados (no período de 3 meses da aleatorização) com CPmHS que apresentaram fatores de prognóstico de risco elevado. O prognóstico de risco elevado foi definido como tendo, pelo menos, 2 dos seguintes 3 fatores de risco: (1) pontuação de Gleason  $\geq 8$ ; (2) presença de 3 ou mais lesões na cintigrafia óssea; (3) presença de metástase visceral mensurável (excluindo doença dos nódulos linfáticos). No braço do ativo, acetato de abiraterona foi administrado numa dose de 1000 mg por dia em combinação com uma dose baixa de prednisona de 5

mg, uma vez por dia, além de ADT (análogo do LHRH ou orquiectomia), o qual constituiu o tratamento de referência. Os doentes no braço do controlo receberam ADT e placebos tanto para acetato de abiraterona como para prednisona. O estudo 302 envolveu doentes sem terapêutica prévia com docetaxel, enquanto o estudo 301 envolveu doentes que já tinham recebido terapêutica prévia com docetaxel. Os doentes estavam a usar um análogo da LHRH ou foram submetidos anteriormente a orquiectomia. No grupo de tratamento ativo, acetato de abiraterona foi administrado numa dose de 1000 mg, por dia, em associação com uma dose baixa de prednisona ou prednisolona, 5 mg, duas vezes por dia. Os doentes do grupo de controlo receberam placebo e uma dose baixa de prednisona ou prednisolona, 5 mg, duas vezes por dia.

As alterações na concentração sérica de PSA, de forma independente, nem sempre traduzem benefício clínico. Assim, em todos os estudos foi recomendado que os doentes continuassem a terapêutica com os tratamentos em estudo até que os critérios de descontinuação fossem atingidos, conforme descrito abaixo para cada estudo.

Em todos os estudos, a utilização da espironolactona não foi permitida uma vez que a espironolactona se liga ao recetor androgénico e poderá aumentar os níveis de PSA.

**Estudo 3011 (doentes recentemente diagnosticados com CPmHS de risco elevado)**

No Estudo 3011 (n = 1199), a mediana de idades dos doentes incluídos foi de 67 anos. O número de doentes tratados com acetato de abiraterona por grupo racial foi 832 (69,4 %) para caucasianos, 246 (20,5 %) para asiáticos, 25 (2,1 %) para negros ou afro-americanos, 80 (6,7 %) para outros, 13 (1,1 %) para desconhecidos/não reportados e 3 (0,3 %) para índios americanos ou nativos do Alasca. O índice de desempenho segundo o *ECOG* foi de 0 ou 1 para 97 % dos doentes. Os doentes com metástases cerebrais conhecidas, hipertensão não controlada, doença cardíaca significativa ou insuficiência cardíaca de classe II-IV da NYHA foram excluídos. Os doentes que foram tratados previamente com farmacoterapia, radioterapia, ou cirurgia ao cancro da próstata metastizado foram excluídos, à exceção dos que fizeram até três meses de ADT ou um ciclo de radiação paliativa ou terapêutica cirúrgica para tratar os sintomas resultantes da doença metastática. Os objetivos co-primários de eficácia foram a sobrevida global (OS) e a sobrevida livre de progressão radiográfica (rPFS). A mediana da pontuação da dor inicial, medida pelo *Brief Pain Inventory Short Form* (BPI-SF), foi de 2,0 tanto no grupo de tratamento como no placebo. Além dos objetivos co-primários, o benefício também foi avaliado utilizando o tempo até complicações ósseas (SRE), tempo até terapêutica subsequente para o cancro da próstata, tempo até iniciar a quimioterapia, tempo até progressão da dor e tempo até progressão do PSA. O tratamento continuou até progressão da doença, retirada do consentimento, ocorrência de toxicidade inaceitável ou morte.

A sobrevida livre de progressão radiográfica foi definida como o tempo desde a aleatorização até ocorrência de progressão radiográfica ou morte devido a qualquer causa. A progressão radiográfica incluiu progressão por cintigrafia óssea (de acordo com o PCWG2 modificado) ou progressão de lesões de tecidos moles por TC ou RM (de acordo com o RECIST 1.1).

Observou-se uma diferença significativa na rPFS entre os grupos de tratamento (ver Tabela 2 e Figura 1).

**Tabela 2: Sobrevida Livre de Progressão Radiográfica- Análise estratificada; População de intenção de tratar (Estudo PCR3011)**

	AA-P	Placebo
Doentes aleatorizados	597	602
Evento	239 (40,0 %)	354 (58,8 %)
Censurado	358 (60,0 %)	248 (41,2 %)
Tempo até Evento (meses)		
Mediana (IC95 %)	33,02 (29,57, NE)	14,78 (14,6, 18,27)

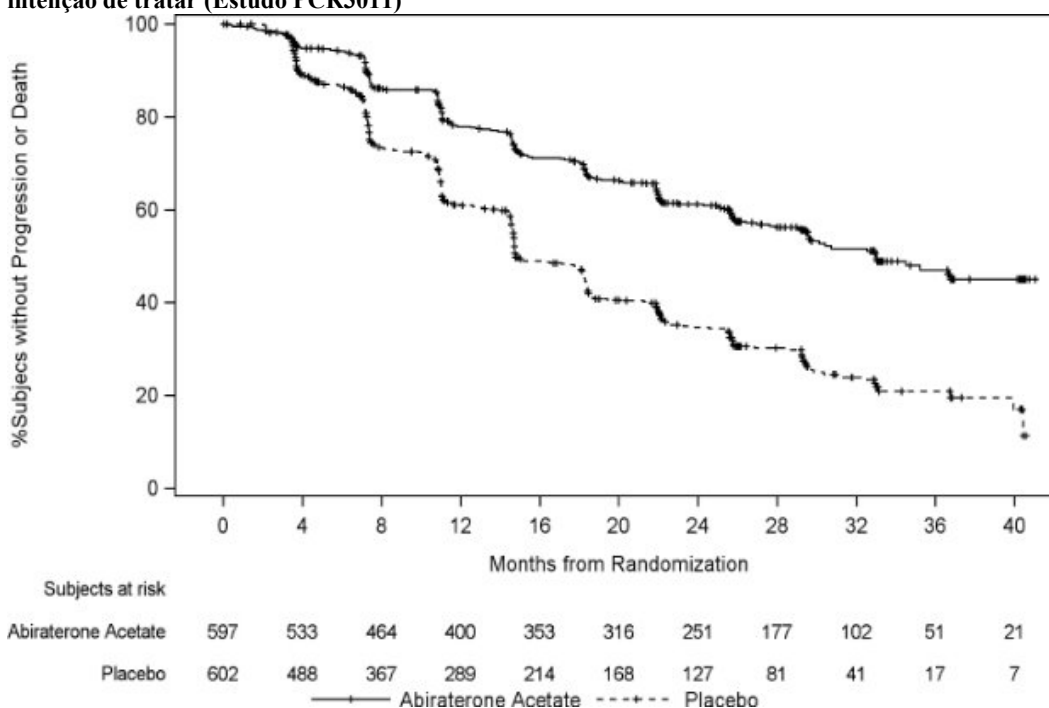
Intervalo	(0,0+, 41,0+)	(0,0+, 40,6+)
Valor de p <sup>a</sup>	< 0,0001	
Hazard ratio (IC95 %) <sup>b</sup>	0,466 (0,394, 0,550)	

Nota: += observação censurada, NE = Não estimado. A progressão radiográfica e a morte são consideradas na definição de rPFS. AA-P = doentes que receberam acetato de abiraterona e prednisona.

<sup>a</sup> Valor de p deriva do teste log-rank estratificado pelo índice de desempenho ECOG (0/1 ou 2) e lesão visceral (ausente ou presente).

<sup>b</sup> Hazard ratio deriva de um modelo de riscos proporcionais estratificados. Hazard ratio < 1 favorece AA-P.

**Figura 1: Gráfico Kaplan-Meier da Sobrevida Livre de Progressão Radiográfica; População de intenção de tratar (Estudo PCR3011)**



Observou-se uma melhoria estatisticamente significativa na SG a favor do AATP com ADT com uma redução de 38 % no risco de morte em comparação com o placebo com ADT (HR = 0,621; IC 95 %: 0,509; 0,756; p < 0,0001), (ver Tabela 3 e Figura 2).

