

ABBA
(ACETATO DE ABIRATERONA)

SUN FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA

Comprimido

250 mg

Abba
acetato de abiraterona

APRESENTAÇÃO

Comprimidos de 250 mg de acetato de abiraterona em frascos 120 comprimidos.

VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém 250 mg de acetato de abiraterona, que corresponde a 223 mg de abiraterona.

Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, hipromelose, laurilsulfato de sódio, estearato de magnésio, água purificada, álcool isopropílico, butil-hidroxianisol.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O medicamento Abba, em combinação com prednisona ou prednisolona, é indicado para:

- o tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração (mCRPC) que são assintomáticos ou levemente sintomáticos, após falha à terapia de privação androgênica.
- o tratamento de pacientes com câncer de próstata avançado metastático resistente à castração (mCRPC) e que receberam quimioterapia prévia com docetaxel.

O medicamento Abba, em combinação com prednisona e terapia de privação androgênica (agonista de hormônio liberador de gonadotrofina ou castração cirúrgica), é indicado para:

- o tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático de alto risco, com diagnóstico recente, não tratados anteriormente com hormônios (mHNPC) ou pacientes que estavam em tratamento hormonal por não mais que três meses e continuam respondendo à terapia hormonal (mHSPC).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de Abba foi estabelecida em três estudos clínicos Fase 3 (Estudos 3011, 302, e 301), multicêntricos, randomizados, controlados com placebo em pacientes com câncer de próstata metastático de alto risco não tratados anteriormente com hormônio e câncer de próstata metastático e resistente à castração.

O Estudo 3011 incluiu pacientes que foram recentemente diagnosticados (no prazo de 3 meses até a randomização) com câncer de próstata metastático não tratados anteriormente com hormônio e que apresentavam fatores de prognóstico de alto risco. O prognóstico de alto risco foi definido como tendo pelo menos 2 dos 3 seguintes fatores de risco: (1) escore de Gleason ≥ 8 ; (2) presença de 3 ou mais lesões na varredura óssea; (3) presença de metástases viscerais mensuráveis (excluindo a doença linfonodal). No braço ativo, Abba foi administrado em uma dose de 1000 mg ao dia em combinação com uma dose baixa de prednisona 5 mg uma vez ao dia em adição à ADT (agonista de LHRH ou orquiectomia), que era o tratamento padrão. Os pacientes no braço controle receberam ADT e placebos tanto para Abba como para prednisona.¹

O Estudo 302 incluiu pacientes que não haviam recebido quimioterapia prévia e eram assintomáticos ou levemente sintomáticos, enquanto que o Estudo 301 incluiu pacientes que já tinham recebido quimioterapia prévia contendo docetaxel. Em ambos os estudos os pacientes estavam em uso de agonistas de LHRH (hormônio liberador do hormônio luteinizante) ou haviam sido submetidos previamente à orquiectomia. Nos braços experimentais, Abba foi administrado na dose de 1000 mg ao dia, associado a uma dose baixa de prednisona ou prednisolona de 5 mg duas vezes ao dia. Os pacientes do grupo controle receberam placebo e dose baixa de prednisona ou prednisolona de 5 mg duas vezes ao dia.

Devido ao fato de que as alterações na concentração sérica do Antígeno Prostático Específico (PSA) nem sempre podem prever um benefício clínico, em todos os estudos os pacientes foram mantidos em tratamento com Abba até atingirem critério para descontinuação, conforme especificado para cada estudo abaixo.

Estudo 3011 [pacientes com câncer de próstata metastático de alto risco não tratados anteriormente com hormônio (mHNPC) recentemente diagnosticado ou câncer de próstata hormônio-sensível metastático de alto risco (mHSPC)]

No Estudo 3011 (n=1199) a idade mediana dos pacientes incluídos foi de 67 anos.² O “performance status ECOG” (Eastern Cooperative Oncology Group) foi de 0 ou 1 para 97% dos pacientes.³ Foram excluídos os pacientes com hipertensão não controlada, doença cardíaca significativa ou NYHA Classe II ou maior ou insuficiência cardíaca.⁴ Os desfechos de eficácia coprimária foram sobrevida global (OS) e sobrevida livre de progressão radiográfica (rPFS).⁵ A mediana do escore basal de dor, medido pelo Formulário Abreviado da Dor (Brief Pain Inventory Short Form (BPISF)) foi 2,0 nos grupos de tratamento e placebo.⁶ Além dos desfechos de avaliação coprimária, o benefício também foi avaliado usando tempo para eventos esqueléticos relacionados (SRE), tempo para terapia subsequente para câncer de próstata, tempo para início de quimioterapia, tempo para progressão de dor e tempo para progressão do PSA.⁷

No Estudo 3011, o tratamento continuou até a progressão da doença, a retirada da permissão, a ocorrência de toxicidade inaceitável ou óbito.⁸ A sobrevida livre de progressão radiográfica foi definida como o tempo desde a randomização até a ocorrência de progressão radiográfica ou óbito por qualquer causa. A progressão radiográfica incluiu progressão por varredura óssea (de acordo com PCWG2 modificado) ou progressão de lesões de tecido mole por TC ou RNM (de acordo com RECIST 1.1).⁹

Na análise rPFS planejada haviam ocorrido 593 eventos; 239 (40,0%) dos pacientes tratados com Abba e 354 (58,8%) dos pacientes tratados com placebo apresentaram evidência radiográfica de progressão ou evoluíram para óbito. Observou-se uma diferença significativa no rPFS entre os grupos de tratamento (vide Tabela 1 e Figura 1).¹⁰

Tabela 1: Sobrevida Livre de Progressão Radiográfica - Análise Estratificada; População com Intenção de Tratamento (Estudo PCR3011)¹¹

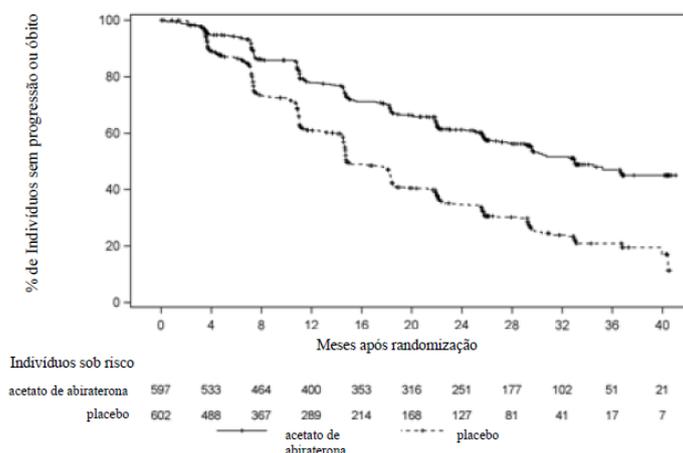
	AA-P	Placebo
Indivíduos randomizados	597	602
Evento	239 (40,0%)	354 (58,8%)
Censurados	358 (60,0%)	248 (41,2%)
Tempo até o evento (meses)		
25º percentil (IC 95%)	14,59 (11,47; 15,61)	7,43 (7,29; 10,58)
Mediana (IC 95%)	33,02 (29,57; NE)	14,78 (14,69; 18,27)
75º percentil (IC 95%)	NE (NE; NE)	30,36 (29,24; 39,95)
Faixa	(0,00+; 41,0+)	(0,00+; 40,6+)
Taxa livre de evento por 6 meses (IC 95%)	0,941 (0,918; 0,957)	0,867 (0,836; 0,892)
Taxa livre de evento por 12 meses (IC 95%)	0,779 (0,742; 0,812)	0,611 (0,567; 0,652)
Taxa livre de evento por 18 meses (IC 95%)	0,702 (0,661; 0,739)	0,476 (0,431; 0,520)
Taxa livre de evento por 24 meses (IC 95%)	0,611 (0,568; 0,652)	0,347 (0,303; 0,391)
Taxa livre de evento por 30 meses (IC 95%)	0,532 (0,483; 0,579)	0,250 (0,206; 0,296)
Taxa livre de evento por 36 meses (IC 95%)	0,471 (0,414; 0,526)	0,209 (0,162; 0,260)
Valor de p ^a	< 0,0001	
Razão de Risco (IC 95%) ^b	0,466 (0,394; 0,550)	

Nota: + = observação censurada; NE = Não estimável. A progressão radiográfica e óbito são considerados na definição do evento rPFS. AA-P = indivíduos que receberam Abba e prednisona.

^a O valor de p é derivado de um teste de log-rank estratificado pelo escore ECOG PS (0/1 ou 2) e visceral (ausente ou presente).

^b A razão de risco é derivada do modelo estratificado de riscos proporcionais. Razão de risco < 1 favorece AA-P.

Figura 1: Curvas de sobrevida livre de progressão radiográfica pelo método de Kaplan-Meier; População com Intenção de Tratamento (Estudo PCR3011)¹²



Na primeira Análise Interina (IA-1) de sobrevida global planejada, ocorreram quatrocentos e seis óbitos (406; 47,7% do número total de óbitos requerido para a análise final) (169 indivíduos no grupo AA-P e 237 indivíduos no grupo placebo). Observou-se uma melhora estatisticamente significativa no OS em favor de AA-P mais ADT com uma redução de 38% no risco de morte (HR = 0,621; IC 95%: 0,509; 0,756) comparado ao placebo mais ADT. A sobrevida mediana não foi atingida no grupo AA-P versus 34,7 meses no grupo placebo (p < 0,0001, cruzando o limite pré-especificado para OS na Análise Interina-1 de 0,010) (vide Tabela 2 e Figura 2).¹³ O estudo foi aberto com base na magnitude do benefício clínico observado e aos pacientes do grupo placebo foram oferecidos tratamento com Abba.¹⁴ A sobrevida continuou a ser seguida após esta Análise Interina.¹⁵

Tabela 2: Sobrevida Total, Análise Estratificada; População com Intenção de Tratamento (Estudo PCR3011)¹⁶

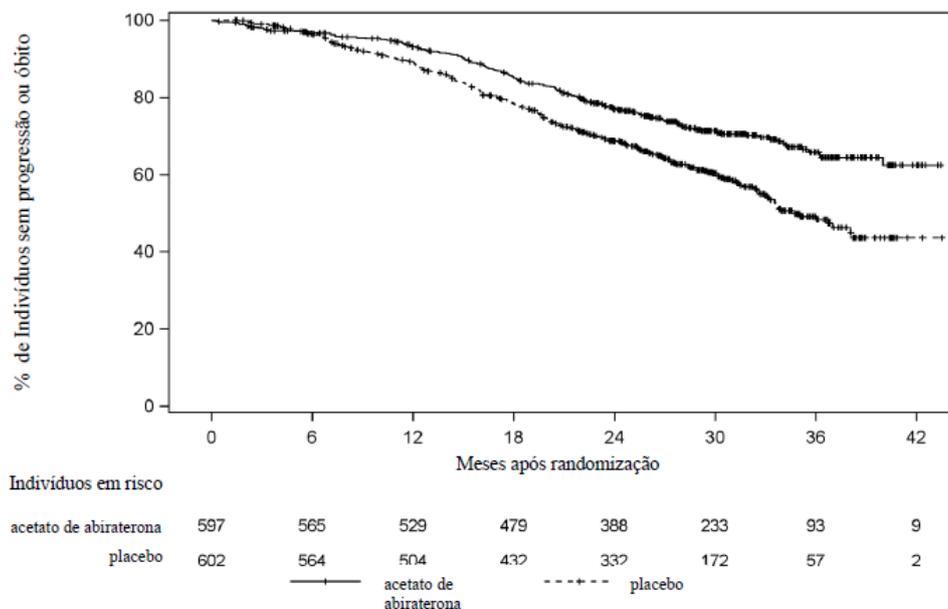
	AA-P	Placebo
Indivíduos randomizados	597	602
Evento	169 (28,3%)	237 (39,4%)
Censurados	428 (71,7%)	365 (60,6%)
Sobrevida Global (meses)	26,12 (22,74; 30,13)	19,75 (17,91; 21,82)
25º percentil (IC 95%)	NE (NE; NE)	34,73 (33,05; NE)
Mediana (IC 95%)	NE (NE; NE)	NE (NE; NE)
75º percentil (IC 95%)	(0,1; 43,5+)	(1,4+; 43,5+)
Faixa		
Taxa livre de evento por 12 meses (IC 95%)	0,931 (0,908; 0,949)	0,892 (0,863; 0,914)
Taxa livre de evento por 24 meses (IC 95%)	0,769 (0,732; 0,802)	0,686 (0,646; 0,723)
Taxa livre de evento por 36 meses (IC 95%)	0,658 (0,608; 0,704)	0,492 (0,436; 0,546)
Valor de p ^a	< 0,0001	
Razão de Risco (IC 95%) ^b	0,621 (0,509; 0,756)	

Nota: + = observação censurada; NE = Não estimável. AA-P = indivíduos que receberam Abba e prednisona.

