acetato de abiraterona

Teva Farmacêutica Ltda.
Comprimido revestido

250 mg

acetato de abiraterona
250 mg
Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÕES
Comprimidos revestidos.
O acetato de abiraterona é apresentado em frasco contendo 120 comprimidos revestidos.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido contém:
acetato de abiraterona..... 250 mg*
Excipientes q.s.p.....1 comprimido revestido
(lactose monoidratada, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, povidona, laurilsulfato de sódio, estearato de magnésio, dióxido de silício, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol e talco).
*equivalente a 223 mg de abiraterona

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
O medicamento acetato de abiraterona em combinação com prednisona ou prednisolona 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 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 acetato de abiraterona 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 acetato de abiraterona foi estabelecida em três estudos clínicos Fase 3 (Estudos 3011, 301 e 302), 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, o acetato de abiraterona 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 acetato de abiraterona 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, acetato de abiraterona 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 acetato de abiraterona 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 (BPI-SF)) 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 (ERE), 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]

Esta análise final da SG foi realizada com base em um ponto de corte (PC) de 15 de agosto de 2018, após 618 mortes relatadas (mediana de acompanhamento de 51,8 meses). Melhoria significativa na SG foi demostrada no grupo AA-P em comparação ao grupo placebo, mostrando um efeito consistente e robusto do tratamento em favor do tratamento com AA-P. Além disso, os dados atualizados dos principais desfechos secundários de eficácia (tempo até o início da quimioterapia, tempo até a terapia subsequente para câncer de próstata, tempo até a progressão da dor, tempo para eventos relacionados ao esqueleto, tempo para a progressão do antígeno prostático específico [PSA]) foram consistentes com os resultados anteriores e continuam a mostrar o efeito favorável do tratamento com AA-P. Através destes desfechos secundários, foram observados benefícios estatisticamente e clinicamente significativos a favor de AA-P mais ADT.

Análise de desfecho primário de eficácia: Sobrevida Global
O desfecho co-primário de eficácia de SG é definido como o intervalo de tempo a partir da data de randomização até a data de óbito por qualquer causa. Os resultados da análise final da SG são apresentados na Tabela 1 e na Figura 1. A partir do PC de 15 de agosto de 2018, foram notificados 618 óbitos: 275 (46%) no grupo AA-P e 343 (57%) no grupo placebo. A mediana de tempo de acompanhamento para todos os indivíduos foi de 51,8 meses (PCR3011/Anexo TEFOS08). A razão de risco (RR) para SG foi de 0,661 (intervalo de confiança de 95% [IC]: 0,564, 0,775; p<0,0001), representando uma redução de 34% no risco de morte. A mediana de sobrevida global foi de 53,3 meses no grupo AA-P e 36,5 meses no grupo placebo, com uma diferença de 16,8 meses entre as medianas de sobrevida global dos dois grupos.

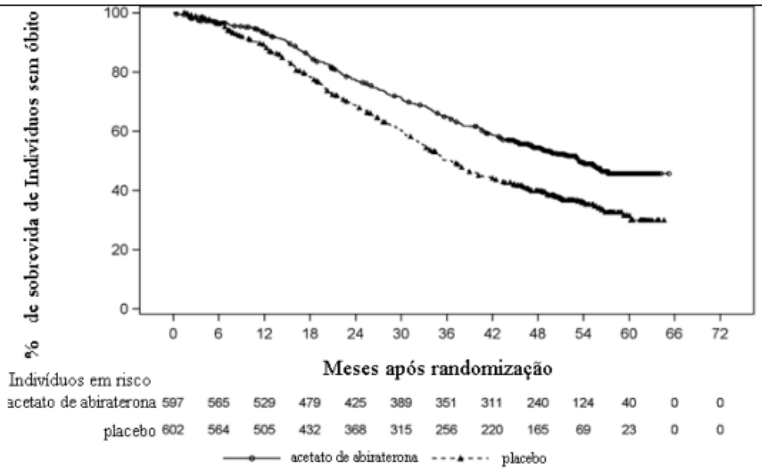
Tabela 1: Sobrevida Global, Análise Estratificada; População com Intenção de Tratamento (Estudo 212082PCR3011)

	AA-P	**Placebo**
Indivíduos randomizados	597	602
Evento	275 (46,1%)	343 (57,0%)
Censurados	322 (53,9%)	259 (43,0%)
Sobrevida global (meses)		
25º percentil (IC 95%)	26,25 (22,74; 29,93)	19,75 (17,91; 21,85)
Mediana (IC 95%)	53,32 (48,23; NE)	36,53 (33,54; 39,95)
75º percentil (IC 95%)	NE (NE; NE)	NE (60,29; NE)
Alcance	(0,01; 65,2+)	(1,4+; 64,6+)
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%)	0,771 (0,734; 0,803)	0,687 (0,646; 0,723)
Taxa livre de evento por 36 meses (IC 95%)	0,650 (0,608; 0,688)	0,503 (0,460; 0,544)
Taxa livre de evento por 48 meses (IC 95%)	0,544 (0,501; 0,585)	0,399 (0,356; 0,441)
Taxa livre de evento por 60 meses (IC 95%)	0,458 (0,408; 0,506)	0,315 (0,265; 0,367)
Valor de p[a]	< 0,0001	
Razão de Risco (IC 95%)[b]	0,661 (0,564; 0,775)	

Nota: + = observação censurada; NE = Não estimável.
[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: Gráfico de Sobrevida Global de Kaplan-Meier; População com Intenção de Tratamento (Estudo 212082PCR3011)

Figura 1: Gráfico de Sobrevida Global de Kaplan-Meier; População com Intenção de Tratamento (Estudo 212082PCR3011)



Nota: O acetato de abiraterona indica acetato de abiraterona mais prednisona

Análise de desfecho secundário de eficácia: tempo até o início da quimioterapia

O tempo até o início da quimioterapia foi definido como o intervalo de tempo a partir da data de randomização até a data de início da quimioterapia para câncer de próstata. A informação atualizada da análise final é apresentada na Tabela 2 e na Figura 2. O início da quimioterapia foi documentado para 25% dos indivíduos do grupo AA-P e 36% dos indivíduos do grupo placebo. Houve uma redução de 49% no risco de iniciar a quimioterapia (RR = 0,508; IC 95%: 0,412, 0,627, p<0,0001). O tempo médio para o início da quimioterapia não foi alcançado no grupo AA-P e foi de 57,6 meses no grupo placebo, demonstrando que o AA-P atrasou a necessidade de início da quimioterapia. A taxa livre de eventos de 60 meses (ou seja, porcentagem dos indivíduos para os quais a quimioterapia não foi necessária em 5 anos após o início do tratamento do estudo) foi de 66% para AA-P versus 48% para o placebo.