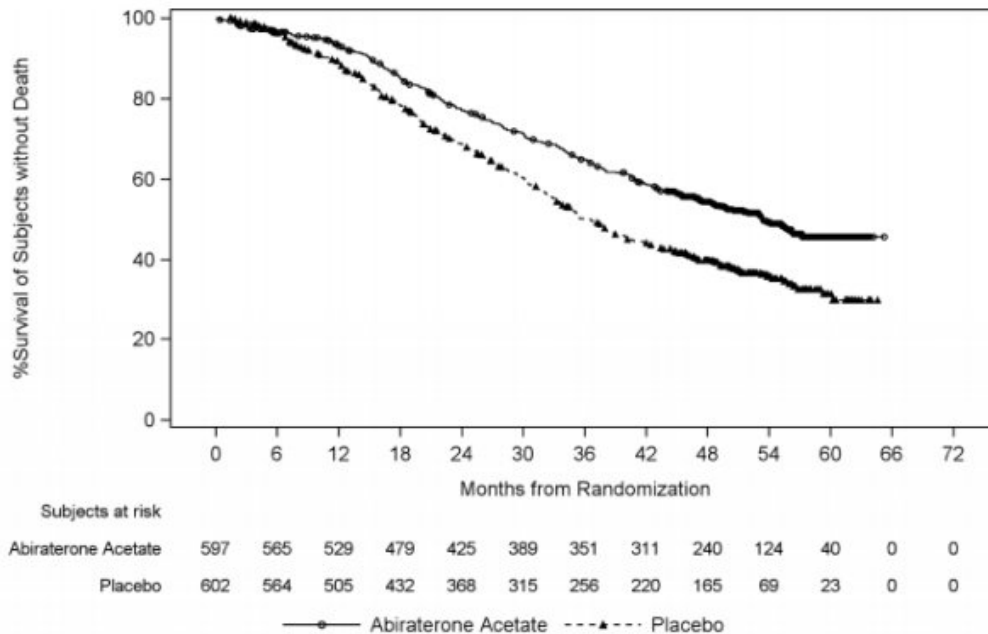
**Tabela 3: Sobrevida Global em doentes tratados com acetato de abiraterona ou Placebo no estudo PCR3011 (Análise de intenção de tratar)**

Sobrevida Global	Acetato de abiraterona com Prednisona (N=597)	Placebo (N=602)
Mortes (%)	275 (46 %)	343 (57 %)
Sobrevivência mediana (meses)	53,3	36,5
(IC 95 %)	(48,2, NE)	(33,5; 40,0)
Hazard ratio (IC 95 %) <sup>1</sup>	0,66 (0,56, 0,78)	

NE = Não estimado

<sup>1</sup> Hazard ratio deriva de um modelo de riscos proporcionais estratificados. Hazard ratio < 1 favorece acetato de abiraterona com prednisona.

**Figura 2: Gráfico Kaplan-Meier da Sobrevida Global; População de intenção de tratar (na análise do Estudo PCR3011)**



As análises de subgrupos favorecem consistentemente o tratamento com acetato de abiraterona. O efeito do tratamento de AA-P na rPFS e SG em todos os subgrupos pré-especificados foi favorável e consistente com a população geral do estudo, com exceção do subgrupo de *ECOG* de 2, onde não foi observada nenhuma tendência para benefício, tendo o pequeno tamanho da amostra (n = 40) impedido obter qualquer conclusão significativa.

Além das melhorias observadas na sobrevida global e rPFS, foi demonstrado benefício para o tratamento com acetato de abiraterona versus placebo em todos os objetivos secundários definidos prospectivamente.

*Estudo 302 (doentes não tratados previamente com quimioterapia)*

Este estudo envolveu doentes não tratados com quimioterapia, assintomáticos ou ligeiramente sintomáticos, e para os quais a quimioterapia ainda não estava clinicamente indicada. Uma pontuação de 0-1 no *Brief Pain Inventory* (BPI SF) a pior dor nas últimas 24 horas foi considerada assintomática, e uma pontuação de 2-3 foi considerada levemente sintomática.

No estudo 302, (N= 1.088) a mediana da idade dos doentes envolvidos foi de 71 anos para doentes tratados com acetato de abiraterona mais prednisona ou prednisolona e 70 anos para os doentes tratados com placebo mais prednisona ou prednisolona. O número de doentes tratados com acetato de abiraterona por grupo racial foi caucasiana 520 (95,4 %), negra 15 (2,8 %), asiática 4 (0,7 %) e outras 6 (1,1 %). O índice de desempenho segundo o *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)* foi de 0 para 76 % dos doentes, e 1 para 24 % dos doentes, em ambos os grupos de tratamento. Cinquenta por cento dos doentes apenas apresentaram metástases ósseas, 31 % dos doentes apresentaram metástases ósseas e dos tecidos moles ou linfáticas, e 19 % dos doentes apresentaram apenas metástases nos tecidos moles ou nos nódulos linfáticos. Os doentes com metástases viscerais foram excluídos. Os objetivos co-primários de eficácia foram a sobrevida global e a sobrevida livre de progressão radiográfica (rPFS). Além dos objetivos co-primários, o benefício também foi avaliado utilizando o tempo até utilização de opiáceos para a dor oncológica, o tempo até início da quimioterapia citotóxica,

o tempo até degradação no índice de desempenho *ECOG*, em  $\geq 1$  ponto, e o tempo até progressão de PSA, com base nos critérios do *Prostate Cancer Working Group-2* (PCWG2). Os tratamentos do estudo foram descontinuados no momento de progressão clínica inequívoca. Os tratamentos podiam igualmente ser descontinuados no momento em que se confirmou progressão radiográfica, segundo descrição do Investigador.

A sobrevida livre de progressão radiográfica (rPFS) foi avaliada utilizando estudos imagiológicos sequenciais, conforme definido pelos critérios do PCWG2 (para lesões ósseas) e pelos Critérios modificados de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST) (para lesões dos tecidos moles). Foi realizada uma revisão central da avaliação radiográfica de progressão para a análise de sobrevida livre de progressão radiográfica.

Na análise planeada da sobrevida livre de progressão radiográfica verificaram-se 401 eventos, 150 (28 %) dos doentes tratados com acetato de abiraterona e 251 (46 %) dos doentes tratados com placebo apresentaram evidências radiográficas de progressão ou tinham morrido. Observou-se uma diferença significativa na sobrevida livre de progressão radiográfica entre os grupos de tratamento (ver Tabela 4 e Figura 3).

**Tabela 4: Estudo 302: Sobrevida livre de progressão radiográfica em doentes tratados com acetato de abiraterona ou placebo, em associação com prednisona ou prednisolona, mais análogos da LHRH ou orquiectomia anterior**

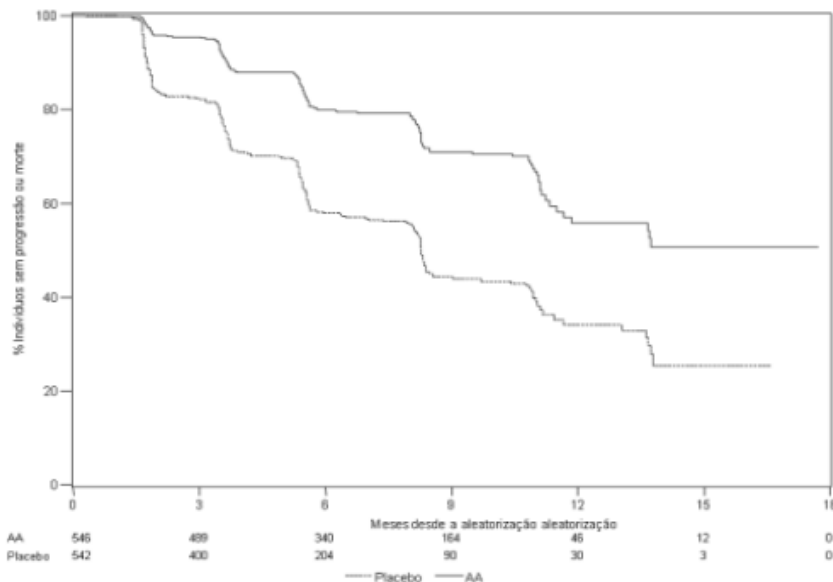
	Acetato de abiraterona (N=546)	Placebo (N=542)
<b>Sobrevida livre de progressão radiográfica (rPFS)</b>		
Progressão ou morte	150 (28 %)	251 (46 %)
rPFS mediana (meses)	Não alcançada	8,3
(IC 95%)	(11,66; NE)	(8,12; 8,54)
Valor de p*	< 0,0001	
<i>Hazard ratio</i> (IC 95%)**	0,425 (0,347; 0,522)	

NE= Não estimado

\* Valor de p deriva do teste log-rank estratificado pelo resultado do índice de desempenho *ECOG* (0 ou 1).