^a O valor de p é derivado de um teste de log-rank estratificado pelo escore ECOG PS (0/1 ou 2) e visceral (ausente ou presente).

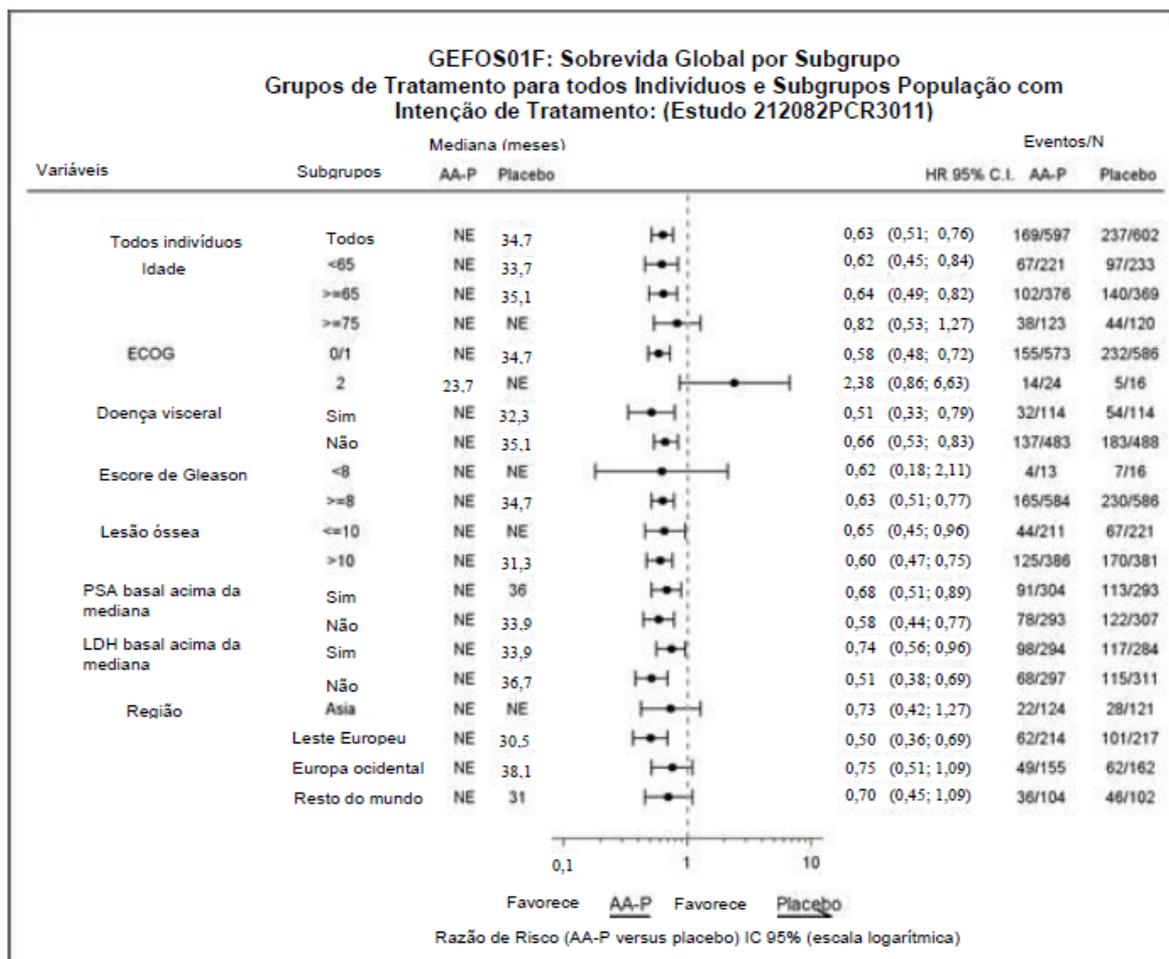
^b A razão de risco é derivada do modelo estratificado de riscos proporcionais. Razão de risco <1 favorece AA-P.

Figura 2: Curvas de Sobrevida Global de Kaplan-Meier; População com Intenção de Tratamento (Estudo PCR3011)¹⁷



As análises de subgrupos favorecem consistentemente o tratamento com Abba (vide Figura 3).¹⁸

Figura 3: Sobrevida Global por subgrupo; População com Intenção de Tratamento (Estudo PCR3011)



Em adição às melhorias observadas na sobrevida global e na rPFS, foi demonstrado benefício para o tratamento com Abba versus placebo em todas as medidas de desfecho secundário prospectivamente definidas, como segue:

Tempo para eventos relacionados ao esqueleto (SRE): houve uma redução de 30% no risco de eventos relacionados ao esqueleto (HR=0,703; IC 95%: [0,539; 0,916] $p < 0,0086$). O tempo mediano para o SRE não foi atingido para o braço do estudo Abba ou placebo.¹⁹

Tempo para a progressão do PSA com base nos critérios PCWG2: o tempo mediano para a progressão do PSA foi de 33,2 meses para os pacientes que receberam Abba e de 7,4 meses para os pacientes que receberam placebo (HR=0,299; IC 95%: [0,255; 0,352], $p < 0,0001$).²⁰

Tempo para a terapêutica subsequente: o tempo mediano para a terapêutica subsequente no momento da análise interina não foi atingido para os pacientes que receberam Abba e foi de 21,6 meses para os pacientes que receberam placebo (HR = 0,415; IC 95%: [0,346; 0,497], $p < 0,0001$).²¹

Tempo para início da quimioterapia: o tempo mediano para o início da quimioterapia não foi atingida para os pacientes que receberam Abba e foi de 38,9 meses para os pacientes que receberam placebo (HR=0,443, IC 95%: [0,349; 0,561], $p < 0,0001$).²²

Tempo para a progressão da dor: o tempo mediano para a progressão da dor não foi atingido para os pacientes que receberam Abba e foi de 16,6 meses para os pacientes que receberam placebo (HR=0,695; IC 95%: [0,583; 0,829], $p < 0,0001$).²³

A maioria dos pontos de desfechos exploratórios favoreceu o tratamento com Abba e prednisona (AA-P) em relação ao placebo. Observou-se uma melhora estatisticamente significativa na sobrevida global específica do câncer de próstata para o tratamento com AA-P em comparação com o placebo (HR=0,547; $p < 0,0001$). Observou-se uma resposta confirmada do PSA em 91,0% nos indivíduos do grupo AA-P e 66,8% nos indivíduos do grupo placebo (risco relativo = 1,362; $p < 0,0001$). A taxa de resposta global (resposta completa e resposta parcial) em indivíduos com doença mensurável no início foi significativamente maior no grupo AA-P comparada com os do grupo placebo ($p=0,0002$).²⁴

O tempo para deterioração na análise das medidas de resultado relatadas pelo paciente (PRO) demonstrou consistentemente que o tratamento com AA-P retardou a piora e progressão da dor, o estado funcional, a fadiga e a qualidade de vida relacionada à saúde. Com base na variação a partir do valor basal utilizando medidas repetidas de modelo com efeitos mistos, foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre AA-P e placebo no início do Ciclo 2 e mantidas ao longo do estudo.²⁵

Estudo 302 (pacientes assintomáticos ou levemente sintomáticos que não receberam quimioterapia prévia)

No Estudo 302, (n = 1.088) a mediana de idade dos pacientes incluídos foi de 71 anos para os pacientes tratados com Abba associado à prednisona ou prednisolona e 70 anos para os pacientes tratados com placebo mais prednisona ou prednisolona. O “performance status ECOG” (Eastern Cooperative Oncology Group) era de 0 em 76% dos pacientes e de 1 em 24% dos pacientes em ambos braços. Os pacientes com metástase visceral foram excluídos. Os desfechos de eficácia coprimários foram sobrevida global e sobrevida livre de progressão radiográfica (rPFS). Uma avaliação de dor na linha de base foi de 0-1 (assintomático) em 66% pacientes e 2-3 (levemente sintomático) em 26% dos pacientes, conforme definido pelo Formulário Abreviado da Dor (Brief Pain Inventory-Short Form) (pior dor ao longo das últimas 24 horas). Além da avaliação dos desfechos coprimários, a eficácia também foi avaliada observando-se o tempo até o uso de opiáceos para o controle da dor oncológica, o tempo para início de quimioterapia citotóxica, o tempo para queda no escore de “performance status ECOG” em ≥ 1 ponto e o tempo para progressão do PSA conforme os critérios do “Prostate Cancer Working Group-2” (PCWG2).

No Estudo 302, os tratamentos foram descontinuados no momento de progressão clínica inquestionável. Os tratamentos também podiam ser descontinuados no momento de progressão radiográfica confirmada, a critério do investigador.

A sobrevida livre de progressão radiográfica (rPFS) foi avaliada empregando-se exames de imagens sequenciais, definidas pelos critérios de PCWG2 (para lesões ósseas) e “Response Evaluation Criteria In Solid Tumors” (RECIST) modificado (para lesões em partes moles). A análise da rPFS utilizou uma avaliação da progressão radiográfica revisada em laboratório central.

Na análise de rPFS planejada houveram 401 eventos; 150 (28%) em pacientes tratados com Abba e 251 (46%) dos pacientes tratados com placebo tiveram evidência radiográfica de progressão ou vieram a óbito. Uma diferença significativa na rPFS entre os grupos de tratamento foi observada (vide Tabela 3 e Figura 4).

Tabela 3: Estudo 302 - Sobrevida Livre de Progressão Radiográfica em pacientes tratados com Abba ou placebo em combinação com prednisona ou prednisolona associados a agonistas de LHRH ou orquiectomia prévia.

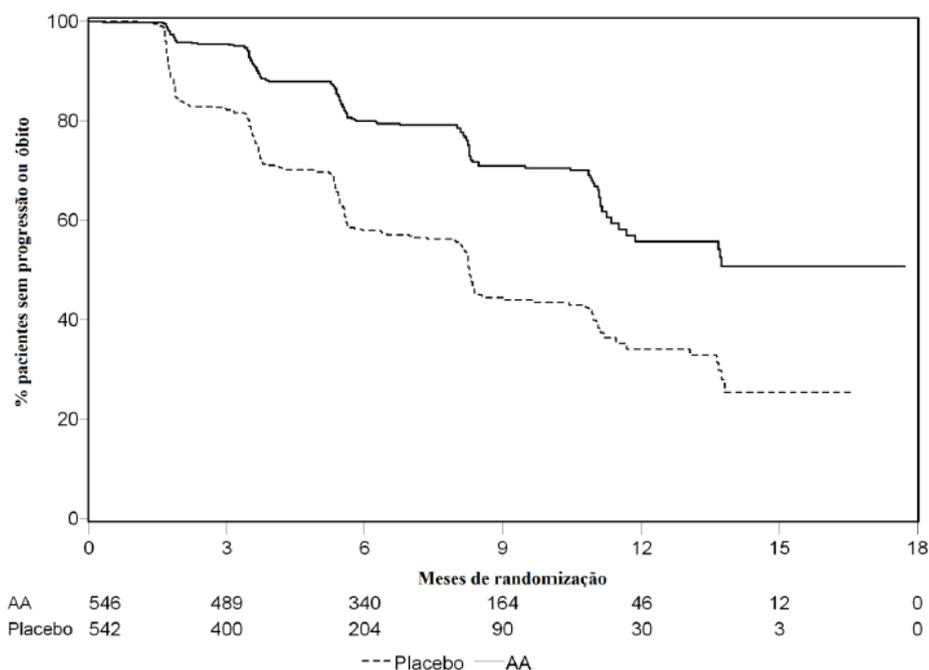
	Abba (n= 546)	Placebo (n= 542)
Sobrevida Livre de Progressão Radiográfica (rPFS)		
Progressão ou óbito	150 (28%)	251 (46%)
mediana de rPFS em meses	Não atingido	8,3
(IC de 95%)	(11,66; NE)	(8,12; 8,54)
Valor de p*	$< 0,0001$	-
Razão de risco**	0,425	-
(IC de 95%)	(0,347; 0,522)	-

NE = Não Estimado;

* O valor de p é derivado de um teste de log-rank estratificado pelo escore ECOG basal (0 ou 1);

** Razão de risco (HR) < 1 favorece Abba.

Figura 4: Curvas de sobrevida livre de progressão radiográfica pelo método de Kaplan-Meier em pacientes tratados com Abba ou placebo em combinação com prednisona ou prednisolona associado a agonistas de LHRH ou orquiectomia prévia.