Tabela 2: tempo até o início da quimioterapia - análise estratificada; População com Intenção de Tratamento (Estudo 212082PCR3011)

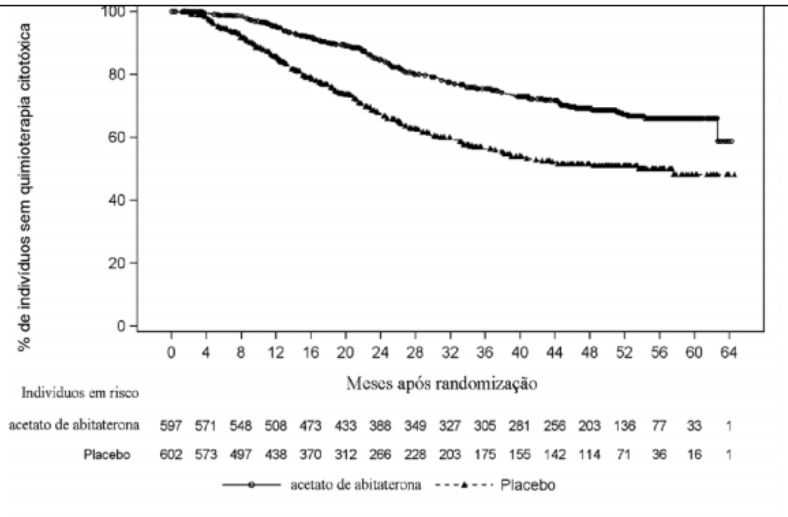
	AA-P	**Placebo**
Indivíduos randomizados	597	602
Evento	150 (25,1%)	218 (36,2%)
Censurados	447 (74,9%)	384 (63,8%)
Tempo para o evento (meses)		
25º percentil (IC 95%)	36,63 (30,16; 44,45)	18,63 (16,07; 21,22)
Mediana (IC 95%)	NE (62,62; NE)	57,59 (38,18; NE)
75º percentil (IC 95%)	NE (NE; NE)	NE (NE; NE)
Alcance	(0,01; 64,2+)	(1,4+; 64,6+)
Taxa livre de evento por 6 meses (IC 95%)	0,988 (0,975; 0,994)	0,945 (0,923; 0,961)
Taxa livre de evento por 12 meses (IC 95%)	0,951 (0,930; 0,966)	0,857 (0,825; 0,884)
Taxa livre de evento por 18 meses (IC 95%)	0,899 (0,871; 0,922)	0,766 (0,727; 0,800)
Taxa livre de evento por 24 meses (IC 95%)	0,847 (0,812; 0,875)	0,675 (0,631; 0,715)
Taxa livre de evento por 30 meses (IC 95%)	0,791 (0,752; 0,824)	0,605 (0,558; 0,649)
Taxa livre de evento por 36 meses (IC 95%)	0,755 (0,714; 0,791)	0,563 (0,514; 0,609)
Taxa livre de evento por 42 meses (IC 95%)	0,721 (0,678; 0,760)	0,526 (0,475; 0,574)
Taxa livre de evento por 48 meses (IC 95%)	0,693 (0,647; 0,733)	0,515 (0,464; 0,563)
Taxa livre de evento por 54 meses (IC 95%)	0,667 (0,618; 0,711)	0,501 (0,447; 0,552)
Taxa livre de evento por 60 meses (IC 95%)	0,660 (0,610; 0,705)	0,481 (0,417; 0,542)
Valor de p[a]	< 0,0001	
Razão de Risco (IC 95%)[b]	0,508 (0,412; 0,627)	

Nota: + = observação censurada; NE = Não estimável.

[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: Gráfico de tempo até o início da quimioterapia de Kaplan-Meier; População com Intenção de Tratamento (Estudo 212082PCR3011)



Nota: O acetato de abiraterona indica acetato de abiraterona mais prednisona

Tempo até a terapia subsequente que prolonga a vida para o câncer de próstata

O tempo até a terapia subsequente que prolonga a vida para o câncer de próstata (ou seja, docetaxel, cabazitaxel, acetato de abiraterona, enzalutamida, sipuleucel-T e rádio-223) é resumida para a análise final na Tabela 3 e na Figura 3. Havia 29% dos indivíduos no grupo AA-P e 45% dos indivíduos no grupo placebo que receberam terapia subsequente que prolonga a vida. A mediana de tempo até a terapia subsequente não foi alcançada no grupo AA-P e foi de 29,6 meses nos grupos placebo, demonstrando que o AA-P retardou a necessidade de início de terapia subsequente que prolonga a vida (RR = 0,431; IC 95%: 0,356, 0,522, p<0,0001). A taxa livre de eventos em 60 meses foi de 60% para AA-P e 37% para placebo.

Tabela 3: Tempo até a terapia subsequente que prolonga a vida para o câncer de próstata – análise estratificada; População com Intenção de Tratamento (Estudo 212082PCR3011)

	AA-P	**Placebo**
Tempo para o evento (meses)		
25º percentil (IC 95%)	30,62 (26,61; 34,99)	14,85 (13,21; 16,66)
Mediana (IC 95%)	NE (60,78; NE)	29,63 (25,86; 34,99)
75º percentil (IC 95%)	NE (NE; NE)	NE (NE; NE)
Alcance	(0,1+; 64,2+)	(1,4+; 63,8+)
Taxa livre de evento por 6 meses (IC 95%)	0,988 (0,975; 0,994)	0,938 (0,915; 0,955)
Taxa livre de evento por 12 meses (IC 95%)	0,946 (0,924; 0,962)	0,822 (0,787; 0,852)
Taxa livre de evento por 18 meses (IC 95%)	0,888 (0,858; 0,912)	0,685 (0,643; 0,724)
Taxa livre de evento por 24 meses (IC 95%)	0,819 (0,782; 0,849)	0,577 (0,531; 0,620)
Taxa livre de evento por 30 meses (IC 95%)	0,754 (0,713; 0,790)	0,494 (0,446; 0,540)
Taxa livre de evento por 36 meses (IC 95%)	0,709 (0,665; 0,747)	0,439 (0,390; 0,486)
Taxa livre de evento por 42 meses (IC 95%)	0,671 (0,625; 0,712)	0,408 (0,360; 0,457)
Taxa livre de evento por 48 meses (IC 95%)	0,651 (0,604; 0,693)	0,388 (0,339; 0,437)
Taxa livre de evento por 54 meses (IC 95%)	0,621 (0,572; 0,666)	0,388 (0,339; 0,437)
Taxa livre de evento por 60 meses (IC 95%)	0,599 (0,546; 0,648)	0,367 (0,305; 0,429)
Valor de p[a]	< 0,0001	
Razão de Risco (IC 95%)[b]	0,432 (0,356; 0,522)	

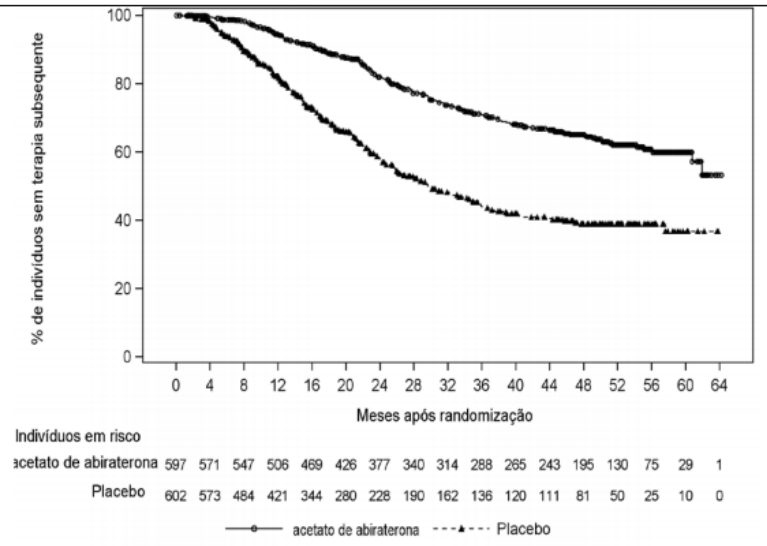
Nota: + = observação censurada; NE = Não estimável.

[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.

Terapias que prolongam a vida incluem: docetaxel, cabazitaxel, acetato de abiraterona, enzalutamide, sipuleucel-T e Ra-223.