\*\* *Hazard ratio* < 1 favorece acetato de abiraterona.

**Figura 3: Curvas de Kaplan Meier de sobrevida livre de progressão radiográfica em doentes tratados com acetato de abiraterona ou placebo, em associação com prednisona ou prednisolona, mais análogos da LHRH ou orquiectomia anterior**



AA= Acetato de abiraterona

No entanto, os dados dos indivíduos continuaram a ser recolhidos até a data da segunda análise interina de sobrevida global (OS). A revisão radiográfica da rPFS pelo investigador realizada como uma análise de sensibilidade é apresentada na Tabela 5 e na Figura 4.

Seiscentos e sete (607) indivíduos apresentaram progressão radiográfica ou morreram: 271 (50 %) no grupo do acetato de abiraterona e 336 (62 %) no grupo do placebo. O tratamento com acetato de abiraterona reduziu o risco de progressão radiográfica ou morte em 47% em comparação com o placebo (HR = 0,530, IC 95 %: [0,451; 0,623],  $p < 0,0001$ ). A mediana de rPFS foi de 16,5 meses no grupo de acetato de abiraterona e 8,3 meses no grupo placebo.

**Tabela 5: Estudo 302: Sobrevida livre de progressão radiográfica em doentes tratados com acetato de abiraterona ou placebo, em associação com prednisona ou prednisolona, mais análogos da LHRH ou orquiectomia anterior (segunda análise interina da SG-revisão do investigador)**

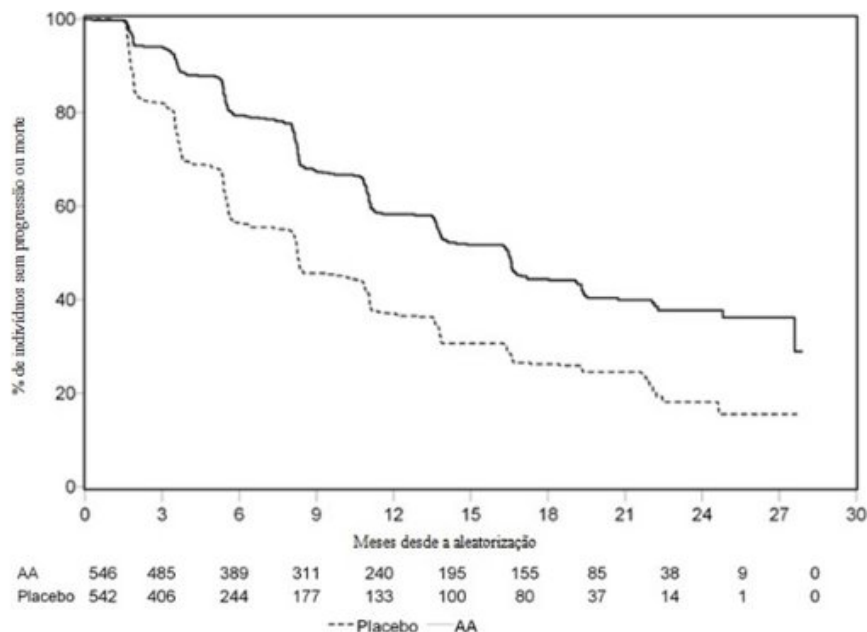
	Acetato de abiraterona (N=546)	Placebo (N=542)
<b>Sobrevida livre de progressão radiográfica (rPFS)</b>		
Progressão ou morte	271 (50 %)	336 (62 %)
rPFS mediana em meses	16,5	8,3
(IC 95%)	(13,80; 16,79)	(8,05; 9,43)
Valor de p*	< 0,0001	
<i>Hazard ratio</i> (IC 95%)**	0,425 (0,347; 0,522)	

\* Valor de p deriva do teste log-rank estratificado pelo resultado do índice de desempenho ECOG (0 ou 1).

\*\* *Hazard ratio* < 1 favorece acetato de abiraterona.

**Figura 4: Curvas de Kaplan Meier de sobrevida livre de progressão radiográfica em doentes tratados com acetato de abiraterona ou placebo, em associação com prednisona ou prednisolona, mais análogos da LHRH ou orquiectomia anterior (segunda análise interina da SG – revisão do investigador)**





AA= acetato de abiraterona

A análise interina (AI) planeada para a SG foi realizada após se observarem 333 mortes. A ocultação do estudo foi retirada com base na magnitude do benefício clínico observado e aos doentes no grupo de placebo foi oferecido tratamento com acetato de abiraterona. A sobrevida global foi superior com acetato de abiraterona do que placebo, com uma redução de 25 % no risco de morte (HR = 0,752, IC 95 %: [0,606; 0,934], p = 0,0097). Contudo, a SG não estava amadurecida e os resultados interinos não alcançaram o limiar de interrupção pré-especificado para significância estatística (ver Tabela 6). A sobrevida continuou a ser seguida após esta AI.

A análise final planeada para a SG foi realizada após se observarem 741 mortes (mediana de seguimento de 49 meses). Sessenta e cinco por cento (354 de 546) dos doentes tratados com acetato de abiraterona, em comparação com 71 % (387 de 542) dos doentes tratados com placebo, tinha morrido. Foi demonstrado um benefício estatisticamente significativo na SG a favor do grupo de abiraterona, com uma redução de 19,4 % no risco de morte (HR = 0,806; IC 95 %: [0,697; 0,931], p = 0,0033) e uma melhoria na mediana da SG de 4,4 meses (acetato de abiraterona 34,7 meses, placebo 30,3 meses) (ver Tabela 6 e Figura 5). Esta melhoria foi demonstrada ainda que 44% dos doentes no grupo de placebo tenham recebido acetato de abiraterona como terapia subsequente.

**Tabela 6: Estudo 302: Sobrevida global em doentes tratados com acetato de abiraterona ou placebo, em associação com prednisona ou prednisolona, mais análogos da LHRH ou orquiectomia anterior**

	Acetato de abiraterona (N = 546)	Placebo (N = 542)
<b>Análise interina da sobrevida</b>		
Mortes (%)	147 (27 %)	186 (34 %)
Sobrevida mediana (meses) (IC 95 %)	Não alcançado (NE; NE)	27,2 (25,95; NE)
Valor de p*	0,0097	
Hazard ratio** (95% CI)	0,752 (0,606; 0,934)	
<b>Análise final da sobrevida</b>		
Mortes (%)	354 (65 %)	387 (71 %)
Sobrevida mediana (meses)	34,7	30,3

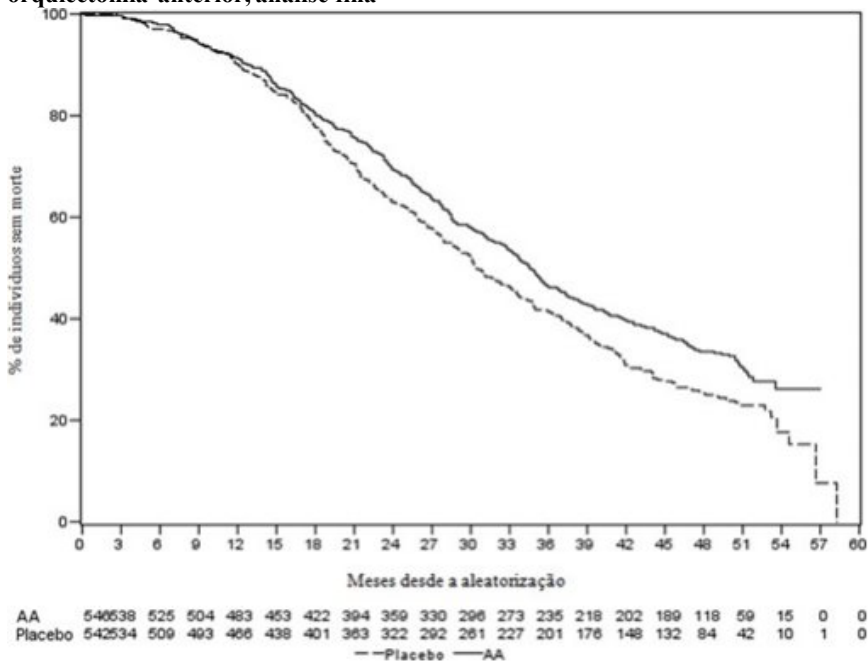
(IC 95 %)	(32,7; 36,8)	(28,7; 33,3)
Valor de p*	0,0033	
Hazard ratio** (95% CI)	0,806 (0,697; 0,931)	

NE=Não Estimado

\* Valor de p deriva do teste log-rank estratificado pelo resultado do índice de desempenho ECOG (0 ou 1).