AA = Abba

Entretanto, os dados dos indivíduos continuaram a ser coletados até a data da segunda análise interina de sobrevida global (OS). Na Tabela 4 e Figura 5 é apresentada a revisão radiográfica do investigador da rPFS, realizada como uma análise sensível de seguimento.

Seiscentos e sete (607) indivíduos tiveram progressão radiográfica ou vieram a óbito: 271 (50%) no grupo do Abba e 336 (62%) no grupo placebo. O tratamento com Abba reduziu o risco de progressão radiográfica ou óbito em 47% comparado com placebo (Razão de Risco = 0,530; IC de 95%: [0,451; 0,623], $p < 0,0001$). A mediana de rPFS foi de 16,5 meses no grupo Abba e 8,3 meses no grupo placebo.

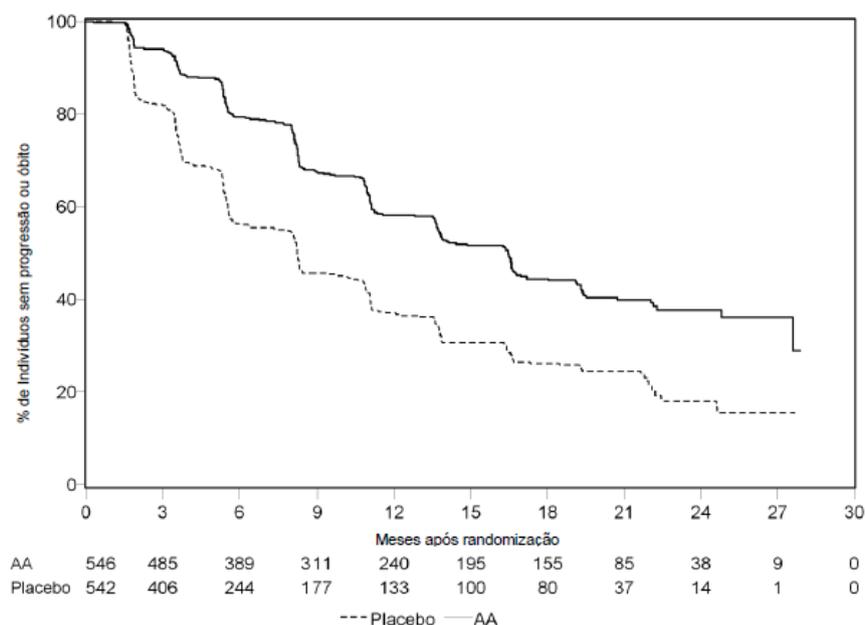
Tabela 4: Estudo 302 - Sobrevida Livre de Progressão Radiográfica em pacientes tratados com Abba ou placebo em combinação com prednisona ou prednisolona associados a análogos de LHRH ou orquiectomia prévia (no momento da segunda análise interina de sobrevida global – revisão do investigador).

	Abba (n= 546)	Placebo (n= 542)
Sobrevida Livre de Progressão Radiográfica (rPFS)		
Progressão ou óbito	271 (50%)	336 (62%)
Mediana de rPFS em meses (IC de 95%)	16,5 (13,80; 16,79)	8,3 (8,05; 9,43)
Valor de p*	$< 0,0001$	
Razão de risco** (IC de 95%)	0,530 (0,451; 0,623)	

* O valor de p é derivado de um teste de log-rank estratificado pelo escore ECOG basal (0 ou 1);

** Razão de risco < 1 favorece Abba.

Figura 5: Curvas de sobrevida livre de progressão radiográfica pelo método de Kaplan-Meier em pacientes tratados com Abba ou placebo em combinação com prednisona ou prednisolona associado a análogos de LHRH ou orquiectomia prévia (no momento da segunda análise interina de sobrevida global – revisão do investigador).



AA = Abba

Foi realizada uma análise interina (IA) da sobrevida global planejada após a ocorrência de 333 óbitos. O estudo foi aberto com base na magnitude do benefício clínico observado e aos pacientes no grupo placebo foram oferecidos tratamento com Abba. A sobrevida global foi maior para Abba do que para placebo, com uma redução de 25% no risco de morte (HR = 0,752, IC 95%: [0,606; 0,934], p = 0,0097), mas os resultados interinos da sobrevida global não estavam maduros e não atingiram os limites pré-especificados para significância estatística (vide Tabela 5). A sobrevida continuou a ser seguida após esta IA.

A análise final para OS planejada foi realizada após 741 óbitos observados (mediana de acompanhamento de 49 meses). Sessenta e cinco por cento (354 de 546) dos pacientes tratados com Abba, em comparação com 71% (387 de 542) dos pacientes tratados com placebo, evoluíram para óbito. Foi demonstrado um benefício estatisticamente significativo da OS a favor do grupo tratado com Abba com uma redução de 19,4% no risco de morte (HR = 0,806; IC 95%: [0,697; 0,931], p = 0,0033) e uma melhora na mediana de OS de 4,4 meses (Abba 34,7 meses, placebo 30,3 meses) (vide Tabela 5 e Figura 6). Esta melhora foi demonstrada apesar da terapêutica subsequente ser comum, independentemente se os pacientes receberam inicialmente Abba ou placebo. As terapias subsequentes nos grupos de pacientes de Abba e placebo incluíram Abba, 69 (13%) e 238 (44%); docetaxel, 311 (57%) e 331 (61%); cabazitaxel, 100 (18%) e 105 (19%); e enzalutamida 87 (16%) e 54 (10%) pacientes respectivamente.

Tabela 5: Estudo 302 - Sobrevida Global em pacientes tratados com Abba ou placebo em combinação com prednisona ou prednisolona associados a agonistas de LHRH ou orquiectomia prévia.

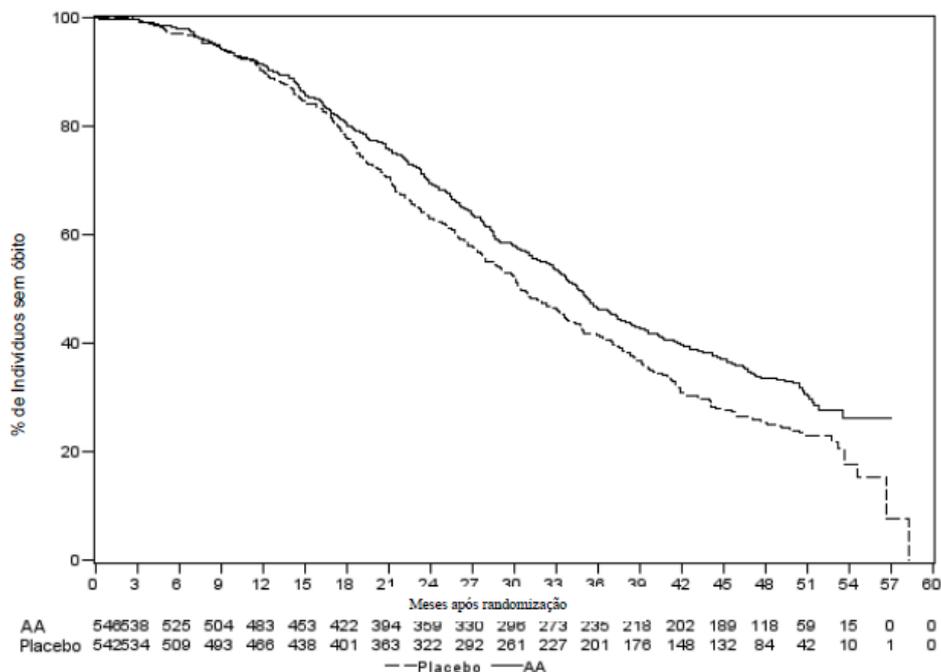
	Abba (n= 546)	Placebo (n= 542)
Análise Interina de Sobrevida		
Óbito	147 (27%)	186 (34%)
Sobrevida global mediana em meses (IC de 95%)	Não atingido (NE; NE)	27,2 (25,95; NE)
Valor de p*	0,0097	
Razão de risco** (IC de 95%)	0,752 (0,606; 0,934)	
Análise Final de Sobrevida		
Óbito	354 (65%)	387 (71%)
Sobrevida global mediana em meses (IC de 95%)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
Valor de p*	0,0033	
Razão de risco** (IC de 95%)	0,806 (0,697; 0,931)	

NE = Não Estimado;

* O valor de p é derivado de um teste de log-rank estratificado pelo escore ECOG basal (0 ou 1);

** Razão de risco <1 favorece Abba.

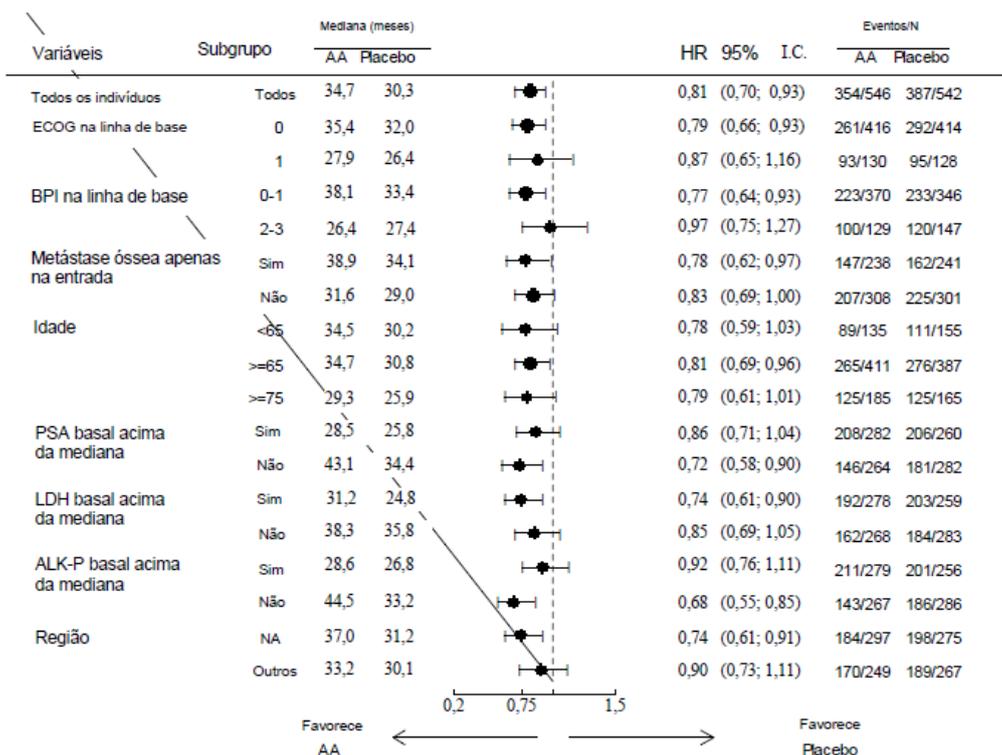
Figura 6: Curvas de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier em pacientes tratados com Abba ou placebo em combinação com prednisona ou prednisolona associados a agonistas de LHRH ou orquiectomia prévia, Análise final



AA = Abba

As análises de subgrupos favorecem consistentemente o tratamento com Abba (vide Figura 7).