Figura 3: Gráfico de tempo até a terapia subsequente que prolonga a vida para o câncer de próstata de Kaplan-Meier; População com Intenção de Tratamento (Estudo 212082PCR3011)



Terapias que prolongam a vida incluem: docetaxel, cabazitaxel, acetato de abiraterona mais prednisona, enzalutamida, sipuleucel-T e rádio-223.

Nota: O acetato de abiraterona indica acetato de abiraterona mais prednisona

Tempo até a progressão da dor

O tempo até à progressão da dor foi definido como o intervalo de tempo desde a randomização até à primeira data em que um indivíduo apresentou um aumento de ≥ 30% em relação à linha de base na pior intensidade de dor no BPI-SF (Item 3) observada em 2 avaliações consecutivas com intervalo de ≥ 4 semanas. Dados atualizados do tempo até a progressão da dor na análise final são apresentados na Tabela 4 e na Figura 4. A progressão da dor foi documentada em 41% dos indivíduos do grupo AA-P e 49% dos indivíduos do grupo placebo. Houve redução de 28% no risco de progressão da dor (RR = 0,721; IC 95%: 0,607, 0,857; p = 0,0002). A mediana de tempo para a progressão da dor foi de 47,4 meses no grupo AA-P e 16,6 meses no grupo placebo. A taxa livre de eventos em 48 meses foi de 50% para AA-P e 39% para o grupo placebo.

Tabela 4: Tempo até a Progressão da Dor (BPI3) - Análise Estratificada; População com Intenção de Tratamento (Estudo 212082PCR3011)

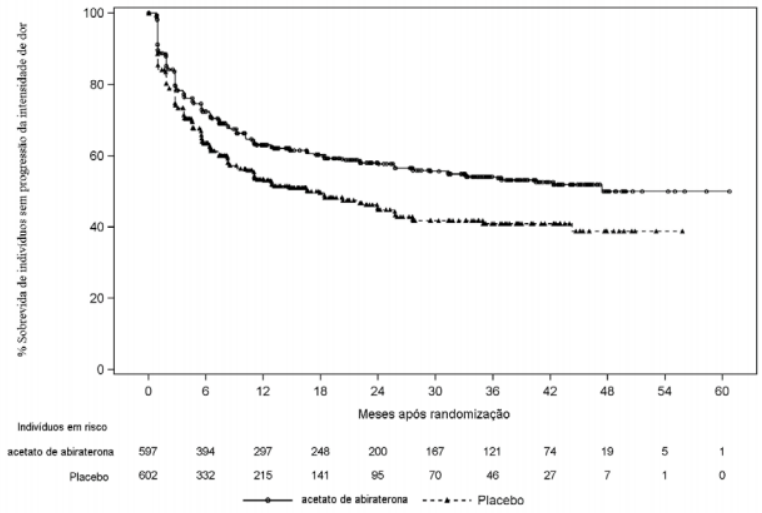
	AA-P	**Placebo**
Indivíduos randomizados	597	602
Evento	245 (41,0%)	292 (48,5%)
Censurados	352 (59,0%)	310 (51,5%)
Tempo para o evento (meses)		
25º percentil (IC 95%)	4,67 (2,89; 6,47)	2,79 (2,73; 3,71)
Mediana (IC 95%)	NE (62,62; NE)	16,62 (11,07; 23,95)
75º percentil (IC 95%)	NE (NE; NE)	NE (NE; NE)
Alcance	(0,01; 60,7+)	(0,0+; 55,8+)
Taxa livre de evento por 6 meses (IC 95%)	0,723 (0,685; 0,758)	0,635 (0,594; 0,673)
Taxa livre de evento por 12 meses (IC 95%)	0,630 (0,588; 0,669)	0,534 (0,490; 0,575)
Taxa livre de evento por 18 meses (IC 95%)	0,603 (0,560; 0,643)	0,496 (0,451; 0,540)
Taxa livre de evento por 24 meses (IC 95%)	0,577 (0,533; 0,618)	0,448 (0,400; 0,495)
Taxa livre de evento por 30 meses (IC 95%)	0,556 (0,510; 0,598)	0,417 (0,367; 0,467)
Taxa livre de evento por 36 meses (IC 95%)	0,541 (0,495; 0,585)	0,410 (0,358; 0,461)
Taxa livre de evento por 42 meses (IC 95%)	0,526 (0,478; 0,572)	0,410 (0,358; 0,461)
Taxa livre de evento por 48 meses (IC 95%)	0,499 (0,439; 0,557)	0,388 (0,324; 0,451)
Taxa livre de evento por 54 meses (IC 95%)	0,499 (0,439; 0,557)	0,388 (0,324; 0,451)
Taxa livre de evento por 60 meses (IC 95%)	0,499 (0,439; 0,557)	NE (NE; NE)
Valor de p[a]	0,0002	
Razão de Risco (IC 95%)[b]	0,721 (0,607; 0,857)	

Nota: + = observação censurada; NE = Não estimável.

[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 4: Gráfico de tempo até a progressão da dor (BPI3) de Kaplan-Meier; População com Intenção de Tratamento (Estudo 212082PCR3011)



Nota: O acetato de abiraterona indica acetato de abiraterona mais prednisona

Tempo até evento relacionado ao esqueleto

O tempo até evento relacionado ao esqueleto foi definido como o mais precoce dos seguintes: fratura clínica ou patológica, compressão da medula espinhal, radiação paliativa ao osso ou cirurgia óssea. As informações atualizadas na análise final do tempo para evento relacionado ao esqueleto estão apresentadas na Tabela 5 e na Figura 5. Os eventos relacionados ao esqueleto foram relatados em 22% dos indivíduos no grupo AA-P e em 25% dos indivíduos no grupo placebo. Houve uma redução de 24% no risco de evento relacionado ao esqueleto (RR = 0,759; IC 95%: 0,601, 0,960; p = 0,0208). O 25º percentil do tempo para evento relacionado ao esqueleto foi de 43,0 meses para o grupo AA-P e 31,3 meses para o grupo placebo. A taxa livre de eventos aos 60 meses foi de 71% para AA-P e 64% para o placebo.

Tabela 5: Tempo até Evento Relacionado ao Esqueleto - Análise Estratificada; População com Intenção de Tratamento (Estudo 212082PCR3011)