\*\* Hazard ratio < 1 favorece acetato de abiraterona.

**Figura 5: Curvas de Kaplan Meier de sobrevida em doentes tratados com acetato de abiraterona ou placebo, em associação com prednisona ou prednisolona, mais análogos da LHRH ou orquiectomia anterior, análise fina**



Além das melhorias observadas na sobrevida global e rPFS, foi também demonstrado benefício do tratamento com acetato de abiraterona vs. o tratamento com placebo em todas as análises aos objetivos secundários, conforme se segue:

Tempo até progressão do PSA com base nos critérios PCWG2: A mediana de tempo até progressão do PSA foi de 11,1 meses para os doentes que receberam acetato de abiraterona e 5,6 meses para doentes que receberam placebo (HR = 0,488, IC 95%: [0,420, 0,568], p < 0,0001). O tempo até progressão do PSA foi aproximadamente o dobro no tratamento com abiraterona (HR = 0,488). A proporção de indivíduos com resposta confirmada de PSA foi maior no grupo de acetato de abiraterona do que no grupo de placebo (62% vs.24%, p < 0,0001). Em indivíduos com doença dos tecidos moles mensurável, verificou-se que no tratamento com acetato de abiraterona se observaram números significativamente maiores de respostas tumorais completas e parciais.

Tempo até utilização de opiáceos para a dor oncológica: A mediana de tempo até utilização de opiáceos para a dor do cancro da próstata à data da análise final foi de 33,4 meses em doentes a receber acetato de abiraterona e foi de 23,4 meses para os doentes que receberam placebo (HR = 0,721, IC 95 %: [0,614; 0,846], p < 0,0001).

Tempo até início da quimioterapia citotóxica: A mediana de tempo até início da quimioterapia citotóxica foi de 25,2 meses para doentes a receber acetato de abiraterona e 16,8 meses para os doentes que receberam placebo (HR = 0,580, IC 95%: [0,487; 0,691], p < 0,0001).

Tempo até deterioração do índice de desempenho *ECOG*  $\geq 1$  ponto: A mediana de tempo até deterioração da pontuação do índice de desempenho *ECOG*  $\geq 1$  ponto foi de 12,3 meses para os doentes que receberam acetato de abiraterona e 10,9 meses para os doentes que receberam placebo (HR = 0,821, 95 % IC: [0,714; 0,943], p = 0,0053).

Os seguintes resultados do estudo demonstraram uma vantagem estatisticamente significativa a favor do tratamento com acetato de abiraterona:

Resposta objetiva: a resposta objetiva foi definida como a proporção de indivíduos com doença mensurável que atingiu uma resposta completa ou parcial, de acordo com os critérios RECIST (tamanho basal dos nódulos linfáticos  $\geq 2$  cm para ser considerada uma lesão-alvo). A proporção de indivíduos com doença mensurável no início do estudo que tiveram uma resposta objetiva foi de 36% no grupo de abiraterona e 16% no grupo placebo (p < 0,0001).

Dor: o tratamento com acetato de abiraterona reduziu significativamente o risco de progressão da média de intensidade da dor em 18% em comparação com o placebo (p = 0,0490). A mediana de tempo até progressão foi de 26,7 meses no grupo de abiraterona e de 18,4 meses no grupo de placebo.

Tempo até degradação na FACTP (pontuação total): O tratamento com acetato de abiraterona diminuiu o risco de degradação de FACTP (pontuação total) em 22% em comparação com o placebo (p = 0,0028). A mediana de tempo até degradação na FACTP (pontuação total) foi de 12,7 meses no grupo de abiraterona e 8,3 meses no grupo de placebo.

*Estudo 301 (doentes que receberam quimioterapia prévia)*

O estudo 301 envolveu doentes que receberam previamente tratamento com docetaxel. Os doentes não foram obrigados a demonstrar progressão da doença sob docetaxel, dado que a toxicidade desta quimioterapia pode ter levado à descontinuação. Os doentes foram mantidos sob a terapêutica em estudo até que se verificasse progressão do PSA (aumento confirmado de 25 % em relação ao valor inicial/valor mais baixo do doente) juntamente com progressão radiográfica definida em protocolo e progressão sintomática ou clínica. Os doentes previamente tratados para o cancro da próstata com cetoconazol foram excluídos deste estudo. O parâmetro de avaliação principal de eficácia foi a sobrevida global.

A mediana da idade dos doentes incluídos foi de 69 anos (intervalo entre 39-95 anos). O número de doentes tratados com acetato de abiraterona por grupo racial foi de 737 (93,2 %) para caucasianos, 28 (3,5 %) para negros, 11 (1,4 %) para asiáticos e 14 (1,8 %) para outros. Onze por cento dos doentes incluídos tiveram um índice de desempenho *ECOG* de 2; 70 % apresentaram evidência radiográfica de progressão da doença, com ou sem progressão do PSA; 70 % receberam uma quimioterapia citotóxica anterior e 30 % receberam duas. As metástases no fígado estiveram presentes em 11 % dos doentes tratados com acetato de abiraterona.

Numa análise planeada realizada após 552 mortes, verificou-se que a mortalidade foi de 42 % (333 de 797) nos doentes tratados com acetato de abiraterona, em comparação com 55 % (219 de 398) nos doentes tratados com placebo. Foi observada uma melhoria estatisticamente significativa na mediana da sobrevida global em doentes tratados com acetato de abiraterona (ver Tabela 7).

**Tabela 7: Sobrevida global em doentes tratados com acetato de abiraterona ou placebo, em associação com prednisona ou prednisolona, mais análogos da LHRH ou orquiectomia anterior**

	Acetato de abiraterona (N = 797)	Placebo (N = 398)
<b>Análise interina da sobrevida</b>		
Mortes (%)	333 (42 %)	219 (55 %)
Sobrevida mediana (meses)	14.8	10.9
(IC 95 %)	(14,1; 15,4)	(10,2; 12,0)