Figura 7: Sobrevida Global por Subgrupo: Razão de Risco e Intervalo de Confiança de 95%



AA = Abba; ALK-P = fosfatase alcalina; BPI = Inventário Breve da Dor; IC = intervalo de confiança; ECOG = escore de desempenho do “Eastern Cooperative Oncology Group”; HR = razão de risco; LDH = desidrogenase lática; NA = América do Norte; NE = não estimável.

Além das melhoras observadas na sobrevida global e rPFS foram observados benefícios do tratamento com Abba quando comparado ao placebo em todas as medidas de desfechos secundários prospectivamente definidas, como segue:

Tempo para progressão do PSA, de acordo com os critérios PCWG2: o tempo mediano para a progressão do PSA foi de 11,1 meses para pacientes que receberam Abba e 5,6 meses para os pacientes que receberam placebo (Razão de risco = 0,488; IC 95%: [0,420; 0,568], $p < 0,0001$). O tempo para a progressão do PSA foi aproximadamente o dobro no grupo tratado com Abba (Razão de risco = 0,488). A proporção de indivíduos com resposta confirmada de PSA foi maior no grupo de Abba do que no grupo placebo (62% versus 24%; $p < 0,0001$).

Tempo para uso de opiáceos para dor oncológica: o tempo mediano para o uso de opiáceos para a dor causada pelo câncer de próstata no momento final da análise foi de 33,4 meses para pacientes recebendo Abba e foi de 23,4 meses para pacientes recebendo placebo (Razão de risco = 0,721; IC 95%: [0,614; 0,846], $p < 0,0001$).

Tempo para início de quimioterapia citotóxica: o tempo mediano para o início de quimioterapia citotóxica foi de 25,2 meses para os pacientes que receberam Abba e 16,8 meses para os pacientes que receberam placebo (Razão de risco = 0,580; IC 95% [0,487; 0,691], $p < 0,0001$).

Tempo para a piora do escore “performance status (ECOG)” em ≥ 1 ponto: o tempo mediano para piora do escore “performance status (ECOG)” em ≥ 1 ponto foi de 12,3 meses para pacientes que receberam Abba e 10,9 meses para os pacientes que receberam placebo (Razão de risco = 0,821; IC 95%: [0,714; 0,943], $p = 0,0053$).

Os seguintes desfechos do estudo demonstraram uma vantagem estatisticamente significativa em favor do tratamento com Abba:

Resposta objetiva: a resposta objetiva foi definida como a proporção de indivíduos com doença mensurável que atingiram uma resposta completa ou parcial, conforme critério RECIST (para ser considerado lesão alvo, o linfonodo deveria ter um tamanho ≥ 2 cm no período basal). A proporção de indivíduos com doença mensurável na linha de base que tiveram resposta objetiva foi de 36% no grupo de Abba e de 16% no grupo placebo ($p < 0,0001$).

Dor: o tratamento com Abba reduziu significativamente o risco de progressão da intensidade média da dor em 18% comparado com placebo ($p = 0,0490$). O tempo mediano para a progressão foi de 26,7 meses no grupo de Abba e 18,4 meses no grupo placebo.

Tempo para degradação no FACT-P (escore total): o tratamento com Abba diminuiu o risco da degradação no FACT-P (escore total) em 22% comparado com placebo ($p = 0,0028$). O tempo mediano para a degradação no FACT-P (escore total) foi de 12,7 meses no grupo de Abba e 8,3 meses no grupo placebo.

Estudo 301 (pacientes que receberam quimioterapia prévia)

Onze por cento (11%) dos pacientes incluídos no Estudo 301 tinham “performance status ECOG” (Eastern Cooperative Oncology Group) igual a 2; 70% tinham evidência radiográfica de progressão da doença com ou sem progressão do PSA; 70% haviam recebido um esquema de quimioterapia citotóxica anteriormente e 30% haviam recebido dois. Metástase hepática estava presente em 11% dos pacientes tratados com Abba.

Foi recomendado que os pacientes continuassem recebendo os respectivos medicamentos do estudo até que houvesse progressão do PSA (25% de aumento confirmado em relação ao nível basal/nadir do paciente), em conjunto com a progressão radiográfica definida no protocolo e a progressão sintomática ou clínica. O desfecho primário de eficácia foi a sobrevida global.

Em uma análise planejada conduzida após a ocorrência de 552 óbitos, 42% (333 de 797) dos pacientes tratados com Abba morreram em comparação com 55% (219 de 398) dos pacientes tratados com placebo. Uma melhora estatisticamente significativa na mediana da sobrevida global foi observada em pacientes tratados com Abba (vide Tabela 6 e Figura 8). Uma análise de sobrevida atualizada foi conduzida quando 775 óbitos foram observados (97% do número planejado de óbitos para a análise final). Os resultados desta análise de sobrevida atualizada foram consistentes com a primeira análise de sobrevida (vide Tabela 6).

Tabela 6: Estudo 301 - Sobrevida global de pacientes tratados com Abba ou placebo em combinação com prednisona ou prednisolona associados a agonistas de LHRH ou orquiectomia prévia.

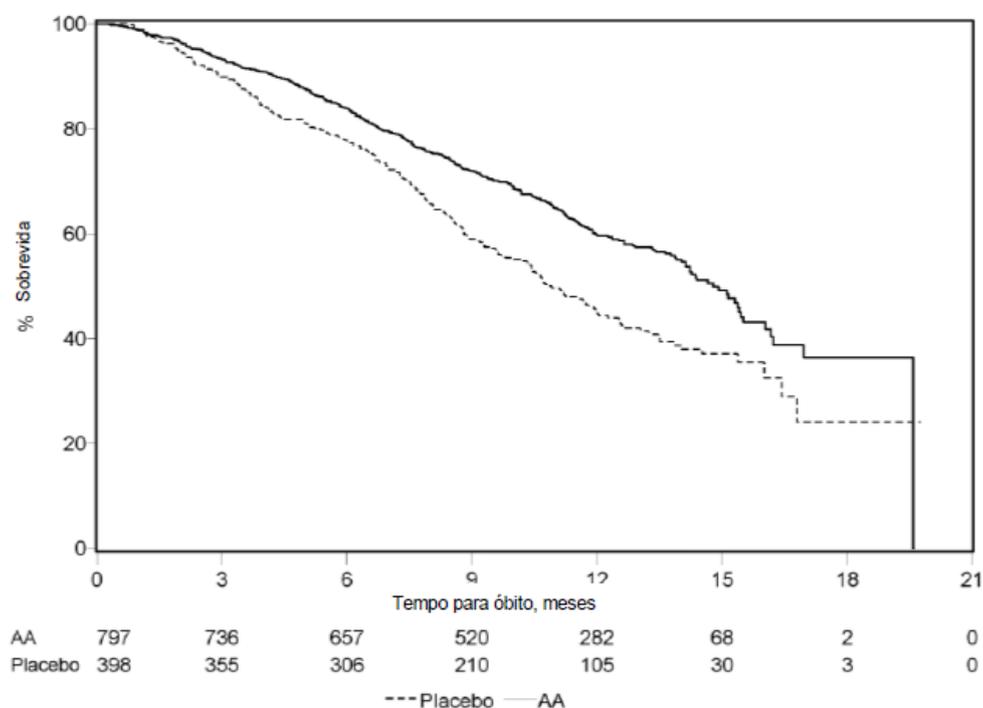
	Abba (n=797)	Placebo (n=398)
Análise de Sobrevida Primária		
Óbitos	333 (42%)	219 (55%)
Sobrevida global mediana em meses (IC de 95%)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)

Valor de p	<0,0001	-
Razão de risco* (IC de 95%)	0,646 (0,543; 0,768)	-
Análise de Sobrevida Atualizada		
Óbitos	501 (63%)	274 (69%)
Sobrevida global mediana, em meses (IC de 95%)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
Razão de risco* (IC de 95%)	0,740 (0,638; 0,859)	-

* Razão de risco <1 favorece Abba.

Em todos os pontos de avaliação após os primeiros meses de tratamento, uma proporção maior de pacientes tratados com Abba continuava viva em comparação com a proporção de pacientes tratados com placebo (vide Figura 8).

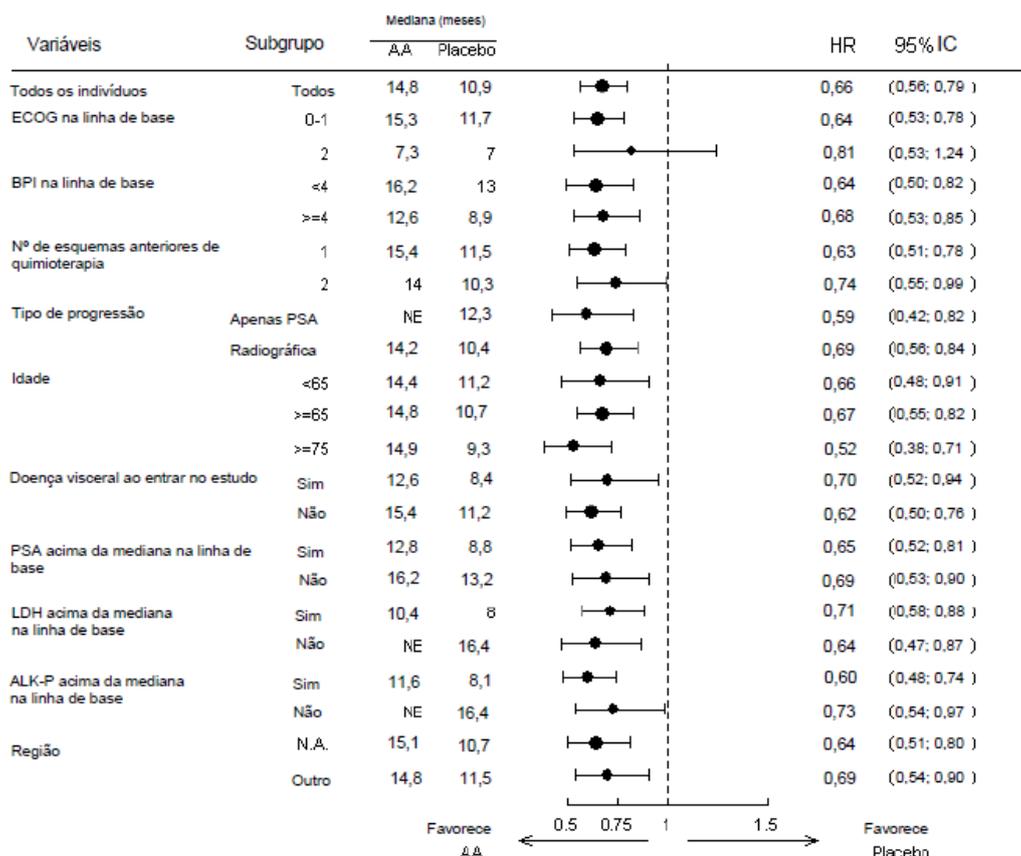
Figura 8: Curvas de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier de pacientes tratados com Abba ou placebo em combinação com prednisona ou prednisolona associados a agonistas de LHRH ou orquiectomia prévia.



AA = Abba

As análises de sobrevida por subgrupo mostraram um benefício consistente de sobrevida para o tratamento com Abba (vide Figura 9).

Figura 9: Sobrevida global por subgrupo: Razão de risco e intervalo de confiança de 95%.