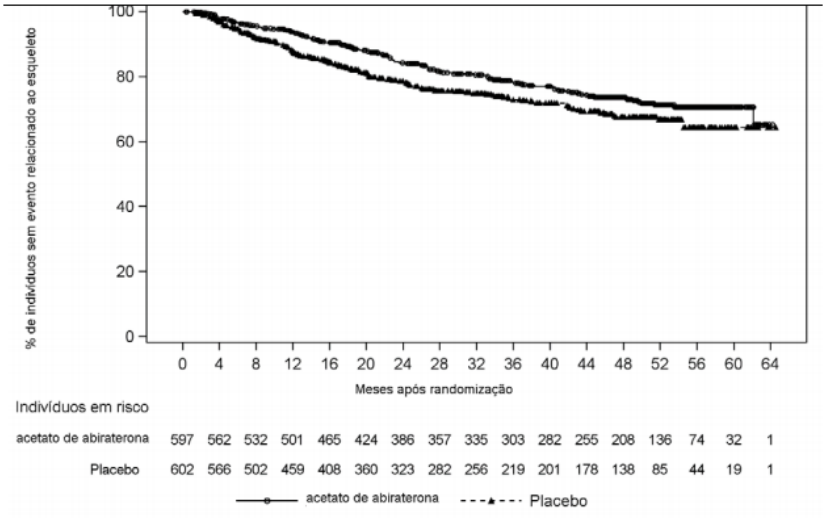
	AA-P	**Placebo**
Indivíduos randomizados	597	602
Evento	133 (22,3%)	150 (24,9%)
Censurados	464 (77,7%)	452 (75,1%)
Tempo para o evento (meses)		
25º percentil (IC 95%)	43,04 (34,56; 53,52)	31,34 (23,29; 41,92)
Mediana (IC 95%)	NE (NE; NE)	NE (NE; NE)
75º percentil (IC 95%)	NE (NE; NE)	NE (NE; NE)
Alcance	(0,01; 64,2+)	(0,8+; 64,6+)
Taxa livre de evento por 6 meses (IC 95%)	0,965 (0,947; 0,977)	0,945 (0,924; 0,961)
Taxa livre de evento por 12 meses (IC 95%)	0,935 (0,911; 0,952)	0,877 (0,847; 0,902)
Taxa livre de evento por 18 meses (IC 95%)	0,892 (0,863; 0,915)	0,827 (0,792; 0,856)
Taxa livre de evento por 24 meses (IC 95%)	0,841 (0,807; 0,870)	0,786 (0,748; 0,819)
Taxa livre de evento por 30 meses (IC 95%)	0,807 (0,770; 0,839)	0,753 (0,712; 0,789)
Taxa livre de evento por 36 meses (IC 95%)	0,783 (0,743; 0,817)	0,728 (0,685; 0,767)
Taxa livre de evento por 42 meses (IC 95%)	0,753 (0,711; 0,790)	0,707 (0,662; 0,748)
Taxa livre de evento por 48 meses (IC 95%)	0,736 (0,692; 0,774)	0,674 (0,625; 0,718)
Taxa livre de evento por 54 meses (IC 95%)	0,706 (0,658; 0,748)	0,667 (0,616; 0,713)
Taxa livre de evento por 60 meses (IC 95%)	0,706 (0,658; 0,748)	0,643 (0,584; 0,697)
Valor de p[a]	0,0208	
Razão de Risco (IC 95%)[b]	0,759 (0,601; 0,960)	

Nota: + = observação censurada; NE = Não estimável.

[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 5: Gráfico de tempo até evento relacionado ao esqueleto de Kaplan-Meier; População com Intenção de Tratamento (Estudo 212082PCR3011)



Nota: O acetato de abiraterona indica acetato de abiraterona mais prednisona

Tempo até a progressão do PSA

O tempo até a progressão do PSA foi definido como o intervalo de tempo a partir da data de randomização até a data da progressão do PSA, de acordo com os critérios do Prostate Cancer Working Group 2 (PCWG2). No momento desta análise final, a progressão do PSA foi documentada em 46% dos indivíduos no grupo AA-P e em 74% dos indivíduos no grupo placebo (Tabela 6 e Figura 6). O tratamento com AA-P diminuiu de forma estatisticamente significativa o risco de progressão do PSA em 69% comparado ao placebo (RR = 0,310; IC 95%: 0,266, 0,363; p<0,0001). A mediana de tempo até a progressão do PSA foi de 33,3 meses no grupo AA-P e de 7,4 meses no grupo placebo, um atraso na progressão do PSA>25 meses no grupo AA-P em comparação ao grupo placebo. Como mostrado na Figura 6, esta separação continuou ao longo do tempo avaliado. A taxa livre de eventos aos 60 meses foi de 42% para AA-P e 11% para o placebo.

Tabela 6: Tempo até a Progressão do PSA - Análise Estratificada; População com Intenção de Tratamento (Estudo 212082PCR3011)

	AA-P	**Placebo**
Indivíduos randomizados	597	602
Evento	273 (45,7%)	448 (74,4%)
Censurados	324 (54,3%)	154 (25,6%)
Tempo para o evento (meses)		
25º percentil (IC 95%)	12,71 (10,15; 14,75)	3,75 (3,71; 4,63)
Mediana (IC 95%)	33,31 (29,44; 46,09)	7,43 (7,20; 9,20)
75º percentil (IC 95%)	NE (NE; NE)	18,37 (14,82; 20,30)
Alcance	(0,0+; 64,2+)	(0,0+; 62,1+)
Taxa livre de evento por 6 meses (IC 95%)	0,885 (0,856; 0,909)	0,616 (0,574; 0,656)
Taxa livre de evento por 12 meses (IC 95%)	0,751 (0,712; 0,785)	0,356 (0,315; 0,397)
Taxa livre de evento por 18 meses (IC 95%)	0,665 (0,623; 0,704)	0,254 (0,217; 0,293)
Taxa livre de evento por 24 meses (IC 95%)	0,577 (0,532; 0,618)	0,184 (0,151; 0,220)
Taxa livre de evento por 30 meses (IC 95%)	0,527 (0,481; 0,570)	0,140 (0,110; 0,174)
Taxa livre de evento por 36 meses (IC 95%)	0,489 (0,443; 0,534)	0,121 (0,092; 0,153)

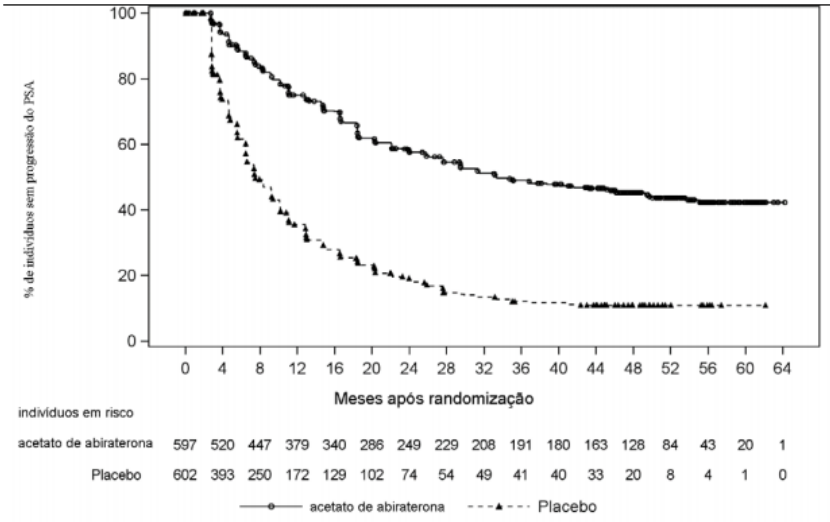
Taxa livre de evento por 42 meses (IC 95%)	0,468 (0,422; 0,513)	0,112 (0,084; 0,144)
Taxa livre de evento por 48 meses (IC 95%)	0,453 (0,406; 0,498)	0,109 (0,081; 0,141)
Taxa livre de evento por 54 meses (IC 95%)	0,430 (0,382; 0,478)	0,109 (0,081; 0,141)
Taxa livre de evento por 60 meses (IC 95%)	0,423 (0,373; 0,472)	0,109 (0,081; 0,141)
Valor de p[a]	<0,0001	
Razão de Risco (IC 95%)[b]	0,310 (0,266; 0,363)	

Nota: + = observação censurada; NE = Não estimável.

[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 6: Gráfico de Progressão do PSA de Kaplan-Meier; População com Intenção de Tratamento (Estudo 212082PCR3011)



Nota: O acetato de abiraterona indica acetato de abiraterona mais prednisona

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 acetato de abiraterona 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 acetato de abiraterona 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 7 e Figura 7).

Tabela 7: Estudo 302 - Sobrevida Livre de Progressão Radiográfica em pacientes tratados com acetato de abiraterona ou placebo em combinação com prednisona ou prednisolona associados a agonistas de LHRH ou orquiectomia prévia.