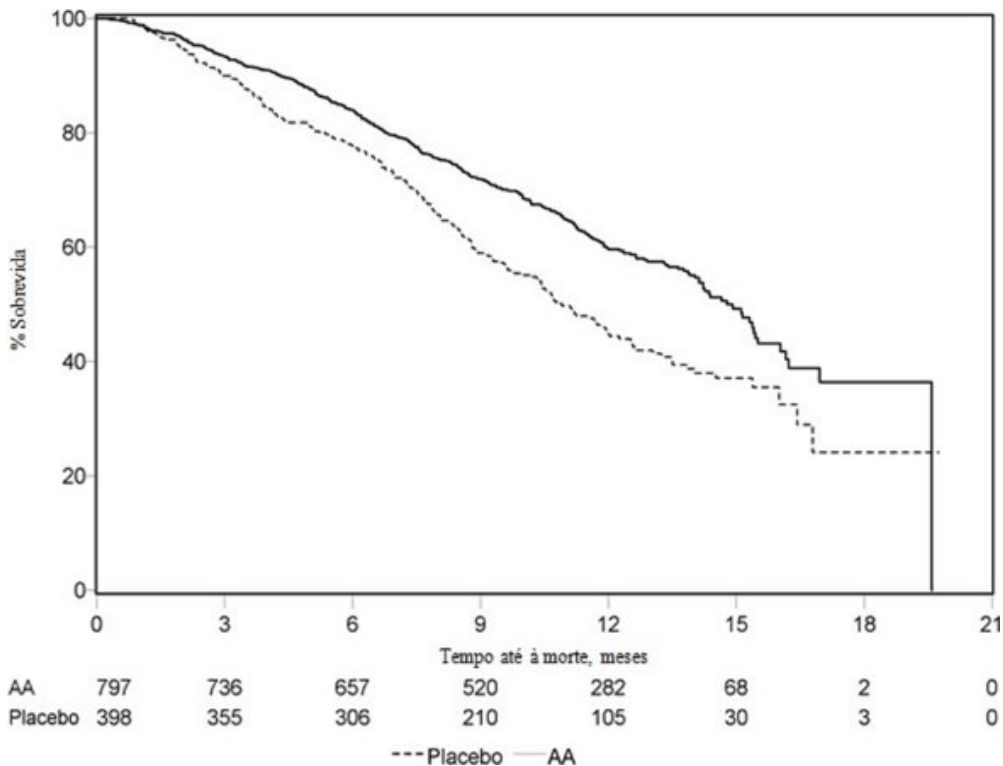
Valor de p*	< 0,0001	
<i>Hazard ratio</i> ** (95% CI)	0,646 (0,543; 0,768)	
<b>Análise final da sobrevida</b>		
Mortes (%)	501 (63 %)	274 (69 %)
Sobrevida mediana (meses) (IC 95 %)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
Valor de p <sup>a</sup>		
<i>Hazard ratio</i> <sup>b</sup> (95% CI)	0,740 (0,638; 0,859)	

<sup>a</sup> Valor de p deriva do teste log-rank estratificado pelo resultado do índice de desempenho *ECOG* (0-1 vs. 2), pontuação da dor (ausência vs. presença), número de regimes anteriores de quimioterapia (1 vs. 2), e tipo de progressão da doença (apenas PSA vs. radiográfica).

<sup>b</sup> *Hazard ratio* deriva do modelo de risco proporcional estratificado. *Hazard ratio* < 1 favorece acetato de abiraterona.

Em todos os momentos de avaliação após os primeiros meses de tratamento, uma proporção maior de doentes tratados com acetato de abiraterona permaneceram vivos, em comparação com a proporção de doentes tratados com placebo (ver Figura 6).

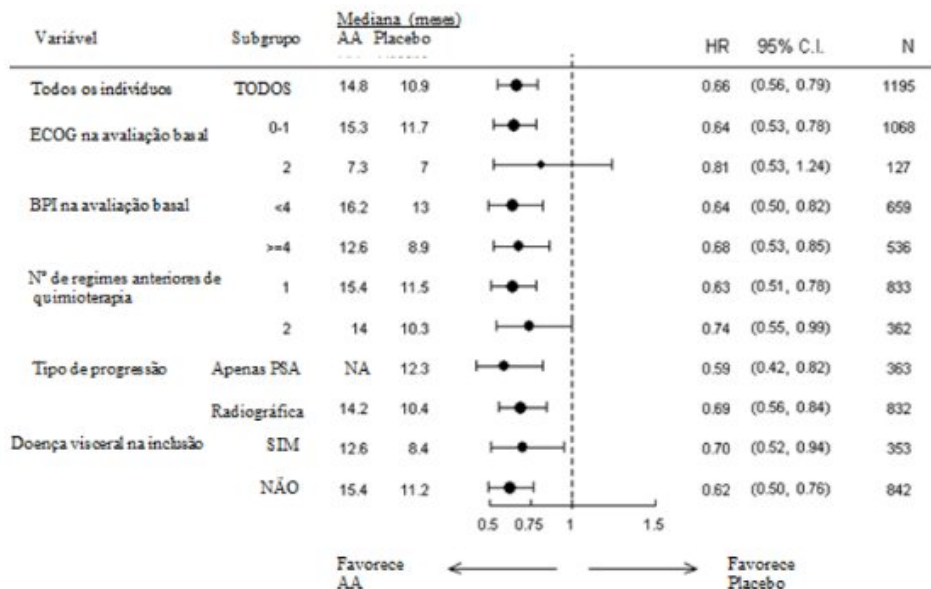
**Figura 6: Curvas de Kaplan Meier de sobrevida em doentes tratados com acetato de abiraterona ou placebo, em associação com prednisona ou prednisolona, mais análogos da LHRH ou orquiectomia anterior**



AA= acetato de abiraterona

As análises de sobrevida de subgrupos demonstraram um benefício na sobrevida no tratamento com acetato de abiraterona (ver Figura 7).

**Figura 7: Sobrevida global por subgrupo: hazard ratio de risco e intervalo de confiança de 95%**



AA= acetato de abiraterona; BPI = Brief Pain Inventory; IC= intervalo de confiança; ECOG = resultado do índice de desempenho Eastern Cooperative Oncology Group; HR = hazard ratio; NA = não avaliável.

Além da melhoria observada na sobrevida global, todos os parâmetros de avaliação secundária do estudo favoreceram acetato de abiraterona e foram estatisticamente significativos após o ajuste para análises múltiplas, de acordo com o seguinte:

Os doentes que receberam acetato de abiraterona demonstraram uma razão de resposta de PSA total significativamente superior (definida como uma redução  $\geq 50\%$  em relação aos valores iniciais) comparativamente aos doentes que receberam placebo, 38 % vs. 10 %,  $p < 0,0001$ .

A mediana do tempo até progressão do PSA foi de 10,2 meses para os doentes tratados com acetato de abiraterona e de 6,6 meses para os doentes tratados com placebo (HR=0,580; IC 95 %: [0,462; 0,728],  $p < 0,0001$ ).

A mediana da sobrevida livre de progressão radiográfica foi de 5,6 meses para os doentes tratados com acetato de abiraterona e de 3,6 meses para doentes que receberam placebo (HR=0,673; IC 95%: [0,585; 0,776],  $p < 0,0001$ ).

### Dor

A proporção de doentes com alívio da dor foi significativamente superior em termos estatísticos no grupo de doentes sujeitos a tratamento com abiraterona comparativamente ao grupo de doentes a receber placebo (44 % vs. 27 %,  $p=0,0002$ ). Um doente que respondeu ao tratamento para o alívio da dor foi definido como um doente que experimentou uma redução de pelo menos 30% em relação ao valor inicial no índice de intensidade da maior dor BPI-SF nas últimas 24 horas, sem qualquer aumento no índice de utilização de analgésicos, observado em duas avaliações consecutivas com um intervalo de quatro semanas. Apenas os doentes com um índice de dor inicial  $\geq 4$  e pelo menos um índice de dor após o valor inicial foram analisados (N=512) para o alívio da dor.

Uma proporção inferior de doentes tratados com acetato de abiraterona sofreu progressão da dor, comparativamente aos doentes tratados com placebo aos 6 (22 % vs. 28 %), 12 (30 % vs. 38 %) e 18 meses (35 % vs. 46 %). A progressão da dor foi definida como um aumento em relação ao valor inicial  $\geq 30\%$  no índice de intensidade da maior dor BPI-SF nas 24 horas anteriores, sem uma diminuição  $\geq 30\%$  no índice de utilização de analgésicos, tendo sido observado em 2 consultas consecutivas, ou um aumento  $\geq 30\%$  no índice de utilização de analgésicos observado em duas consultas consecutivas. O tempo

para progressão da dor no percentil 25 foi de 7,4 meses no grupo de doentes sujeitos a tratamento com abiraterona, vs. 4,7 meses no grupo de doentes a receber placebo.

#### Acontecimentos músculo-esqueléticos

Uma menor proporção de doentes no grupo em tratamento com abiraterona sofreu acontecimentos músculo-esqueléticos, comparativamente com o grupo de doentes a receber placebo aos 6 meses (18 % vs. 28 %), 12 meses (30 % vs. 40%) e 18 meses (35 % vs. 40 %). O tempo até ao primeiro evento músculo-esquelético no percentil 25, no grupo de doentes a receber tratamento com abiraterona, foi duas vezes superior comparativamente ao grupo controlo, 9,9 meses vs. 4,9 meses. Um evento músculo-esquelético foi definido como uma fratura patológica, compressão da espinal-medula, radiação paliativa no osso ou cirurgia óssea.

#### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com o medicamento de referência contendo acetato de abiraterona em todos os subgrupos da população pediátrica em cancro da próstata avançado (Ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

### **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Após a administração de acetato de abiraterona, a farmacocinética da abiraterona e do acetato de abiraterona foram estudadas em indivíduos saudáveis, doentes com cancro da próstata metastático avançado e indivíduos sem cancro com compromisso hepático ou renal. O acetato de abiraterona é rapidamente convertido in vivo em abiraterona, um inibidor da biossíntese de androgénios (ver secção 5.1).

#### Absorção

Após a administração oral de acetato de abiraterona em jejum, o tempo até alcançar a concentração plasmática máxima de abiraterona é de aproximadamente 2 horas.

A administração de acetato de abiraterona com alimentos, comparativamente à administração em jejum, resulta num aumento de até 10 vezes [AUC] e de até 17 vezes [ $C_{max}$ ] da exposição sistémica média da abiraterona, dependendo do conteúdo em gordura da refeição. Dada a variação normal no conteúdo e composição das refeições, tomar acetato de abiraterona com as refeições tem o potencial de resultar em exposições altamente variáveis. Assim, Abiraterona Krka não deve ser tomado com alimentos. Os comprimidos de Abiraterona Krka têm de ser tomados em dose única uma vez ao dia com o estômago vazio. Abiraterona Krka tem de ser tomado pelo menos duas horas após comer e não podem ser ingeridos alimentos durante pelo menos uma hora após tomar Abiraterona Krka. Os comprimidos têm de ser engolidos inteiros com água (ver secção 4.2).

#### Distribuição

A ligação das proteínas plasmáticas da  $^{14}C$ -abiraterona no plasma humano é de 99,8 %. O volume aparente de distribuição é de aproximadamente 5.630 l, sugerindo que a abiraterona se distribui extensamente pelos tecidos periféricos.

#### Biotransformação

Após a administração oral de  $^{14}C$ -acetato de abiraterona em cápsulas, o acetato de abiraterona é hidrolisado em abiraterona, a qual sofre metabolismo, incluindo sulfatação, hidroxilação e oxidação, principalmente no fígado. A maioria da radioatividade circulante (aproximadamente 92 %) encontra-se sob a forma de metabolitos de abiraterona. Dos 15 metabolitos detetáveis, os 2 principais metabolitos, o sulfato de abiraterona e o sulfato de abiraterona N-óxido, representam cada um aproximadamente 43 % da radioatividade total.

#### Eliminação

A semivida média da abiraterona no plasma é de aproximadamente 15 horas, com base nos dados de indivíduos saudáveis. Após a administração oral de <sup>14</sup>C-acetato de abiraterona, 1000 mg, aproximadamente 88 % da dose radioativa é recuperada nas fezes e aproximadamente 5 % na urina. Os principais compostos presentes nas fezes são o acetato de abiraterona inalterado e a abiraterona (aproximadamente 55 % e 22 % da dose administrada, respetivamente).

#### Compromisso renal

A farmacocinética do acetato de abiraterona foi comparada em doentes com doença renal em fase terminal, num esquema de hemodiálise estável vs. indivíduos controlo comparáveis com função renal normal. A exposição sistémica à abiraterona após uma dose oral única de 1000 mg não aumentou nos indivíduos com doença renal em fase terminal sujeitos a diálise. A administração em doentes com compromisso renal, incluindo compromisso renal grave, não requer redução de dose (ver secção 4.2). Contudo, não existe experiência clínica em doentes com cancro da próstata e compromisso renal grave. Recomenda-se precaução nestes doentes.

#### Compromisso hepático

A farmacocinética do acetato de abiraterona foi avaliada em indivíduos com compromisso hepático ligeiro ou moderado pré-existente (*Child-Pugh* Classe A e B, respetivamente) e em indivíduos saudáveis de controlo. A exposição sistémica à abiraterona após uma dose oral única de 1000 mg aumentou em aproximadamente 11 % e 260 % em indivíduos com compromisso hepático ligeiro e moderado pré-existente, respetivamente. A semivida média da abiraterona é prolongada para aproximadamente 18 horas em indivíduos com compromisso hepático ligeiro e para aproximadamente 19 horas em indivíduos com compromisso hepático moderado.

Num outro ensaio clínico, foi examinada a farmacocinética da abiraterona em indivíduos com compromisso hepático grave pré-existente (n = 8) (*Child-Pugh* Classe C) e em 8 indivíduos saudáveis com função hepática normal. A AUC à abiraterona aumentou cerca de 600 % e a fração de fármaco livre aumentou em 80 % em indivíduos com compromisso hepático grave, em comparação com indivíduos com função hepática normal.

Não é necessário qualquer ajuste da dose para os doentes com compromisso hepático ligeiro pré-existente. A utilização de acetato de abiraterona deve ser cuidadosamente avaliada em doentes com compromisso hepático moderado pré-existente nos quais o benefício deve ser claramente superior ao possível risco (ver secções 4.2 e 4.4). O acetato de abiraterona não deve ser utilizado em doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.2, 4.3 e 4.4).

Para doentes que desenvolvem hepatotoxicidade durante o tratamento, pode ser necessária a suspensão do tratamento e o ajuste da dose (ver secções 4.2 e 4.4).

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Em todos os estudos de toxicidade animal, os níveis de testosterona em circulação foram significativamente reduzidos. Como consequência, observou-se uma redução no peso dos órgãos e alterações morfológicas e/ou histopatológicas nos órgãos reprodutores e nas glândulas suprarrenais, pituitária e mamárias. Todas as alterações demonstraram uma reversibilidade completa ou parcial. As alterações nos órgãos reprodutores e nos órgãos sensíveis aos androgénios são consistentes com a farmacologia da abiraterona. Todas as alterações hormonais relacionadas com o tratamento reverteram ou apresentavam-se em resolução após um período de recuperação de 4 semanas.

Em estudos de fertilidade em ratos machos e fêmeas, o acetato de abiraterona reduziu a fertilidade, que foi completamente reversível em 4 a 16 semanas após o acetato de abiraterona ter sido interrompido.

Num estudo de desenvolvimento de toxicidade em ratos, o acetato de abiraterona afetou a gravidez, incluindo redução do peso fetal e sobrevida. Foram observados efeitos sobre a genitália externa embora o acetato de abiraterona não tenha sido teratogénico.

Nestes estudos de fertilidade e de desenvolvimento de toxicidade realizados em ratos, todos os efeitos estavam relacionados com a atividade farmacológica da abiraterona.

Além das alterações nos órgãos reprodutores observadas em todos os estudos de toxicologia animal, dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, baseados em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico. O acetato de abiraterona não foi carcinogénico num estudo de 6 meses de duração em ratinhos transgénicos (Tg.rasH2). Num estudo de carcinogenicidade em ratos de 24 meses de duração o acetato de abiraterona aumentou a incidência de neoplasias de células intersticiais nos testículos. Considera-se que este resultado está relacionado com a ação farmacológica da abiraterona e é específica dos ratos. O acetato de abiraterona não foi carcinogénico em ratos fêmea.

#### Avaliação do risco ambiental (ARA)

A substância ativa, abiraterona, apresenta um risco ambiental para o ambiente aquático, especialmente para os peixes.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido

Lactose mono-hidratada  
Hipromelose (E464)  
Laurilsulfato de sódio  
Croscarmelose sódica (E468)  
Celulose microcristalina silicilada  
Sílica coloidal anidra  
Estearato de magnésio (E470b)

#### Revestimento do comprimido

Macrogol  
Álcool polivinílico  
Talco (E553b)  
Dióxido de titânio (E171)  
Óxido de ferro vermelho (E172)  
Óxido de ferro preto (E172)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**



Blister (PVC/PE/PVDC//Papel/Alu): 56, 60 comprimidos revestidos por película, em caixa.  
Blister (PVC/PE/PVDC//Papel/Alu), embalagem calendário: 56 comprimidos revestidos por película, em caixa.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Com base no seu mecanismo de ação, este medicamento pode prejudicar o feto em desenvolvimento; portanto, mulheres que estão grávidas ou podem estar grávidas não devem manipulá-lo sem proteção, por exemplo, luvas.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos materiais devem ser eliminados de acordo com as exigências locais. Este medicamento pode representar um risco para o ambiente aquático (ver secção 5.3).

#### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovénia

#### **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

56 comprimidos revestidos por película: EU/1/21/1553/001

60 comprimidos revestidos por película: EU/1/21/1553/002

56 comprimidos revestidos por película (embalagem calendário): EU/1/21/1553/003

#### **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 24 de junho de 2021.

#### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Eslóvenia

TAD Pharma GmbH  
Heinz-Lohmann-Straße 5  
27472 Cuxhaven  
Alemanha

KRKA-FARMA d.o.o.  
V. Holjevca 20/E  
10450 Jastrebarsko  
Croácia

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do nº7 do artigo 107-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

– **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve efetuar as atividades de farmacovigilância e as intervenções de requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CAIXA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Abiraterona Krka 500 mg comprimidos revestidos por película

acetato de abiraterona

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 500 mg de acetato de abiraterona.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose.

Consultar o folheto informativo para mais informação.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

comprimido revestido por película

56 comprimidos revestidos por película

60 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Tome Abiraterona Krka pelo menos duas horas após comer e não podem ser ingeridos alimentos durante pelo menos uma hora após tomar Abiraterona Krka.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Mulheres que estão ou que possam estar grávidas não devem manipular Abiraterona Krka sem luvas.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovénia

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/21/1553/001 - 56 comprimidos revestidos por película

EU/1/21/1553/002 - 60 comprimidos revestidos por película

EU/1/21/1553/003 - 56 comprimidos revestidos por película (embalagem calendário)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

abiraterona krka 500 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Abiraterona Krka 500 mg comprimidos revestidos por película  
acetato de abiraterona

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

KRKA

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTRAS**

*Embalagem calendário*

Seg

Ter

Qua

Qui

Sex

Sáb

Dom



## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

### Abiraterona Krka 500 mg comprimidos revestidos por película acetato de abiraterona

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto**

1. O que é Abiraterona Krka e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Abiraterona Krka
3. Como tomar Abiraterona Krka
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Abiraterona Krka
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Abiraterona Krka e para que é utilizado**

Abiraterona Krka contém um medicamento chamado acetato de abiraterona. Abiraterona Krka é usado em homens adultos para tratar o cancro da próstata que se espalhou para outras zonas do corpo. Abiraterona Krka impede que o seu organismo produza testosterona, isto pode atrasar o crescimento do cancro da próstata.

Quando Abiraterona Krka é prescrito para a fase inicial da doença, altura em que ainda responde à terapêutica hormonal, este é usado com um tratamento que diminui a testosterona (terapêutica de privação androgénica).

Quando tomar este medicamento, o seu médico também irá receitar-lhe outro medicamento chamado prednisona ou prednisolona. Este é usado para diminuir as hipóteses de sofrer hipertensão arterial (tensão alta), de ter demasiada água acumulada no seu organismo (retenção de fluidos) ou de ter níveis baixos, no seu sangue, de uma substância química conhecida por potássio.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar Abiraterona Krka**

##### **Não tome Abiraterona Krka**

- se tem alergia ao acetato de abiraterona ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se é uma mulher, especialmente se estiver grávida. Abiraterona Krka só deve ser utilizado em homens adultos.
- se tem lesões graves no fígado.
- em combinação com Ra-223 (utilizado no tratamento de cancro da próstata).

Não tome este medicamento se alguma das situações acima descritas se aplicar a si. Se não tiver a certeza, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

##### **Advertências e Precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar o medicamento:

- se sofre de problemas de fígado.
- se lhe foi dito que sofre de hipertensão arterial (tensão alta) ou insuficiência cardíaca ou níveis baixos de potássio no sangue (níveis baixos de potássio no sangue podem aumentar o risco de problemas do ritmo do coração).
- se já alguma vez sofreu outros problemas de coração ou a nível dos vasos sanguíneos.
- se tem um batimento do coração irregular ou rápido.
- se sente falta de ar.
- se ganhou peso rapidamente.
- se tem inchaço nos pés, tornozelos ou pernas.
- se tomou no passado um medicamento para o cancro da próstata chamado cetozonazol.
- quanto à necessidade de tomar este medicamento com prednisona ou prednisolona.
- quanto a efeitos secundários nos seus ossos.
- se tem níveis elevados de açúcar no sangue.

Fale com o seu médico se lhe foi dito que tem qualquer doença no coração ou nos vasos sanguíneos, incluindo problemas do ritmo do coração (arritmia), ou se estiver a ser tratado com medicamentos para estas doenças.

Fale com o seu médico se tiver coloração amarela da pele ou dos olhos, escurecimento da urina, ou náuseas graves ou vômitos, uma vez que estes podem ser sinais ou sintomas de problemas de fígado. Pode ocorrer raramente falência da função do fígado (chamada insuficiência hepática aguda), o que pode levar à morte.

Pode ocorrer diminuição dos glóbulos vermelhos, diminuição da libido sexual, fraqueza muscular e/ou dor muscular.

Abiraterona Krka não deve ser administrado em combinação com Ra-223 devido à possibilidade de aumento do risco de fratura óssea ou morte.

Se planeia tomar Ra-223 a seguir ao tratamento com Abiraterona Krka e prednisona / prednisolona, deverá aguardar 5 dias antes de iniciar o tratamento com Ra-223.

Se não tiver a certeza se alguma das situações acima se aplica a si, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

#### **Monitorização (vigilância) sanguínea**

Abiraterona Krka pode afetar o seu fígado e pode não causar quaisquer sintomas. Enquanto estiver a tomar este medicamento, o seu médico irá efetuar análises ao sangue para procurar quaisquer efeitos no seu fígado.

#### **Crianças e adolescentes**

Este medicamento não é para ser usado em crianças e adolescentes. Se Abiraterona Krka for ingerido acidentalmente por uma criança ou adolescente, dirija-se ao hospital imediatamente e leve o Folheto Informativo consigo para o mostrar ao médico da emergência.

#### **Outros medicamentos e Abiraterona Krka**

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto é importante porque Abiraterona Krka pode aumentar os efeitos de um número de medicamentos – incluindo medicamentos para o coração, calmantes, alguns medicamentos para a diabetes, medicamentos à base de plantas (p. ex. Erva de São João) e outros. O seu médico pode querer alterar a dose desses medicamentos. Além disso, alguns medicamentos podem

aumentar ou diminuir o efeito de Abiraterona Krka, conduzindo a efeitos secundários ou a que Abiraterona Krka não funcione tão bem quanto deveria.

O tratamento de privação androgénica pode aumentar o risco de problemas do ritmo do coração. Fale com o seu médico se estiver a receber medicamentos:

- utilizados para tratar problemas do ritmo do coração (por exemplo, quinidina, procainamida, amiodarona e sotalol);
- conhecidos por aumentar o risco de problemas do ritmo do coração (por exemplo, metadona (utilizado para o alívio da dor e parte da desintoxicação de toxicod dependência), a moxifloxacina (um antibiótico), antipsicóticos (utilizados para doenças mentais graves)).

Informe o seu médico se está a tomar algum dos medicamentos listados acima.

#### **Abiraterona Krka com alimentos**

- Este medicamento não deve ser tomado com alimentos (ver secção 3, “Ao tomar este medicamento”).
- Tomar Abiraterona Krka com alimentos pode causar efeitos secundários.

#### **Gravidez e amamentação**

**Abiraterona Krka não deve ser usado em mulheres.**

- **Este medicamento pode afetar o feto se for tomado por mulheres grávidas.**
- **As mulheres que estão grávidas ou que possam estar grávidas devem usar luvas caso necessitem de tocar ou manusear Abiraterona Krka.**
- **Se tem relações sexuais com uma mulher que pode engravidar, deve usar preservativo e outro método de contraceção eficaz.**
- **Se tem relações sexuais com uma mulher grávida, deve usar preservativo para proteger o feto.**

#### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não é provável que este medicamento afete a sua capacidade para conduzir e usar ferramentas e máquinas.