AA = Abba; ALK-P = fosfatase alcalina; BPI = Inventário Breve da Dor; IC = intervalo de confiança; ECOG = escore de desempenho do “Eastern Cooperative Oncology Group”; HR = razão de risco (do inglês Hazard Ratio); LDH = desidrogenase láctica; NA = América do Norte; NE = não avaliável

Além da melhora observada na sobrevida global, todos os desfechos secundários do estudo favoreceram Abba e foram estatisticamente significativos depois do ajuste para multiplicidade como segue:

Os pacientes que receberam Abba demonstraram uma taxa de resposta do PSA total significativamente maior (definida como redução \geq 50% em relação à linha de base) em comparação com os pacientes que receberam o placebo: 38% versus 10%, $p < 0,0001$.

O tempo mediano para progressão do PSA foi 10,2 meses para os pacientes tratados com Abba e 6,6 meses para os pacientes tratados com placebo (Razão de risco = 0,580; IC 95%: [0,462; 0,728], $p < 0,0001$).

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

Dor

A proporção de pacientes com alívio da dor foi maior e estatisticamente significativo no grupo Abba comparado ao grupo placebo (44% versus 27%, $p = 0,0002$). Um paciente com resposta para alívio da dor foi definido como aquele paciente que apresentou redução de pelo menos 30% no escore de intensidade da pior dor durante as últimas 24 horas pelo Inventário Breve da Dor (BPI-SF) em relação à linha de base sem aumento do escore de uso de analgésicos observado em duas avaliações consecutivas com 4 semanas de intervalo. Apenas pacientes com escore de dor ≥ 4 na linha de base e pelo menos um escore de dor depois da linha de base foram analisados ($n = 512$) quanto ao alívio da dor.

Uma proporção menor de pacientes tratados com Abba apresentou progressão da dor em comparação aos pacientes tomando placebo em 6 (22% versus 28%), 12 (30% versus 38%) e 18 meses (35% versus 46%). Progressão da dor foi definida como um aumento $\geq 30\%$ no escore de intensidade da pior dor nas últimas 24 horas pelo BPI-SF da linha de base, sem diminuição do escore de uso de analgésicos observado em duas visitas consecutivas ou um aumento $\geq 30\%$ no escore de uso de analgésicos em duas visitas consecutivas. O tempo para progressão da doença no 25º percentil foi 7,4 meses no grupo Abba versus 4,7 meses no grupo placebo.

Eventos relacionados ao esqueleto

Uma proporção menor de pacientes no grupo Abba teve eventos relacionados ao esqueleto em comparação ao grupo placebo em 6 meses (18% versus 28%), 12 meses (30% versus 40%) e 18 meses (35% versus 40%). O tempo para o primeiro evento relacionado ao esqueleto no 25º percentil no grupo Abba foi duas vezes maior em relação ao grupo controle no tempo 9,9 meses versus 4,9 meses. Um evento relacionado ao esqueleto foi definido como uma fratura patológica, compressão da medula espinhal, radiação paliativa no osso ou cirurgia óssea.

Referências

1. H. I. Scher, C. Logothetis, A. Molina, et al. Improved survival outcomes in clinically relevant patient subgroups from COU-AA-301, a phase III study of abiraterone acetate (AA) plus prednisone (P) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) progressing after docetaxel-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 29: 2011 (Suppl 7; Abstr 4).
2. J.S. de Bono, C.J. Logothetis, K. Fizazi, et al. Abiraterone Acetate (AA) Plus Low Dose Prednisone (P) Improves Overall Survival (Os) In Patients (Pts) With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (Mcrpc) Who Have Progressed After Docetaxel-Based Chemotherapy (Chemo): Results Of COU-AA-301, A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Phase III. Study *Annals of Oncology* 21 (Suppl 8): viii1–viii12, LBA5, 2010.
3. Adolfsson J, Steineck G, Hedlund PO. Deferred treatment of locally advanced non-metastatic prostate cancer: a long-term follow-up. *J Urol*. 1999;161:505-508.
4. Amit O, Mannino F, Stone AM, et al. Blinded independent central review of progression in cancer. *EU J Cancer*. 2011;47:1772-1778.
5. Basch E, Jia X, Heller G, et al. Adverse symptom event reporting by patients versus clinicians: Relationship with clinical outcomes. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1624-1632.
6. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011;364:1995-2005.
7. Fitzpatrick JM. Management of localized prostate cancer in senior adults: the crucial role of comorbidity. *BJU Int*. 2008;101 Suppl 2:16-22.
8. Flamand V, Zini L, Salleron J, Fantoni J-C, Biserte J, Villers A. Observational survey on variations of prostate cancer incidence by stage in the Nord-Pas-de-Calais region between 1998 and 2004. *Prog Urol*. 2008;18:53-59.
9. Gennari JF. Hypokalemia. *NJEM*. 1998. 339 (7); 451-458.
10. Gravis G, Fiazzi, F, Joly F, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:149-158.
11. Guidelines for Preparing Core Clinical-Safety Information on Drugs. Second edition (Including New Proposals for Investigator's Brochures). Report of CIOMS Working Groups III (Revised) and V (New). CIOMS 1999.
12. Thomson CS, Howard GCW, Stroner PL, Goodman CM, Windsor PM, Brewster DH. Patterns of referral, management and survival of patients diagnosed with prostate cancer in Scotland during 1988 and 1993: results of a national retrospective population-based audit. *BJUI*. 2001;87:339-347.
13. Jack R, Davies EA, Moller H. Prostate cancer incidence, stage at diagnosis, treatment and survival in ethnic groups in South-East England. *BJUI*. 2009;105:1226-1230.
14. James ND, Spears MR, Clarke NW et al. Survival with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in the "Docetaxel Era": Data from 917 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019). *Eur Urol*. 2015 Jun;67(6):1028-38.
15. James ND, Sydes MR, Clarke NW et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomized controlled trial. *Lancet*. 2016; 387:1163-1177.
16. Jonsson E, Sigbjarnarson H, Tomasson J, Benediksdottir KR. Adenocarcinoma of the prostate in Iceland: a population-based study of stage, Gleason grade, treatment and long-term survival in males diagnosed between 1983 and 1987. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*. 2006;40:265-271
17. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. Medical Research Council (MRC) Prostate Cancer Working Party Investigators Group. *Br J Urol*. 1997;79:234-246.
18. Merseburger AS, Alcaraz A, von Klot CA. Androgen deprivation therapy as backbone therapy in the management of prostate cancer. *Onco Targets and Therapy*. 2016;9:7263-7274.
19. Norgaard M, Jensen AO, Jacobsen JB, Cetin K, Fryzek JP, Sorensen HT. Skeletal related events, bone metastasis and survival of prostate cancer: a population based cohort study in Denmark. *J Urol*. 2010;184:162-167.
20. Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, Horwich A, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Cancer of the prostate: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals Oncol*. 2015;26(suppl 5): v69-v77.
21. Quaglia A, Vercelli M, Puppo A. Prostate cancer in Italy before and during the 'PSA era': survival trend and prognostic determinants. *Eur J Cancer Prev*. 2003 Apr;12(2):145-52.
22. Smith MR. Osteoporosis in men with prostate cancer: now for the fracture data. *J Clin Oncol*. 2008;26(27):4371-4372.
23. Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015; 373:737–746.
24. Watkins PB, Seligman PJ, Pears JS, Avigan MI, Senior JR. Using controlled clinical trials to learn more about acute drug-induced liver injury. *Hepatology* 2008;48:1680-1689.
25. Wilt T, Nair B, MacDonald R, Rutks I. Early vs. deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostate cancer. *Cochrane Database System Rev* 2002;(1):CD 3506.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

In vivo, o Abba é convertido em abiraterona, um inibidor da biossíntese de androgênios. Especificamente, abiraterona inibe seletivamente a enzima 17alfa-hidroxilase/C17,20-liase (CYP17). Esta enzima é expressa nos tecidos testicular, suprarrenal e do tumor prostático e é necessária para a biossíntese de androgênios nestes tecidos. Ela catalisa a conversão de pregnenolona e progesterona em precursores da testosterona, DHEA e

androstenediona, respectivamente, pela 17 alfa-hidroxição e clivagem da ligação C17,20. A inibição da CYP17 também resulta em um aumento da produção de mineralocorticoides pelas suprarrenais (vide “Advertências e Precauções – Hipertensão, hipopotassemia e retenção hídrica devido ao excesso de mineralocorticoides”).

O carcinoma prostático sensível aos androgênios responde ao tratamento que diminui os níveis de androgênios. Os tratamentos de privação de androgênios, tais como utilização de agonistas de LHRH ou orquiectomia, diminuem a produção de androgênio nos testículos, mas não afetam a produção de androgênios pelas suprarrenais ou no tumor. O tratamento com Abba diminui a testosterona sérica para níveis não detectáveis (utilizando análises comerciais) quando administrado com agonistas de LHRH (ou orquiectomia).

Efeitos farmacodinâmicos

Abba diminui a testosterona sérica e outros androgênios a níveis menores que aqueles alcançados com o uso de agonistas de LHRH isolados ou pela orquiectomia. Isto é o resultado da inibição seletiva da enzima CYP17 necessária para a biossíntese de androgênios. O antígeno prostático específico (PSA) serve como um biomarcador em pacientes com câncer de próstata. Em um estudo clínico Fase 3 em pacientes que falharam à quimioterapia anterior com taxanos, 38% dos pacientes tratados com Abba tiveram declínio de pelo menos 50% nos níveis de PSA em relação à linha de base comparado a 10% dos pacientes tratados com placebo.

A concentração sérica de testosterona é reduzida dentro de 12 horas após a administração da primeira dose do medicamento.

Uso de Espironolactona

Nos estudos clínicos pivotais com Abba não se permitiu que os pacientes recebessem espironolactona uma vez que a mesma se liga ao receptor de androgênio e pode aumentar os níveis de PSA.

Propriedades Farmacocinéticas

Geral

Após a administração do Abba, a farmacocinética da abiraterona e do Abba foram estudadas em indivíduos saudáveis, pacientes com câncer de próstata avançado metastático e indivíduos sem câncer com insuficiência renal ou hepática. In vivo, o Abba é rapidamente convertido em abiraterona, um inibidor da biossíntese de androgênios (vide “Características Farmacológicas – Mecanismo de Ação”).

Absorção

Depois da administração oral do Abba em jejum, o tempo para alcançar a concentração plasmática máxima da abiraterona é de aproximadamente 2 horas.

A administração do Abba com alimento, comparada com a administração em jejum, resulta em aumento de até 17 vezes na exposição sistêmica média da abiraterona, dependendo do conteúdo de gordura da refeição. Em função da variação comum do conteúdo e da composição das refeições, o uso de Abba com estas pode resultar em exposições altamente variáveis. Portanto, **Abba não deve ser tomado com alimentos. Abba** deve ser tomado com o estômago vazio, pelo menos uma hora antes ou pelo menos duas horas após uma refeição. Os comprimidos devem ser deglutidos inteiros, com água (vide “Posologia e Modo de Usar”).

Distribuição e ligação às proteínas

No plasma humano, a ligação da ¹⁴C-abiraterona às proteínas plasmáticas é de 99,8%. O volume aparente de distribuição é de aproximadamente 5.630L, sugerindo que a abiraterona é extensivamente distribuída para os tecidos periféricos.

Estudos in vitro demonstraram que o Abba é um inibidor da glicoproteína-P (P-gp). O Abba pode aumentar a exposição a medicamentos administrados concomitantemente, os quais são substratos da P-gp, entretanto, como o Abba é rapidamente convertido em abiraterona, não se espera inibição sistêmica da P-gp.

Metabolismo

Após a administração oral de ¹⁴C-Abba na forma de cápsulas, o Abba é hidrolisado para abiraterona, a qual sofre metabolismo incluindo sulfatação, hidroxilação e oxidação, primariamente no fígado. A maior parte da radioatividade circulante (aproximadamente 92%) é encontrada na forma de metabólitos de abiraterona. Entre os 15 metabólitos detectáveis, dois metabólitos principais, sulfato de abiraterona e sulfato de N-óxido abiraterona, representam aproximadamente 43% da radioatividade total cada um.