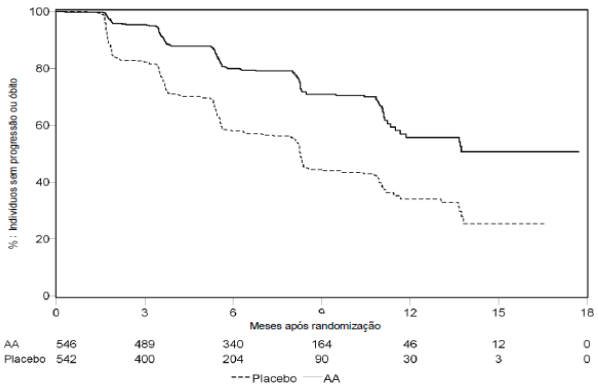
	acetato de abiraterona (n = 546)	**Placebo (n = 542)**
Sobrevida Livre de Progressão Radiográfica (rPFS)		
Progressão ou óbito	150 (28%)	251 (46%)
rPFS (mediana em meses)	Não atingido	8,3

(IC de 95%) Valor de p*	(11,66; NE) < 0,0001	(8,12; 8,54) -
Razão de risco ** (IC de 95%)	0,425 (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 <1 favorece acetato de abiraterona.

Figura 7: Curvas de sobrevida livre de progressão radiográfica pelo método de Kaplan-Meier em pacientes tratados com acetato de abiraterona ou placebo em combinação com prednisona ou prednisolona associado a agonistas de LHRH ou orquiectomia prévia.



AA = acetato de abiraterona

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 sensitiva de seguimento.

Seiscentos e sete (607) indivíduos tiveram progressão radiográfica ou vieram a óbito: 271 (50%) no grupo do acetato de abiraterona e 336 (62%) no grupo placebo. O tratamento com acetato de abiraterona 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 acetato de abiraterona e 8,3 meses no grupo placebo.

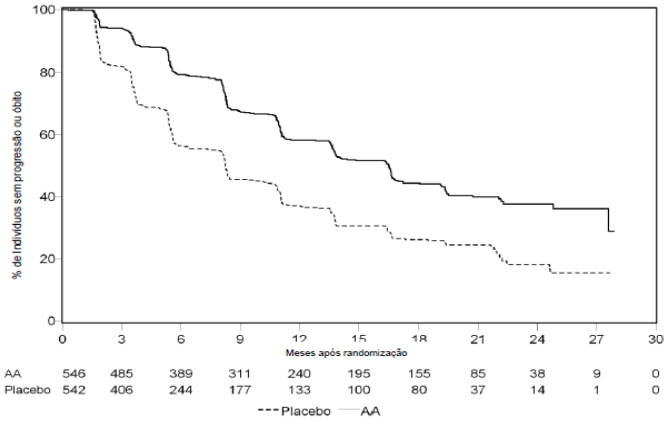
Tabela 8: Estudo 302 - Sobrevida Livre de Progressão Radiográfica em pacientes tratados com acetato de abiraterona ou placebo em combinação com prednisona ou prednisolona associados a agonistas de LHRH ou orquiectomia prévia (no momento da segunda análise interina de sobrevida global – revisão do investigador).

	acetato de abiraterona (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 acetato de abiraterona.

Figura 8: Curvas de sobrevida livre de progressão radiográfica pelo método de Kaplan-Meier em pacientes tratados com acetato de abiraterona ou placebo em combinação com prednisona ou prednisolona associado a agonistas de LHRH ou orquiectomia prévia (no momento da segunda análise interina de sobrevida global – revisão do investigador).



AA= acetato de abiraterona

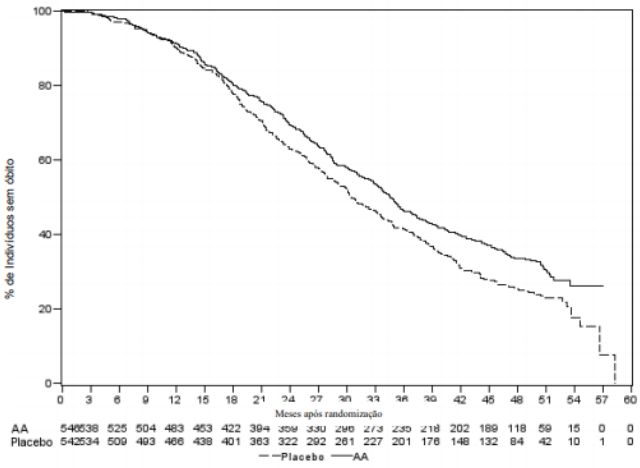
Foi realizada uma análise interina (IA) da sobrevida global planejada após a ocorrência de 333 óbitos. O estudo foi aberto com base na magnitude do benefício clínico observado e aos pacientes no grupo placebo foram oferecidos tratamento com acetato de abiraterona. A sobrevida global foi maior para acetato de abiraterona 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 9 e Figura 9). 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 acetato de abiraterona, 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 acetato 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 melhora na mediana de OS de 4,4 meses (acetato de abiraterona 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 acetato de abiraterona ou placebo. As terapias subsequentes nos grupos de pacientes de acetato de abiraterona e placebo incluíram acetato de abiraterona, 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 9: Estudo 302 - Sobrevida Global em pacientes tratados com acetato de abiraterona ou placebo em combinação com prednisona ou prednisolona associados a agonistas de LHRH ou orquiectomia prévia.

	acetato de abiraterona (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 acetato de abiraterona.

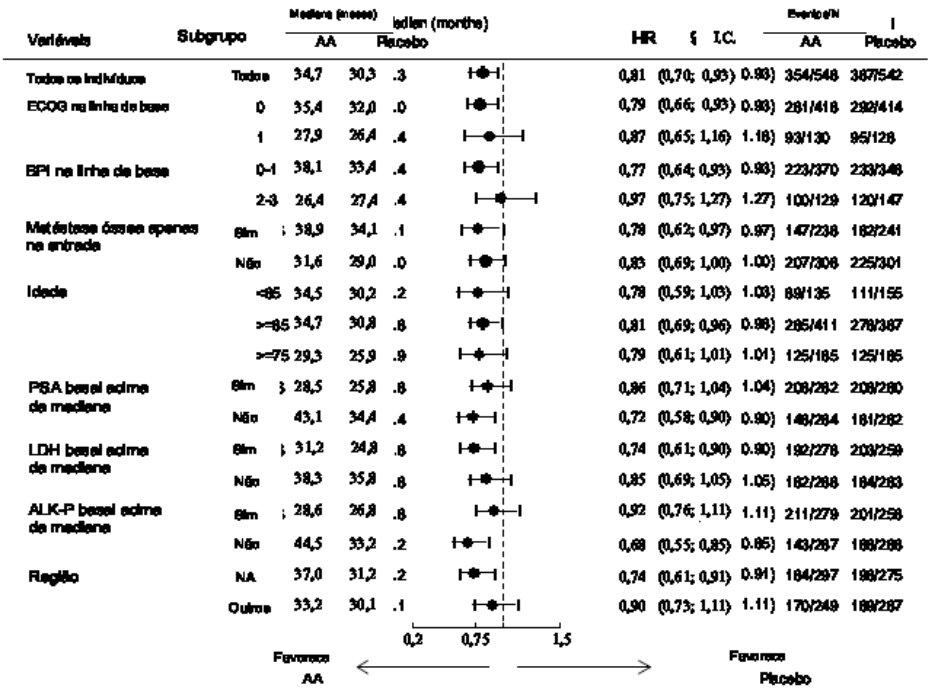
Figura 9: Curvas de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier em pacientes tratados com acetato de abiraterona ou placebo em combinação com prednisona ou prednisolona associados a agonistas de LHRH ou orquiectomia prévia, análise final



AA = acetato de abiraterona

As análises de subgrupos favorecem consistentemente o tratamento com acetato de abiraterona (vide Figura 10).