#### **Abiraterona Krka contém lactose e sódio**

Este medicamento contém lactose. Se foi informado pelo seu médico que é intolerante a determinados açúcares, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Este medicamento também contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por uma dose de dois comprimidos, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

### **3. Como tomar Abiraterona Krka**

Tomar este medicamento sempre de acordo com as indicações do médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

#### **Quanto deve tomar**

A dose recomendada é de 1.000 mg (dois comprimidos), uma vez por dia.

#### **Ao tomar este medicamento**

- Tome este medicamento pela boca.
- **Não tome Abiraterona Krka com alimentos.** Tomar Abiraterona Krka com alimentos pode causar uma maior absorção do medicamento pelo organismo do que o necessário, podendo causar efeitos indesejáveis.
- **Tome os comprimidos de Abiraterona Krka em dose única uma vez ao dia com o estômago vazio.** Abiraterona Krka tem de ser tomado pelo menos duas horas depois de comer e não

**podem ser ingeridos alimentos durante pelo menos uma hora após tomar Abiraterona Krka.** (ver secção 2, “Abiraterona Krka com alimentos”).

- Engula os comprimidos inteiros com água.
- Não parta os comprimidos.
- Abiraterona Krka é tomado com um medicamento chamado prednisona ou prednisolona. Tome a prednisona ou a prednisolona exatamente de acordo com as instruções do seu médico.
- Enquanto está a tomar Abiraterona Krka, deve tomar prednisona ou prednisolona todos os dias.
- Se tiver uma emergência médica, a quantidade de prednisona ou prednisolona que está a tomar pode ter que ser alterada. O seu médico irá informá-lo se tiver que alterar a quantidade de prednisona ou prednisolona que está a tomar. Não pare de tomar prednisona ou prednisolona a não ser que o seu médico lhe diga para parar.

O seu médico poderá receitar-lhe outros medicamentos enquanto está a tomar Abiraterona Krka, prednisona ou prednisolona.

#### **Se tomar mais Abiraterona Krka do que deveria**

Se tomar mais do que deveria, informe o seu médico ou dirija-se imediatamente a um hospital.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Abiraterona Krka**

- Caso se tenha esquecido de tomar Abiraterona Krka ou prednisona ou prednisolona, tome a sua dose habitual no dia seguinte.
- Caso se tenha esquecido de tomar Abiraterona Krka ou prednisona ou prednisolona durante mais do que um dia, fale imediatamente com o seu médico.

#### **Se parar de tomar Abiraterona Krka**

Não pare de tomar Abiraterona Krka ou prednisona ou prednisolona a não ser que o seu médico lhe diga para parar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

#### **Pare de tomar Abiraterona Krka e dirija-se imediatamente a um médico caso verifique:**

- fraqueza nos músculos, espasmos nos músculos ou ritmo irregular do coração (palpitações). Estes poderão ser sinais de que apresenta níveis baixos de potássio no seu sangue.

#### **Outros efeitos secundários incluem:**

**Muito frequentes** (podem afetar mais de 1 pessoa em cada 10):

- fluídos nas suas pernas ou pés,
- níveis baixos de potássio no sangue,
- aumentos nos testes de função hepática (do fígado),
- tensão arterial aumentada,
- infeção do trato urinário,
- diarreia.

**Frequentes** (podem afetar menos de 1 pessoa em cada 10):

- níveis elevados de gordura no sangue,
- dor no peito,
- batimento irregular do coração (fibrilhação auricular),

- insuficiência cardíaca,
- ritmo rápido do coração,
- infecções graves chamadas sepsis,
- fraturas ósseas,
- indigestão,
- sangue na urina,
- erupções na pele.

**Pouco frequentes** (podem afetar menos de 1 pessoa em cada 100):

- problemas nas glândulas suprarrenais (problemas relacionados com sal e água),
- ritmo do coração anormal (arritmia),
- fraqueza muscular e/ou dor muscular.

**Raros** (podem afetar até 1 pessoa em cada 1000):

- irritação pulmonar (também chamada, alveolite alérgica).
- falência da função do fígado (chamada insuficiência hepática aguda).

**Desconhecidos** (não podem ser calculados a partir dos dados disponíveis):

- ataque cardíaco, alterações no ECG-eletrocardiograma (prolongamento do intervalo QT), reações alérgicas graves com dificuldade em engolir ou respirar, face, lábios, língua ou garganta inchados ou erupção na pele com comichão.

Pode ocorrer perda óssea em homens tratados para o cancro da próstata. Abiraterona Krka em combinação com a prednisona ou a prednisolona pode aumentar a perda óssea.

#### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

### **5. Como conservar Abiraterona Krka**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem e blister após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

### **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

#### **Qual a composição de Abiraterona Krka**

- A substância ativa é o acetato de abiraterona. Cada comprimido revestido por película contém 500 mg de acetato de abiraterona.
- Outros ingredientes são:

Núcleo do comprimido: lactose mono-hidratada, hipromelose (E464), laurilsulfato de sódio, croscarmelose sódica (E468), celulose microcristalina silicilada, sílica coloidal anidra e estearato de magnésio (E470b).

Revestimento do comprimido: macrogol, álcool polivinílico, talco (E553b), dióxido de titânio (E171), óxido de ferro vermelho (E172) e óxido de ferro preto (E172).

Ver secção 2 “Abiraterona Krka contém lactose e sódio”.

#### **Qual o aspeto de Abiraterona Krka e conteúdo da embalagem**

Comprimidos revestidos por película violeta cinza a violeta, ovais, biconvexos, com dimensões aproximadas de 20 mm de comprimento x 10 mm de largura).

Abiraterona Krka está disponível em caixas contendo:

- Blisters de 56 ou 60 comprimidos revestidos por película,
- Blisters de 56 comprimidos revestidos por película, em embalagem calendário.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovénia

#### **Fabricantes**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovénia

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Alemanha

KRKA – FARMA d.o.o., V. Holjevca 20/E, 10450 Jastrebarsko, Croácia

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

#### **België/Belgique/Belgien**

KRKA Belgium, SA.  
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

#### **Lietuva**

UAB KRKA Lietuva  
Tel: + 370 5 236 27 40

#### **България**

КРКА България ЕООД  
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

#### **Luxembourg/Luxemburg**

KRKA Belgium, SA.  
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

#### **Česká republika**

KRKA ČR, s.r.o.  
Tel: + 420 (0) 221 115 150

#### **Magyarország**

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.  
Tel.: + 36 (1) 355 8490

#### **Danmark**

KRKA Sverige AB  
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

#### **Malta**

E. J. Busuttil Ltd.  
Tel: + 356 21 445 885

#### **Deutschland**

123 Acurae Pharma GmbH  
Tel: + 49 (0) 4721 590910

#### **Nederland**

KRKA Belgium, SA.  
Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

#### **Eesti**

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal  
Tel: + 372 (0) 6 671 658

#### **Norge**

KRKA Sverige AB  
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

#### **Ελλάδα**

BIANEΞ A.E.  
Τηλ: + 30 210 8009111 - 120

#### **Österreich**

KRKA Pharma GmbH, Wien  
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

**España**

KRKA Farmacéutica, S.L.  
Tel: + 34 911 61 03 80

**France**

KRKA France Eurl  
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

**Hrvatska**

KRKA - FARMA d.o.o.  
Tel: + 385 1 6312 100

**Ireland**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.  
Tel: + 353 1 413 3710

**Ísland**

LYFIS ehf.  
Sími: + 354 534 3500

**Italia**

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.  
Tel: + 39 02 3300 8841

**Κύπρος**

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED  
Τηλ: + 357 24 651 882

**Latvija**

KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

**Polska**

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

**Portugal**

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.  
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

**România**

KRKA Romania S.R.L., Bucharest  
Tel: + 4 021 310 66 05

**Slovenija**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

**Slovenská republika**

KRKA Slovensko, s.r.o.  
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

**Suomi/Finland**

KRKA Finland Oy  
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

**Sverige**

KRKA Sverige AB  
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Krka Pharma Dublin, Ltd.  
Tel: + 353 1 413 3710

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.