Eliminação

A meia-vida média da abiraterona no plasma é de aproximadamente 15 horas, com base em dados de sujeitos saudáveis. Após a administração oral de ¹⁴C-Abba, aproximadamente 88% da dose radioativa é recuperada nas fezes e aproximadamente 5% na urina. Os principais compostos presentes nas fezes são o Abba inalterado e a abiraterona (aproximadamente 55% e 22% da dose administrada, respectivamente).

Populações especiais

Insuficiência hepática

A farmacocinética da abiraterona foi avaliada em indivíduos com insuficiência hepática leve ou moderada preexistente (Classe A e B de Child-Pugh, respectivamente) e em indivíduos saudáveis controle. A exposição sistêmica à abiraterona depois de uma dose oral de 1000 mg aumentou em aproximadamente 11% e 260% em indivíduos com insuficiência hepática leve e moderada preexistente, respectivamente. A meia-vida média da abiraterona é prolongada para aproximadamente 18 horas em indivíduos com insuficiência hepática leve e aproximadamente 19 horas em indivíduos

com insuficiência hepática moderada. Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência hepática leve pré-existente. Não existem dados sobre a segurança e a eficácia de doses múltiplas de Abba quando administrados a pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (Child Pugh Classe B ou C). Não é possível prever o ajuste da dose. Abba deve ser utilizado com precaução em pacientes com insuficiência hepática moderada e somente se o benefício compensar claramente o possível risco (vide "Posologia e Modo de Usar – Insuficiência hepática" e "Advertências e Precauções – Hepatotoxicidade e Insuficiência hepática"). Abba não deve ser usado em pacientes com insuficiência hepática grave. Para pacientes que desenvolvem hepatotoxicidade durante o tratamento com Abba, pode ser necessário suspender o tratamento e ajustar a dose (vide "Posologia e Modo de Usar – Insuficiência hepática" e "Advertências e Precauções – Hepatotoxicidade e Insuficiência hepática").

Pacientes com insuficiência renal

A farmacocinética da abiraterona foi comparada entre pacientes com doença renal terminal que estavam em um cronograma de hemodiálise estável e em indivíduos controle correspondentes, com função renal normal. A exposição sistêmica à abiraterona depois de uma dose oral única de 1000 mg não aumentou em pacientes com doença renal terminal em diálise.

A administração de Abba em pacientes com insuficiência renal, incluindo insuficiência renal grave, não requer redução da dose (vide "Posologia e Modo de Usar - Insuficiência renal").

Efeitos no intervalo QT

Em um estudo de segurança cardiovascular em pacientes com câncer de próstata avançado metastático não houve efeitos significativos do Abba sobre o intervalo QT/QTc.

Dados de segurança pré-clínicos

- Toxicidade reprodutiva

Em estudos de fertilidade em ratos machos e fêmeas, o Abba reduziu a fertilidade, o que foi completamente reversível em 4 a 16 semanas após a interrupção da administração do Abba.

Em um estudo de toxicidade do desenvolvimento nos ratos, o Abba afetou a gravidez, incluindo peso fetal reduzido e sobrevivência. Efeitos na genitália externa foram observados apesar do Abba não ser teratogênico.

Nestes estudos de fertilidade e toxicidade do desenvolvimento realizados em ratos, todos os efeitos foram relacionados à atividade farmacológica da abiraterona.

Abba é contraindicado na gravidez (vide "Contraindicações").

- Carcinogênese e mutagenicidade

O Abba não foi carcinogênico em um estudo de 6 meses, em camundongo transgênico (Tg.rasH2). Em um estudo de carcinogenicidade de 24 meses em ratos, o Abba aumentou a incidência de neoplasias de células intersticiais dos testículos. Este resultado é considerado relacionado à ação farmacológica da abiraterona e a especificidade do rato. O Abba não foi carcinogênico em ratas.

O Abba e a abiraterona foram desprovidos de potencial genotóxico no painel padrão de testes de genotoxicidade, incluindo ensaio de mutação reversa bacteriana in vitro (teste de Ames), teste de aberração cromossômica de mamíferos in vitro (usando linfócitos humanos) e ensaio de micronúcleo de rato in vivo.

- Toxicologia animal

Em todos os estudos de toxicidade em animais, os níveis circulantes de testosterona foram reduzidos de forma significativa. Como resultado, foram observadas reduções no peso de órgãos e alterações morfológicas e/ou histopatológicas nos órgãos reprodutivos e nas glândulas suprarrenal, hipófise e mamária. Todas as alterações foram completa ou parcialmente reversíveis. As alterações nos órgãos reprodutivos e órgãos sensíveis aos androgênios são consistentes com a farmacologia da abiraterona. Todas as alterações hormonais relacionadas ao tratamento foram revertidas ou pareceram estar se resolvendo após um período de recuperação de 4 semanas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado em mulheres grávidas ou que potencialmente possam estar grávidas (vide "Advertências e Precauções – Uso durante a gravidez").

Este medicamento é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou qualquer excipiente presente na formulação.

Este medicamento é contraindicado em pacientes com insuficiência hepática severa.

Categoria X de gravidez. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipertensão, hipopotassemia e retenção hídrica devido ao excesso de mineralocorticoides

Abba pode causar hipertensão, hipopotassemia e retenção hídrica (vide "Reações Adversas") como consequência dos níveis aumentados de mineralocorticoides resultantes da inibição da CYP17 (vide "Características Farmacológicas – Mecanismos de Ação"). A administração concomitante de um corticosteroide suprime o estímulo do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), resultando em redução da incidência e da gravidade destas

reações adversas. É necessário ter cautela ao tratar pacientes cujas condições médicas pré-existentes possam ser comprometidas por aumento da pressão arterial, hipopotassemia ou retenção hídrica, como por exemplo, aqueles com insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio recente ou arritmia ventricular.

Abba deve ser usado com cautela em pacientes com histórico de doença cardiovascular. A segurança de Abba em pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) <50%, ou insuficiência cardíaca Classe III ou IV da “New York Heart Association” (NYHA) (no Estudo 301), ou insuficiência cardíaca Classe II a IV da NYHA (nos Estudos 3011 e 302) não foi estabelecida (vide “Reações Adversas” e “Resultados de Eficácia”). A hipertensão deve ser controlada e a hipopotassemia deve ser corrigida antes de iniciar o tratamento com Abba.

A pressão arterial, o potássio sérico e a retenção hídrica devem ser monitorados pelo menos mensalmente. O prolongamento de QT foi observado em pacientes com hipocalcemia em associação com o tratamento com Abba.

Densidade óssea

Diminuição da densidade óssea pode ocorrer em homens com câncer de próstata avançado metastático (câncer de próstata resistente à castração). O uso de Abba em combinação com um glucocorticoide pode aumentar esse efeito.

Efeitos do músculo esquelético

Casos de miopatia foram relatados em pacientes tratados com Abba. Alguns pacientes apresentaram rabdomiólise com insuficiência renal. A maioria dos casos foi desenvolvida no primeiro mês de tratamento e recuperada após a retirada de Abba. Recomenda-se precaução em doentes com tratamento concomitante com medicamentos que se sabe serem associados a miopatia/rabdomiólise.

Hepatotoxicidade e insuficiência hepática

Aumentos acentuados das enzimas hepáticas levando à descontinuação do medicamento ou modificação da dose ocorreram em estudos clínicos controlados (vide “Reações Adversas”). Os níveis séricos de transaminases e bilirrubina devem ser avaliados **antes de iniciar o tratamento com Abba, a cada duas semanas durante os primeiros três meses de tratamento** e, depois disso, **mensalmente**. Se sintomas clínicos ou sinais sugestivos de hepatotoxicidade forem observados, as transaminases séricas devem ser avaliadas imediatamente. Se a qualquer momento os níveis de ALT (alanina aminotransferase) ou AST (aspartato aminotransferase) aumentarem mais de 5 vezes o limite superior da normalidade ou se os níveis de bilirrubina se elevarem acima de 3 vezes o limite superior da normalidade, o tratamento com Abba deve ser interrompido imediatamente e a função hepática monitorada com cuidado.

A retomada do tratamento com Abba somente pode ocorrer após o retorno dos testes de função hepática aos níveis da linha de base e em nível de dose reduzida (vide “Posologia e Modo de Usar – Insuficiência hepática”).

Em pacientes que desenvolvem hepatotoxicidade grave (nível de ALT ou AST equivalente a 20 vezes o limite superior da normalidade) a qualquer momento durante o tratamento, Abba deve ser descontinuado e os pacientes não devem ser tratados novamente com Abba.

Pacientes com hepatite viral ativa ou sintomática foram excluídos dos estudos clínicos; portanto, o uso de Abba nesta população não é recomendado. Não existem dados sobre a segurança e a eficácia de doses múltiplas de Abba quando administrados a pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (Child Pugh Classe B ou C).

Não é possível prever o ajuste da dose. Abba deve ser utilizado com precaução em pacientes com insuficiência hepática moderada e somente se o benefício compensar claramente o possível risco (vide “Posologia e Modo de Usar – Insuficiência hepática” e “Características Farmacológicas – Populações especiais”). Há raros relatos de pós-comercialização de insuficiência hepática aguda e hepatite fulminante, alguns com desfecho fatal (vide “Reações Adversas”).

Retirada dos corticosteroides e cobertura de situações de estresse

Recomenda-se cautela e, se houver necessidade de suspender o tratamento com prednisona ou prednisolona, os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais de insuficiência adrenocortical. Se a administração de Abba continuar após a suspensão dos corticosteroides, os pacientes devem ser acompanhados quanto a sintomas de excesso de mineralocorticoides (vide “Advertências e Precauções – Hipertensão, hipopotassemia e retenção hídrica devido ao excesso de mineralocorticoides”).

Em pacientes recebendo prednisona ou prednisolona que estão sujeitos a estresse fora do comum, uma dose aumentada de um corticosteroide pode ser indicada antes, durante ou depois da situação de estresse.

Uso com quimioterapia

A segurança e a eficácia do uso concomitante de Abba e quimioterapia citotóxica não foi estabelecida (vide “Resultados de Eficácia”).

Uso em combinação com dicloreto de rádio 223

Em um estudo clínico randomizado em pacientes assintomático ou levemente sintomático com câncer de próstata resistente à castração metastático predominantemente óssea, no momento da descoberta, a adição de dicloreto de rádio 223 a Abba mais prednisona/prednisolona mostrou um aumento na mortalidade e uma taxa aumentada de fratura.

O dicloreto de rádio 223 não é recomendado para uso em combinação com Abba mais prednisona/prednisolona fora dos estudos clínicos.

Potenciais riscos

Há risco potências de anemia e disfunção sexual em homens com câncer de próstata resistente à castração, incluindo os pacientes em tratamento com Abba.

Uso durante a gravidez (Categoria X)

Abba é contraindicado em mulheres grávidas ou que potencialmente possam estar grávidas (vide “Contraindicações”).

Não há dados em humanos sobre o uso de Abba na gravidez e Abba não é para uso em mulheres em idade fértil. É esperado que o uso de um inibidor da CYP17 pela mãe produza alterações em níveis hormonais que poderiam afetar o desenvolvimento do feto (vide “Características Farmacológicas – Mecanismo de ação” e “Dados de segurança pré-clínicos – Toxicidade reprodutiva”).

Não se sabe se a abiraterona ou seus metabólitos estão presentes no sêmen. O uso de preservativo é necessário se o paciente tiver relações sexuais com uma mulher grávida. Se o paciente tiver relações sexuais com uma mulher em idade fértil, ele deve utilizar preservativo com outro método contraceptivo efetivo.