Figura 10: Sobrevida Global por Subgrupo: Razão de Risco e Intervalo de Confiança de 95%



AA = acetato de abiraterona; 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 acetato de abiraterona 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 acetato de abiraterona 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 acetato de abiraterona (Razão de risco = 0,488). A proporção de indivíduos com resposta confirmada de PSA foi maior no grupo de acetato de abiraterona 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 acetato de abiraterona e foi de 23,4 meses nos 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 acetato de abiraterona 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 acetato de abiraterona 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 acetato de abiraterona:

- 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 do acetato de abiraterona e de 16% no grupo placebo (p < 0,0001).

- Dor: o tratamento com acetato de abiraterona 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 do acetato de abiraterona e 18,4 meses no grupo placebo.

- Tempo para degradação no FACT-P (escore total): o tratamento com acetato de abiraterona 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 do acetato de abiraterona 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 acetato de abiraterona.
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 acetato de abiraterona 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 acetato de abiraterona (vide Tabela 10 e Figura 11). 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 10).

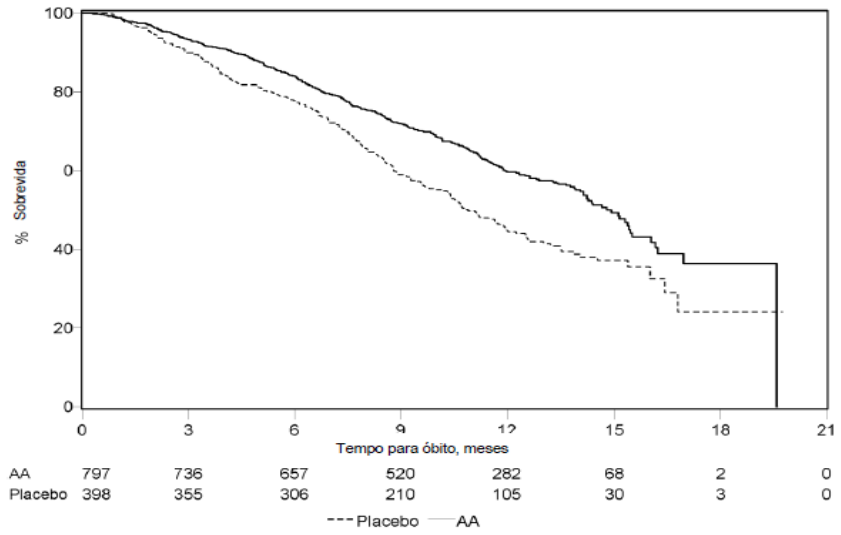
Tabela 10: Estudo 301 - Sobrevida global de pacientes tratados com acetato de abiraterona ou placebo em combinação com prednisona ou prednisolona associados a agonistas de LHRH ou orquiectomia prévia.

	acetato de abiraterona (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* (95% de IC)	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 acetato de abiraterona.

Em todos os pontos de avaliação após os primeiros meses de tratamento, uma proporção maior de pacientes tratados com acetato de abiraterona continuava viva em comparação com a proporção de pacientes tratados com placebo (vide Figura 11).

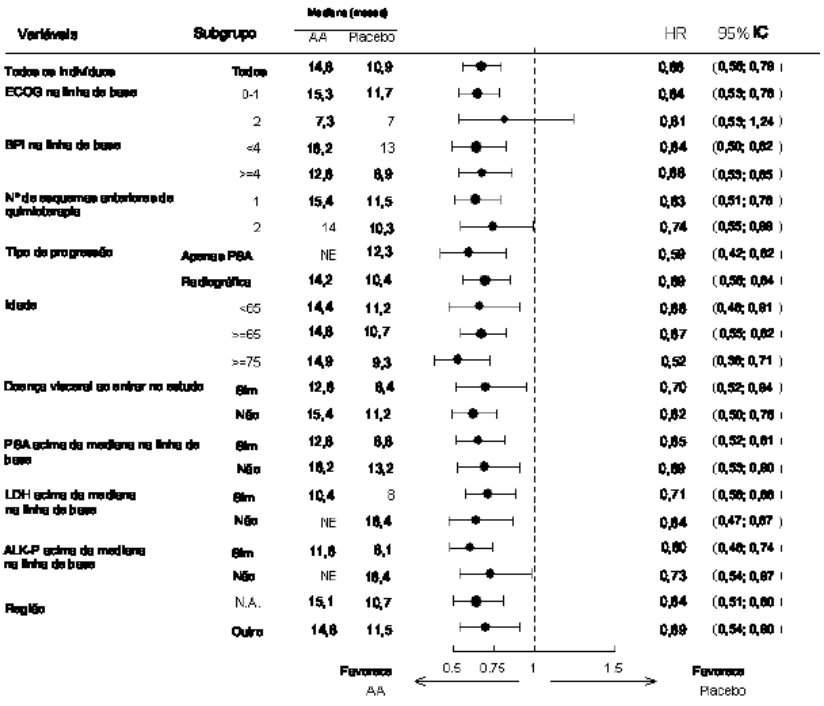
Figura 11: Curvas de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier de pacientes tratados com acetato de abiraterona ou placebo em combinação com prednisona ou prednisolona associados a agonistas de LHRH ou orquiectomia prévia.



AA = acetato de abiraterona.

As análises de sobrevida por subgrupo mostraram um benefício consistente de sobrevida para o tratamento com acetato de abiraterona (vide Figura 12).

Figura 12: Sobrevida global por subgrupo: Razão de risco e intervalo de confiança de 95%.



AA = acetato de abiraterona; 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 lática; NA = América do Norte; NE = não avaliável.

Além da melhora observada na sobrevida global, todos os desfechos secundários do estudo favoreceram acetato de abiraterona e foram estatisticamente significativos depois do ajuste para multiplicidade como segue:
Os pacientes que receberam acetato de abiraterona demonstraram uma taxa de resposta do PSA total significativamente maior (definida como redução ≥ 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 acetato de abiraterona 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 acetato de abiraterona 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 significativa no grupo acetato de abiraterona 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 acetato de abiraterona apresentou progressão da dor em comparação aos pacientes tomando placebo em 6 meses (22% versus 28%), 12 meses (30% versus 38%) e 18 meses (35% versus 46%). Progressão da dor foi definida como um aumento ≥ 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 ≥ 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 acetato de abiraterona versus 4,7 meses no grupo placebo.

Eventos relacionados ao esqueleto
Uma proporção menor de pacientes no grupo acetato de abiraterona 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 acetato de abiraterona 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, zolendronic acid, or both to first-line longterm 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, Benediktsdottir 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 acetato de abiraterona 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-hidroxilação 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 acetato de abiraterona diminui a testosterona sérica para níveis não detectáveis (utilizando análises comerciais) quando administrado com agonistas de LHRH (ou orquiectomia).