Para evitar exposição inadvertida, mulheres grávidas ou que possam estar grávidas não devem manusear Abba 250 mg comprimido sem proteção, por exemplo, sem luvas.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Uso durante a lactação

Abba não é indicado para uso em mulheres. Não se sabe se o Abba ou seus metabólitos são excretados no leite humano.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Não foram conduzidos estudos sobre os efeitos de Abba sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas. Não é esperado que Abba afete a capacidade de dirigir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeito dos alimentos com Abba

A administração de Abba com alimentos aumenta significativamente a absorção do Abba. A eficácia e a segurança de Abba administrado com alimento não foram estabelecidas. **Abba não deve ser tomado com alimentos** (vide “Posologia e Modo de Usar” e “Propriedades Farmacocinéticas – Absorção”).

Interação com outros medicamentos

Potencial de outros medicamentos para afetar a exposição à abiraterona

Em um estudo clínico de interação farmacocinética em indivíduos saudáveis tratados previamente com um indutor forte de CYP3A4 (rifampicina, dose diária de 600 mg, por 6 dias), seguido de uma dose única de 1000 mg de Abba, houve redução de 55% na AUC_∞ plasmática média de abiraterona.

Indutores fortes da CYP3A4 (por exemplo, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina e fenobarbital) devem ser evitados durante o tratamento com Abba, ou utilizados acompanhados de uma avaliação cuidadosa da eficácia clínica.

Em um estudo clínico separado de interação farmacocinética em indivíduos saudáveis, a coadministração de cetoconazol, um forte inibidor da CYP3A4, não teve efeito clínico significativo na farmacocinética da abiraterona.

Potencial do Abba para afetar a exposição a outros medicamentos

A abiraterona é um inibidor das enzimas hepáticas CYP2D6 e CYP2C8 metabolizadoras de medicamentos.

Em um estudo clínico para determinar os efeitos do Abba (associado à prednisona) em uma dose única do substrato de CYP2D6 dextrometorfano, a exposição sistêmica (AUC) do dextrometorfano aumentou em aproximadamente 200%. A AUC₂₄ para o dextrometorfano, o metabólito ativo do dextrometorfano, aumentou cerca de 33%.

Recomenda-se cautela quando Abba é administrado com medicamentos ativados ou metabolizados pela CYP2D6, particularmente com medicamentos que têm índice terapêutico estreito. A redução da dose de medicamentos com índice terapêutico estreito metabolizados pela CYP2D6 deve ser considerada.

No mesmo estudo para determinar os efeitos do Abba (associado à prednisona) em uma dose única do substrato de CYP1A2 teofilina, não foi observado aumento na exposição sistêmica à teofilina.

Em um estudo de interação medicamentosa com CYP2C8 em indivíduos saudáveis, a AUC de pioglitazona aumentou em 46% e as AUCs para M-III e M-IV, os metabólitos ativos da pioglitazona, diminuíram em 10% cada um quando a pioglitazona foi administrada concomitantemente com uma dose única de 1000 mg de Abba. Embora estes resultados indiquem que não é esperado aumento clinicamente relevante na exposição quando Abba é combinado com medicamentos que são predominantemente eliminados via CYP2C8, os pacientes devem ser monitorados para sinais de toxicidade relacionada aos substratos da CYP2C8 com índice terapêutico estreito, se utilizados concomitantemente com Abba.

Interações com álcool e nicotina

Não há dados disponíveis sobre a interação de Abba e álcool ou nicotina.

Uso com produtos conhecidos por prolongar o intervalo QT

Uma vez que o tratamento de privação de andrógenos pode prolongar o intervalo QT, recomenda-se cautela ao administrar Abba com medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT ou medicamentos capazes de induzir *torsades de pointes*, como a classe IA (por exemplo, quinidina, disopiramida) ou classe III (por exemplo, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), medicamentos antiarrítmicos, metadona, moxifloxacina, antipsicóticos, etc.

Uso com espironolactona

A espironolactona liga-se ao receptor de andrógenos e pode aumentar os níveis de antígeno prostático específico (PSA). O uso com Abba não é recomendado.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico

Os comprimidos de Abba têm formato oval e biconvexo e são brancos a quase brancos.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

A dose recomendada de Abba é 1000 mg (quatro comprimidos de 250 mg) em uma única tomada diária, **que não deve ser realizada durante a refeição**. Abba deve ser tomado com o estômago vazio, pelo menos uma hora antes ou pelo menos duas horas após uma refeição. Os comprimidos devem ser deglutidos inteiros, com água (vide “Propriedades Farmacocinéticas – Absorção”). A dose máxima diária de 1000 mg (quatro comprimidos de 250 mg) não deve ser excedida..

A terapia concomitante de privação de andrógenos (ADT) deve ser usada em combinação com Abba e prednisona/prednisolona em câncer de próstata metastático não tratado anteriormente com hormônios (mHNPC) ou pacientes que estavam sob tratamento hormonal por não mais de três meses e continuam respondendo à terapia hormonal (hormônio sensível).

Dose de prednisona ou prednisolona

Para câncer de próstata metastático não tratado anteriormente com hormônio ou câncer de próstata hormônio-sensível metastático (mHNPC), Abba é utilizado com 5 mg de prednisona ou prednisolona diariamente.

Para o câncer da próstata metastático resistente à castração (mCRPC), Abba é utilizado com 10 mg de prednisona ou prednisolona diariamente.

Monitoramento recomendado

Os níveis de transaminases séricas e bilirrubina devem ser avaliados antes de iniciar o tratamento com Abba, a cada duas semanas durante os 3 primeiros meses de tratamento e após este período, mensalmente. A pressão arterial, o potássio sérico e a retenção hídrica devem ser monitorados mensalmente (vide “Advertências e Precauções – Hipertensão, hipotassemia e retenção hídrica devido ao excesso de mineralocorticoides” e “Hepatotoxicidade e Insuficiência hepática”).

Recomenda-se que os pacientes sejam mantidos em tratamento até que haja a progressão dos níveis de PSA (Antígeno Prostático Específico) associada à progressão radiográfica e sintomática ou clínica.

Insuficiência hepática

Não é necessário ajustar a dose para pacientes com insuficiência hepática leve pré-existente. Não existem dados sobre a segurança e a eficácia de doses múltiplas de Abba quando administrados a pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (Child Pugh Classe B ou C). Não é possível prever o ajuste da dose. Abba deve ser utilizado com precaução em pacientes com insuficiência hepática moderada e somente se o benefício compensar claramente o possível risco (vide “Advertências e Precauções – Hepatotoxicidade e insuficiência hepática” e “Características Farmacológicas – Populações especiais”). Abba não deve ser usado em pacientes com insuficiência hepática grave (vide “Advertências e Precauções – Hepatotoxicidade e Insuficiência hepática” e “Propriedade Farmacocinéticas – Populações especiais”).

Manejo da dose para pacientes com aumento das transaminases durante o tratamento

Para pacientes que desenvolvem hepatotoxicidade durante o tratamento com Abba [aumentos da alanina aminotransferase (ALT) ou aspartato aminotransferase (AST) 5 vezes acima do limite superior da normalidade ou aumento da bilirrubina 3 vezes acima do limite superior da normalidade] o tratamento deve ser suspenso imediatamente até a normalização dos testes de função hepática (vide “Advertências e Precauções – Hepatotoxicidade e Insuficiência hepática”). O tratamento pode ser reiniciado com redução da dose para 500 mg (2 comprimidos de 250 mg) uma vez ao dia, após os testes de função hepática retornarem aos níveis basais do paciente. Para os pacientes nos quais o tratamento está sendo reintroduzido, as transaminases séricas e a bilirrubina devem ser monitoradas no mínimo a cada duas semanas durante 3 meses e depois disso mensalmente. Se ocorrer hepatotoxicidade com a dose reduzida de 500 mg/dia, descontinuar o tratamento com Abba. As doses reduzidas não devem ser tomadas com alimentos (vide “Posologia e Modo de Usar – Posologia”).

Se os pacientes desenvolverem hepatotoxicidade grave (nível de ALT ou AST equivalente a 20 vezes o limite superior da normalidade) a qualquer momento durante o tratamento, Abba deve ser descontinuado e os pacientes não devem ser tratados novamente com Abba.

Insuficiência renal

Não é necessário ajustar a dose para pacientes com insuficiência renal (vide “Propriedades Farmacocinéticas – Populações especiais”).

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas são apresentadas nesta seção. Reações adversas são eventos adversos que foram considerados razoavelmente associados ao uso de Abba, com base na avaliação abrangente das informações de eventos adversos disponíveis. Em casos individuais, uma relação causal com o Abba não pode ser estabelecida com confiança. Portanto, pelo fato de que os estudos clínicos são conduzidos em condições amplamente variadas, as taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos de um medicamento não podem ser diretamente comparadas com as taxas nos estudos clínicos de outros medicamentos e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

Em uma análise das reações adversas dos estudos compostos de Fase 3 com Abba, as reações adversas que foram observadas em $\geq 10\%$ dos pacientes foram: hipertensão, edema periférico, hipopotassemia, infecção do trato urinário, e aumentos nos níveis de alanina aminotransferase e/ou aumentos nos níveis de aspartato aminotransferase.

Abba pode causar hipertensão, hipopotassemia e retenção hídrica como consequência farmacodinâmica de seu mecanismo de ação. Em estudos Fase 3, os efeitos mineralocorticoides esperados observados mais frequentemente em pacientes tratados com Abba em comparação ao placebo foram: hipopotassemia (18% versus 8%), hipertensão (22% versus 16%) e retenção hídrica (edema periférico) (23% versus 17%), respectivamente. Em pacientes tratados com Abba versus pacientes tratados com placebo: hipopotassemia de grau 3 e 4 foi observada em 6% versus 1%, hipertensão de grau 3 e 4 foi observada em 7% versus 5%, e retenção hídrica de grau 3 e 4 foi observada em 1% versus 1% dos pacientes, respectivamente. Em geral, foi possível controlar com êxito os efeitos mineralocorticoides com medicamentos. O uso concomitante de corticosteroide reduz a incidência e a gravidade destas reações adversas (vide “Advertências e Precauções – Hipertensão, hipopotassemia e retenção hídrica devido ao excesso de mineralocorticoides”).

Em um estudo de Fase 3 de pacientes com câncer de próstata metastático de alto risco não tratados anteriormente com hormônio (mHNPC) com diagnóstico recente ou pacientes com câncer de próstata hormônio-sensível metastático (mHSPC) (Estudo 3011) que recebiam e permaneceram no ADT (um agonista do hormônio liberador do hormônio luteinizante [LHRH] ou uma orquiectomia), Abba foi administrado em uma dose de 1000 mg ao dia em combinação com baixa dose de prednisona (5 mg ao dia) e ADT no braço de tratamento ativo; ADT e placebo foram administrados aos pacientes do grupo controle. A duração mediana do tratamento com Abba foi de 24 meses.

As reações adversas que ocorreram a uma taxa $\geq 1\%$ (todos os graus) são apresentadas na Tabela 7:

Tabela 7: Reações adversas $\geq 1\%$ dos pacientes no Estudo 3011^a

			Abba 1000 mg ao dia com prednisona e ADT n=597 ^b			Placebos e ADT n=602 ^b			
Classe de Sistema de Órgãos	Reação adversa	Frequência	Incidência			Frequência	Incidência		
			Todos graus %	Grau 3%	Grau 4%		Todos graus %	Grau 3%	Grau 4%
Distúrbios do metabolismo e da nutrição	Hipopotassemia	Muito comum	20,4%	9,5%	0,8%	Comum (frequente)	3,7%	1,2%	0,2%
Distúrbios vasculares	Hipertensão	Muito comum	36,7%	20,3%	0%	Muito comum	22,1%	9,8%	0,2%

^a Todos os pacientes receberam agonista LHRH ou foram submetidos a uma orquiectomia,

^b n=pacientes avaliados quanto à segurança.

Em um estudo Fase 3 de pacientes com câncer de próstata avançado metastático (Estudo 301) que estavam usando agonista LHRH ou que haviam sido submetidos previamente à orquiectomia, no grupo do tratamento ativo, Abba foi administrado na dose de 1000 mg/dia em combinação com dose baixa de prednisona ou prednisolona (10 mg/dia); no grupo controle, foi administrado placebo mais dose baixa de prednisona ou prednisolona (10 mg/dia). Os pacientes incluídos eram intolerantes ou haviam falhado a esquemas prévios de quimioterapia, um dos quais contendo docetaxel.

A duração média do tratamento com Abba foi 8 meses.

As reações adversas que ocorreram em taxa $\geq 1\%$ (todos os graus) estão apresentadas na Tabela 8.

Tabela 8: Reações adversas em $\geq 1\%$ dos pacientes no Estudo 301^a.

Classe de Sistema de Órgãos	Reação adversa	Frequência	Abba 1000 mg/dia com prednisona ou prednisolona (10 mg) n=791 ^b			Frequência	Placebo com prednisona ou prednisolona (10 mg) n=394 ^b		
			Incidência				Incidência		
			Todos graus %	Grau 3%	Grau 4%		Todos graus %	Grau 3%	Grau 4%
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Edema periférico	Muito comum	25	1	< 1	Muito comum	17	1	0
Distúrbios do metabolismo e da nutrição	Hipopotassemia	Muito comum	17	3	< 1	Comum (frequente)	8	1	0
	Hipertrigliceridemia	Comum (frequente)	1	< 1	0	Incomum	0	0	0
Infecções e infestações	Infecção do trato urinário	Muito comum	12	2	0	Comum (frequente)	7	1	0
Distúrbios hepatobiliares	Alanina aminotransferase aumentada	Comum (frequente)	3	1	0	Comum (frequente)	1	< 1	< 1
Danos, envenenamento e complicações em procedimentos	Fraturas ^c	Comum (frequente)	6	1	< 1	Comum (frequente)	2	0	0
Distúrbios vasculares	Hipertensão	Comum (frequente)	9	1	0	Comum (frequente)	7	< 1	0
Distúrbios cardíacos	Insuficiência cardíaca ^d	Comum (frequente)	2	2	< 1	Comum (frequente)	1	0	< 1
	Angina pectoris	Comum (frequente)	1	< 1	0	Comum (frequente)	1	0	0
	Arritmia	Comum (frequente)	1	0	0	Incomum	0	0	0
	Fibrilação atrial	Comum (frequente)	2	1	0	Comum (frequente)	1	1	0
	Taquicardia	Comum (frequente)	3	0	0	Comum (frequente)	2	0	0

^a Todos os pacientes estavam recebendo um agonista de LHRH ou haviam sido submetidos à orquiectomia;

^b n= pacientes avaliados para segurança;

^c “Fraturas” inclui todas as fraturas, com exceção às fraturas patológicas;

^d “Insuficiência cardíaca” também inclui insuficiência cardíaca congestiva, disfunção do ventrículo esquerdo e fração de ejeção diminuída.

Em um segundo estudo clínico Fase 3, multicêntrico, controlado com placebo (Estudo 302), em pacientes com câncer de próstata avançado metastático assintomático ou levemente sintomático, virgens de quimioterapia, que faziam uso de agonistas de LHRH ou haviam sido submetidos previamente à orquiectomia, Abba foi também administrado na dose de 1000 mg ao dia, em associação a uma dose baixa de prednisona ou prednisolona de 10 mg ao dia no braço experimental. Os pacientes do grupo controle receberam placebo e dose baixa de prednisona ou prednisolona de 10 mg ao dia. A duração média do tratamento com Abba no Estudo 302 foi de 13,8 meses.

As reações adversas que ocorreram em taxa $\geq 1\%$ (todos os graus) estão apresentadas na Tabela 9.

Tabela 9: Reações adversas em $\geq 1\%$ dos pacientes no Estudo 302^a

Classe de Sistema de Órgãos	Reação adversa	Frequência	Abba 1000 mg/dia com prednisona ou prednisolona (10 mg) n=542 ^b			Frequência	Placebo com prednisona ou prednisolona (10 mg) n=540 ^b		
			Incidência				Incidência		
			Todos graus %	Grau 3%	Grau 4%		Todos graus %	Grau 3%	Grau 4%
Distúrbios gastrintestinais	Dispepsia	Muito comum	11	0	0	Comum (frequente)	5	< 1	0
Distúrbios hepatobiliares	Alanina aminotransferase aumentada	Muito comum	12	5	1	Comum (frequente)	5	1	< 1
	Aspartato aminotransferase aumentada	Muito comum	11	3	0	Comum (frequente)	5	1	0
Distúrbios renais e urinários	Hematúria	Muito comum	10	1	0	Comum (frequente)	6	1	0

^a Todos os pacientes estavam recebendo um agonista de LHRH ou haviam sido submetidos à orquiectomia;

^b n= pacientes avaliados para segurança;

As reações adversas mais comuns obtidas dos dados de estudos Fase 3 que resultaram na descontinuação do fármaco foram alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase aumentadas, e hipopotassemia (cada uma em <1% dos pacientes que receberam Abba).

A reação adversa ao medicamento insuficiência da suprarrenal ocorreu nos estudos clínicos Fase 3 a uma taxa de 0,3% em pacientes que receberam Abba e a uma taxa de 0,1% em pacientes que receberam placebo.

Nos estudos Fase 3, 70% dos pacientes tinham idade ≥ 65 anos e 27% tinham idade ≥ 75 anos em pacientes recebendo Abba. Não foram observadas diferenças relativas à segurança entre estes pacientes mais idosos e pacientes mais jovens.

Efeitos cardiovasculares

Nos três estudos Fase 3 foram excluídos pacientes com hipertensão não controlada, doença cardíaca clinicamente significativa evidenciada por infarto do miocárdio, eventos de trombose arterial nos últimos 6 meses, angina grave ou instável, insuficiência cardíaca Classe III ou IV da NYHA (Estudo 301) ou insuficiência cardíaca Classe II a IV (Estudos 3011 e 302) ou medição de fração de ejeção <50%. Todos os pacientes incluídos (tanto os pacientes tratados com o ativo como com o placebo) foram tratados concomitantemente com tratamento de privação androgênica, predominantemente uso de agonistas de LHRH, a qual foi associada com diabetes, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e morte cardíaca súbita. Nos estudos Fase 3, a incidência de reações adversas cardiovasculares em pacientes que receberam Abba em comparação aos pacientes que receberam placebo foi a seguinte: fibrilação atrial (2,6% versus 2,0%); taquicardia (1,9% versus 1,0%); angina pectoris (1,7% versus 0,8%); insuficiência cardíaca (0,7% versus 0,2%) e arritmia (0,7% versus 0,5%).

Hepatotoxicidade

Hepatotoxicidade medicamentosa com níveis elevados de ALT, AST e bilirrubina total foi relatada em pacientes tratados com Abba. Entre todos os estudos Fase 3, hepatotoxicidade graus 3 e 4 (por exemplo, aumentos > 5 vezes o limite superior da normalidade da ALT ou AST ou aumento >1,5 vezes o limite superior da normalidade da bilirrubina) foram relatados em aproximadamente 6% dos pacientes que receberam Abba, tipicamente durante os 3 primeiros meses após o início do tratamento.

No Estudo 3011, foi observada hepatotoxicidade grau 3 ou 4 em 8,4% dos pacientes tratados com Abba. Dez pacientes que receberam Abba foram descontinuados devido à hepatotoxicidade; dois tinham hepatotoxicidade grau 2, seis tinham hepatotoxicidade grau 3 e dois tinham hepatotoxicidade grau 4. Nenhum paciente faleceu por hepatotoxicidade no Estudo 3011. No Estudo clínico 301, os pacientes com níveis basais elevados de ALT ou AST foram mais propensos a apresentar elevações dos testes de função hepática do que aqueles cujos valores iniciais eram normais. Quando foram observados aumentos da ALT ou AST maior que 5 vezes o limite superior da normalidade ou aumentos da bilirrubina maior que 3 vezes o limite superior da normalidade, Abba foi suspenso ou descontinuado. Em duas ocasiões ocorreram aumentos acentuados dos testes de função hepática (vide “Advertências e Precauções – Hepatotoxicidade e Insuficiência hepática”). Estes dois pacientes com função hepática normal na linha de base apresentaram aumentos da ALT ou AST de 15 a 40 vezes o limite superior da normalidade e aumentos da bilirrubina de 2 a 6 vezes o limite superior da normalidade. Com a descontinuação de Abba, os testes de função hepática normalizaram em ambos os pacientes e um paciente foi tratado novamente com Abba, sem recorrência dos aumentos. No Estudo clínico 302, elevações de ALT ou AST grau 3 ou 4 foram observadas em 35 (6,5%) dos pacientes tratados com Abba. As elevações das aminotransferases se resolveram em todos, exceto em 3 pacientes (2 com novas metástases hepáticas múltiplas e 1 com elevação de AST aproximadamente após 3 semanas da última dose de Abba). No estudo clínico Fase 3, a descontinuação do tratamento devido à elevação de ALT e AST ou da função hepática anormal foi relatada respectivamente em 1,1% dos pacientes tratados com Abba e 0,6% dos pacientes tratados com placebo. Nenhum óbito por hepatotoxicidade foi relatado.

Em estudos clínicos, o risco de hepatotoxicidade foi amenizado pela exclusão de pacientes com hepatite ou anormalidades significativas nos testes de função hepática. No Estudo 3011, pacientes com ALT basal e AST > 2,5 vezes o limite superior da normalidade, bilirrubina > 1,5 vezes o limite superior da normalidade ou aqueles com hepatite viral ativa ou sintomática ou disfunção hepática crônica; ascite ou distúrbios hemorrágicos secundários para disfunção hepática foram excluídos. No Estudo 301, pacientes com ALT e AST basais \geq 2,5 vezes o limite superior da normalidade, na ausência de metástases hepáticas, e maior que 5 vezes o limite superior da normalidade, na presença de metástases hepáticas, foram excluídos. No Estudo clínico 302, pacientes com metástases hepáticas não foram elegíveis e pacientes com ALT e AST basais \geq 2,5 vezes o limite superior da normalidade foram excluídos. As alterações nos testes de função hepática que se desenvolveram em pacientes participando de estudos clínicos foram vigorosamente manejados pela interrupção do tratamento e permissão para reiniciá-lo apenas depois do retorno dos testes de função hepática ao nível basal do paciente (vide “Posologia e Modo de Usar – Insuficiência hepática”). Os pacientes que apresentaram elevações da ALT ou AST maior que 20 vezes o limite superior da normalidade não reiniciaram o tratamento. A segurança do reinício do tratamento em tais pacientes é desconhecida. O mecanismo para hepatotoxicidade associado com Abba não é compreendido.

Experiência de pós-comercialização

As reações adversas apresentadas a seguir, foram identificadas durante a experiência pós-comercialização, com base em relatos espontâneos com o uso de Abba.

Classe de Sistema de Órgãos

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais:

Reação rara (\geq 1/10.000 e < 1/1.000): alveolite alérgica.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo:

Reação incomum (\geq 1/1.000 e < 1/100): rabdomiólise, miopatia.

Distúrbios hepatobiliares:

Reação rara (\geq 1/10.000 e < 1/1.000): hepatite fulminante, insuficiência hepática aguda.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A experiência de superdose em humanos é limitada.

Não há antídoto específico. Em caso de superdosagem, a administração de Abba deve ser interrompida e medidas gerais de suporte devem ser adotadas, incluindo o monitoramento para arritmias. A função hepática também deve ser avaliada.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS 1.4682.0078

Farm. Resp.: Ludmilla Vieira Machado de Castro

CRF-GO 3649

Fabricado por:

Sun Pharmaceutical Ind. Ltd.

Halol Baroda Highway, Halol - 389 350

Dist. Panchmahal, Gujarat State - Índia.

Importado e registrado por:

SUN FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA

Rodovia GO 080 Km 02

Jardim Pompeia - Goiânia-GO

CEP: 74690-170

CNPJ: 05.035.244/0001-23

SAC: 0800 7199702

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.



Anexo B – Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Lançamento do produto	VP/VPS	250 MG COM CT FR PLAS PEAD OPC X 120