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

Absorção
Depois da administração oral do acetato de abiraterona em jejum, o tempo para alcançar a concentração plasmática máxima da abiraterona é de aproximadamente 2 horas.
A administração do acetato de abiraterona 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 do acetato de abiraterona com estas pode resultar em exposições altamente variáveis. Portanto, o **acetato de abiraterona não deve ser tomado com alimentos**. Os comprimidos de acetato de abiraterona devem ser tomados em dose única com o estômago vazio. O acetato de abiraterona deve ser tomado pelo menos duas horas depois da refeição

e alimentos não podem ser ingeridos por pelo menos uma hora após tomar o acetato de abiraterona. 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 ^{14}C-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 acetato de abiraterona é um inibidor da glicoproteína-P (P-gp). O acetato de abiraterona pode aumentar a exposição a medicamentos administrados concomitantemente os quais são substratos da P-gp, entretanto como o acetato de abiraterona é rapidamente convertido em abiraterona, não se espera inibição sistêmica da P-gp.

Metabolismo
Após a administração oral de ^{14}C-acetato de abiraterona na forma de cápsulas, o acetato de abiraterona 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 sadios. Após a administração oral de ^{14}C-acetato de abiraterona, 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, respectivamente).

Populações especiais
Insuficiência hepática
A farmacocinética da abiraterona foi avaliada em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada pré-existente (Classe A e B de Child-Pugh, respectivamente) e em indivíduos sadios 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 pré-existente, 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 acetato de abiraterona quando administrados a pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (Child Pugh Classe B ou C). Não é possível prever o ajuste da dose. acetato de abiraterona 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"). acetato de abiraterona não deve ser usado em pacientes com insuficiência hepática grave. Para pacientes que desenvolvem hepatotoxicidade durante o tratamento com acetato de abiraterona, 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 acetato de abiraterona 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 acetato de abiraterona sobre o intervalo QT/QTc.

Dados de segurança pré-clínicos
- Toxicidade reprodutiva
Em estudos de fertilidade em ratos machos e fêmeas, o acetato de abiraterona reduziu a fertilidade, o que foi completamente reversível em 4 a 16 semanas após a interrupção da administração do acetato de abiraterona.

Em um estudo de toxicidade do desenvolvimento nos ratos, o acetato de abiraterona afetou a gravidez, incluindo peso fetal reduzido e sobrevivência. Efeitos na genitália externa foram observados apesar do acetato de abiraterona não ser teratogênico.
Nestes estudos de fertilidade e toxicidade do desenvolvimento realizados em ratos, todos os efeitos foram relacionados à atividade farmacológica da abiraterona.
O acetato de abiraterona é contraindicado na gravidez (vide "Contraindicações").

- Carcinogênese e mutagenicidade
O acetato de abiraterona 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 acetato de abiraterona 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 acetato de abiraterona não foi carcinogênico em ratas. O acetato de abiraterona 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 grave.

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
O acetato de abiraterona 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. Na experiência pós-comercialização, o prolongamento do intervalo QT e *Torsades de Pointes* foram observados em pacientes que desenvolvem hipocalemia ou têm condições cardiovasculares subjacentes durante o tratamento com acetato de abiraterona.

O acetato de abiraterona deve ser usado com cautela em pacientes com histórico de doença cardiovascular. A segurança do acetato de abiraterona 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 o acetato de abiraterona.

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 hipocalemia em associação com o tratamento com acetato de abiraterona.

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 acetato de abiraterona em combinação com um glicocorticoide pode aumentar esse efeito.

Efeitos do músculo esquelético
Casos de miopatia foram relatados em pacientes tratados com acetato de abiraterona. A maioria dos casos foi desenvolvida nos primeiros 6 meses de tratamento e recuperada após a retirada de acetato de abiraterona. 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 acetato de abiraterona, 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 25 da normalidade, o tratamento com acetato de abiraterona deve ser interrompido imediatamente e a função hepática monitorada com cuidado.
A retomada do tratamento com acetato de abiraterona 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, acetato de abiraterona deve ser descontinuado e os pacientes não devem ser tratados novamente com acetato de abiraterona.
Pacientes com hepatite viral ativa ou sintomática foram excluídos dos estudos clínicos; portanto, o uso de acetato de abiraterona nesta população não é recomendado.
Não existem dados sobre a segurança e a eficácia de doses múltiplas de acetato de abiraterona quando administrados a pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (Child Pugh Classe B ou C).
Não é possível prever o ajuste da dose. acetato de abiraterona 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"). acetato de abiraterona não deve ser utilizado em pacientes com insuficiência hepática grave (vide "Posologia e Modo de Usar – Insuficiência hepática" e "Propriedades Farmacocinéticas – Populações especiais"). Há raros relatos de pós-comercialização de insuficiência hepática aguda e hepatite fulminante, alguns com desfecho fatal (vide "Reações Adversas").

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática antes de iniciar o tratamento com acetato de abiraterona, a cada duas semanas durante os 3 primeiros meses de tratamento e após este período, mensalmente.

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 do acetato de abiraterona 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.

Hipoglicemia
Casos isolados de hipoglicemia foram relatados quando o acetato de abiraterona foi administrado a pacientes com diabetes pré-existente recebendo pioglitazona ou repaglinida (vide "Interações Medicamentosas – Interação com outros medicamentos – Potencial do acetato de abiraterona para afetar a exposição a outros medicamentos"). A glicose sanguínea deve ser monitorada em pacientes com diabetes.

Uso com quimioterapia
A segurança e a eficácia do uso concomitante do acetato de abiraterona e quimioterapia citotóxica não foi estabelecida (vide "Resultados de Eficácia").

Uso em combinação com dicloreto ou cloreto 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 ou cloreto de rádio 223 a acetato de abiraterona mais prednisona/prednisolona mostrou um aumento na mortalidade e uma taxa aumentada de fratura.
O dicloreto ou cloreto de rádio 223 não é recomendado para uso em combinação com acetato de abiraterona mais prednisona/prednisolona fora dos estudos clínicos.

Potenciais riscos
Há risco potenciais de anemia e disfunção sexual em homens com câncer de próstata resistente à castração, incluindo os pacientes em tratamento com acetato de abiraterona.

Uso durante a gravidez (Categoria X)
O acetato de abiraterona é contraindicado em mulheres grávidas ou que potencialmente possam estar grávidas (vide "Contraindicações").
Não há dados em humanos sobre o uso de acetato de abiraterona na gravidez e acetato de abiraterona 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 acetato de abiraterona comprimidos de 250 mg 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
O acetato de abiraterona não é indicado para uso em mulheres. Não se sabe se o acetato de abiraterona 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 acetato de abiraterona sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas. Não é esperado que acetato de abiraterona afete a capacidade de dirigir ou operar máquinas**.**

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Atenção: contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25 g por comprimido revestido.

Atenção: contém o corante dióxido de titânio.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeito dos alimentos no acetato de abiraterona.
A administração de acetato de abiraterona com alimentos aumenta significantemente a absorção do acetato de abiraterona. A eficácia e a segurança do acetato de abiraterona administrado com alimento não foram estabelecidas. **acetato de abiraterona 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 acetato de abiraterona, 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 acetato de abiraterona, 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 acetato de abiraterona 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 acetato de abiraterona (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 dextrorfano, o metabólito ativo do dextrometorfano, aumentou cerca de 33%.
Recomenda-se cautela quando acetato de abiraterona 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 acetato de abiraterona (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 acetato de abiraterona. Os pacientes devem ser monitorados para sinais de toxicidade relacionada aos substratos da CYP2C8 com índice terapêutico estreito, se utilizados concomitantemente com o acetato de abiraterona. Exemplos de medicamentos metabolizados pela CYP2C8 incluem pioglitazona e repaglinida (vide "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Hipoglicemia").

Interações com álcool e nicotina
Não há dados disponíveis sobre a interação de acetato de abiraterona 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 acetato de abiraterona 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 acetato de abiraterona não é recomendado.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

acetato de abiraterona apresenta prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação, devendo ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15ºC e 30ºC).

Após aberto, válido por 30 dias.

Número de lote e datas de fabricação: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas: Os comprimidos revestidos de acetato de abiraterona são brancos e possuem formato oval, com gravação "TEVA" em um lado e "1125" no outro lado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance de crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia
A dose recomendada de acetato de abiraterona é 1000 mg (quatro comprimidos de 250 mg) em uma única tomada diária, **que não deve ser realizada durante a refeição**. Os comprimidos de acetato de abiraterona devem ser tomados em dose única com o estômago vazio. acetato de abiraterona deve ser tomado pelo menos duas horas depois da refeição e alimentos não podem ser ingeridos por pelo menos uma hora após tomar acetato de abiraterona. 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 acetato de abiraterona e prednisona 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 (mHNPC).

A terapia concomitante de privação de andrógenos (ADT) deve ser usada em combinação com acetato de abiraterona e prednisona ou prednisolona em pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração (mCRPC) que são assintomáticos ou levemente sintomáticos após falha da terapia de privação de andrógenos ou em pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração (mCRPC) que receberam docetaxel.

Dose de prednisona ou prednisolona
Para câncer de próstata metastático não tratado anteriormente com hormônio ou câncer de próstata hormônio-sensível metastático (mHNPC), acetato de abiraterona é utilizado com 5 mg de prednisona ou prednisolona diariamente.
Para o câncer da próstata metastático resistente à castração (mCRPC), acetato de abiraterona 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 acetato de abiraterona, 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, hipopotassemia 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 acetato de abiraterona quando administrados a pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (Child Pugh Classe B ou C). Não é possível prever o ajuste da dose. acetato de abiraterona 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"). acetato de abiraterona não deve ser usado em pacientes com insuficiência hepática grave (vide "Advertências e Precauções – Hepatotoxicidade e Insuficiência hepática" e "Propriedade Farmacocinéticas – Populações especiais").

Para pacientes que desenvolvem hepatotoxicidade durante o tratamento com acetato de abiraterona [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 acetato de abiraterona. 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, acetato de abiraterona deve ser descontinuado e os pacientes não devem ser tratados novamente com acetato de abiraterona.

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 acetato de abiraterona, com base na avaliação abrangente das informações de eventos adversos disponíveis. Em casos individuais, uma relação causal com o acetato de abiraterona 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 acetato de abiraterona, as reações adversas que foram observadas em ≥ 10% dos pacientes: hipertensão, edema periférico, hipopotassemia, infecção do trato urinário e aumentos nos níveis de alanina aminotransferase e/ou aumentos nos níveis de aspartato aminotransferase.
O acetato de abiraterona 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 acetato de abiraterona 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 acetato de abiraterona 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), acetato de abiraterona 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 acetato de abiraterona foi de 24 meses.

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

Tabela 11: Reações adversas ≥ 1% dos pacientes no Estudo 3011[a]:

			acetato de abiraterona 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 %	Grau3 %	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, o acetato de abiraterona 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 acetato de abiraterona foi 8 meses.

As reações adversas que ocorreram em taxa ≥1% (todos os graus) estão apresentadas na Tabela 12.

Tabela 12: Reações adversas em ≥ 1% dos pacientes no Estudo 301[a].

			acetato de abiraterona 1000 mg/dia com prednisona ou prednisolona (10 mg) n=791[b]				Placebo com prednisona ou prednisolona (10 mg) n=394[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 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, acetato de abiraterona 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 acetato de abiraterona no Estudo 302 foi de 13,8 meses.

As reações adversas que ocorreram em taxa ≥1% (todos os graus) estão apresentadas na Tabela 13.

Tabela 13: Reações adversas em ≥ 1% dos pacientes no Estudo 302[a]

			acetato de abiraterona 1000 mg/dia com prednisona ou prednisolona (10 mg) n=542[b]				Placebo com prednisona ou prednisolona (10 mg) n=540[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 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 o acetato de abiraterona).
A reação adversa ao medicamento insuficiência da suprarrenal ocorreu nos estudos clínicos Fase 3 a uma taxa de 0,3% em pacientes que receberam o acetato de abiraterona 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 acetato de abiraterona. 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 significante 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 acetato de abiraterona 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 acetato de abiraterona. Entre os estudos clínicos de Fase 3, hepatotoxicidade de grau 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 acetato de abiraterona, 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 acetato de abiraterona. Dez pacientes que receberam acetato de abiraterona 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, o acetato de abiraterona 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 acetato de abiraterona, os testes de função hepática normalizaram em ambos os pacientes e um paciente foi tratado novamente com acetato de abiraterona, 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 acetato de abiraterona. As elevações das aminostransferases 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 acetato de abiraterona). No estudo clínico Fase 3, a descontinuação do tratamento devido à elevação de ALT e AST ou da função hepática anormal foi relatada em 1,1% dos pacientes tratados com acetato de abiraterona 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 ≥ 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 ≥ 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 acetato de abiraterona 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 acetato de abiraterona.

Classe de Sistema de Órgãos

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais:

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

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo:

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

Distúrbios hepatobiliares:

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

Distúrbios cardíacos:

Reação muito rara (< 1/1.000 e < 1/10.000): prolongamento do intervalo QT e *Torsades de Pointes* (observados em pacientes que desenvolveram hipocalemia ou tinham condições cardiovasculares subjacentes).

Distúrbios do Sistema Imune – Hipersensibilidade:
Reação muito rara (< 1/10.000): reação anafilática (reação alérgica grave que inclui, mas não está limitada à,dispneia, disfagia, edema de face, lábios, língua ou glote, ou uma erupção cutânea com prurido associado).

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A experiência de superdose em humanos é limitada.

Não há antídoto específico. Em caso de superdose, a administração de acetato de abiraterona 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

Registro n°: 1.5573.0051

Produzido por:
Teva Pharmaceutical Industries Ltd.
Kfar Saba - Israel

Importado e registrado por:
Teva Farmacêutica Ltda.
Av. Guido Caloi, 1935 - Prédio B - 1° Andar
São Paulo - SP
CNPJ n° 05.333.542/0001-08

Atendimento ao Consumidor:
SAC Teva 0800-777-8382
www.tevabrasil.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 21/10/2025.

BU_7

Anexo B

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**N° expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° expediente**	**Assunto**	**Data da aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
30/09/2026	Pendente	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	VP: 3, 4 e 5 VPS: 5 Dizeres Legais	VPS/VP	250 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 120
21/02/2024	0204495/24-5	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	DIZERES LEGAIS	VPS/VP	250 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 120
24/09/2021	3783848/21-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	VP: 1 e 6 VPS: 1 e 8	VPS/VP	250 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 120
09/06/2021	2233546/21-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	VP: 4 e 6 VPS: 3 e 8	VPS/VP	250 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 120

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**N° expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° expediente**	**Assunto**	**Data da aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
28/01/2021	0369903/21-0	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	VP: 4 VPS: 5 e 8	VPS/VP	250 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 120
13/10/2020	3538950/20-8	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	VP: 4 e 8 VPS: 2, 5, 6 e 9	VPS/VP	250 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 120
13/10/2020	3538476/20-0	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	23/01/2020	0228800/20-1	10488 GENÉRICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO CLONE	06/04/2020	-	VPS/VP	250 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 120

Teva Farmacêutica Ltda.
Rua James Joule, 92 – 9° andar – CEP: 04576-080 – São Paulo – SP- Brasil – Tel.: (55 11) 5105-5750 – Fax: (55 11) 5105-5779