



Abirateron Devatis

Zusammensetzung

Wirkstoffe

Abirateronacetat.

Hilfsstoffe

Lactose-Monohydrat (253,2 mg), mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium (E468) und Natriumdodecylsulfat (E487) (entsprechend 12,0 mg Natrium), Hypromellose, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Überzug: Polyvinylalkohol, Titandioxid (E171), Macrogol 3350, Talkum, rotes und schwarzes Eisenoxid (E172).

Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit

Filmtabletten.

Jede Filmtablette enthält 500 mg Abirateronacetat (corresp. 446 mg Abirateron).

Violette, ovale Filmtabletten.

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Zur Behandlung in Kombination mit LHRH-Agonisten und Prednison oder Prednisolon bei Patienten mit fortgeschrittenem metastasierenden Prostatakarzinom bei Progredienz nach Behandlung mit Docetaxel.

Zur Behandlung in Kombination mit LHRH-Agonisten und Prednison oder Prednisolon bei asymptomatischen oder leicht symptomatischen Patienten mit metastasierendem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) ohne viszerale Metastasen und ohne Lebermetastasen, nach Versagen der Androgendeprivationstherapie, wenn eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist.

Zur Behandlung in Kombination mit Prednison oder Prednisolon und Androgendeprivationstherapie (ADT) bei Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) (siehe «Klinische Wirksamkeit»).

Dosierung/Anwendung

Übliche Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Abirateron Devatis beträgt 1'000 mg (zwei 500 mg Filmtabletten), verabreicht als tägliche Einmalgabe.

Dosierung von Prednison oder Prednisolon

Bei metastasiertem hormon-sensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) wird Abirateron Devatis mit 5 mg Prednison oder Prednisolon pro Tag angewendet.

Bei metastasierendem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) wird Abirateron Devatis mit 10 mg Prednison oder Prednisolon pro Tag angewendet.

Eine medizinische Kastration mit einem luteinisierenden Hormon Releasing Hormon (LHRH)-Analogon soll während der Behandlung von Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, fortgeführt werden.

Empfohlene Überwachung

Serum-Transaminasen und Bilirubin sollten vor Beginn der Behandlung mit Abirateron Devatis, in den ersten drei Monaten der Behandlung alle zwei Wochen und anschliessend einmal pro Monat gemessen werden. Blutdruck, Serum-Kalium und eine eventuelle Flüssigkeitsretention sollten einmal monatlich kontrolliert werden.

Patienten mit einem erheblichen Risiko für eine kongestive Herzinsuffizienz sollen in den ersten drei Monaten der Behandlung alle zwei Wochen und anschliessend einmal im Monat kontrolliert werden (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Bei Patienten mit vorbestehender Hypokaliämie oder bei Patienten, die während der Behandlung mit Abirateron Devatis eine Hypokaliämie entwickeln, ist ein Beibehalten des Kalium-Spiegels der Patienten von $\geq 4,0$ mmol/l zu berücksichtigen.

Falls Patienten Toxizitäten im Schweregrad ≥ 3 , einschliesslich Hypertonie, Hypokaliämie, Ödeme und andere nicht mineralkortikoid-bedingte Toxizitäten, entwickeln, soll die Behandlung unterbrochen werden und eine entsprechende medizinische Versorgung eingeleitet werden. Die Behandlung mit Abirateron Devatis soll nicht fortgesetzt werden, bis die Symptome der Toxizität auf Schweregrad 1 oder auf den Ausgangswert zurückgegangen sind.

Im Falle einer versäumten Tagesdosis von Abirateron Devatis, Prednison oder Prednisolon soll die Behandlung am folgenden Tag mit der üblichen Tagesdosierung fortgeführt werden.

Spezielle Dosierungsanweisungen

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit vorbestehender leichter Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Über die klinische Sicherheit und Wirksamkeit bei mehrfacher Verabreichung von Abirateronacetat bei Patienten mit moderater oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh Class B oder C) liegen keine Daten vor. Abirateron Devatis sollte nicht bei Patienten mit einer bestehenden moderaten oder schweren Einschränkung der Leberfunktion verabreicht werden (siehe «Pharmakokinetik» – «Kinetik spezieller Patientengruppen»).

Wenn der Patient zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Behandlung eine schwere Hepatotoxizität entwickelt (Anstieg der Alaninaminotransferase (ALT) oder Aspartataminotransferase (AST) 20× über die obere Grenze des Normbereichs), sollte Abirateron Devatis abgesetzt und der Patient nicht erneut mit Abirateron Devatis behandelt werden.

Wenn bei Patienten unter der Behandlung mit Abirateron Devatis eine Hepatotoxizität auftritt (ALT oder AST über 5× die obere Grenze des Normbereichs oder Anstieg des Bilirubins über 3× die obere Grenze des Normbereichs), sollte die Behandlung sofort ausgesetzt werden, bis die Leberfunktionswerte sich wieder normalisiert haben (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» – «Hepatotoxizität»). Nach Rückgang der Leberfunktionswerte auf die Ausgangswerte des Patienten kann eine erneute Behandlung mit einer reduzierten Dosis von 500 mg (eine 500 mg Filmtablette) einmal täglich erfolgen. Bei Patienten, die erneut behandelt werden, sollten Serum-Transaminasen und Bilirubin über drei Monate mindestens alle zwei Wochen und anschliessend einmal pro Monat überwacht werden. Tritt die Hepatotoxizität bei der reduzierten Dosis von 500 mg täglich erneut auf, ist die Behandlung mit Abirateron Devatis abzusetzen.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Da jedoch bei Patienten mit Prostatakarzinom und schwerer Nierenfunktionsstörung keine klinischen Erfahrungen vorliegen, ist bei diesen Patienten Vorsicht geboten.

Kinder und Jugendliche

Für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen besteht keine Indikation.

Frauen

Für die Anwendung bei Frauen besteht keine Indikation.

Art der Anwendung

Abirateron Devatis darf nicht zusammen mit Nahrungsmitteln eingenommen werden.

Die Tabletten müssen einmal täglich als Einzeldosis auf leeren Magen eingenommen werden. Abirateron Devatis darf frühestens zwei Stunden nach dem Essen eingenommen werden, und es darf danach für mindestens eine Stunde kein Essen eingenommen werden (siehe «Pharmakokinetik» - «Absorption»).

Die Filmtabletten müssen als Ganzes unzerkaut mit Wasser geschluckt werden.

Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe.

Herzinsuffizienz der NYHA Klasse III und IV.

Schwere Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh Class C).

Abirateron Devatis mit Prednison oder Prednisolon ist in der Kombination mit Ra-223 kontraindiziert (siehe auch «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Frauen, die schwanger sind oder schwanger sein könnten (siehe «Schwangerschaft, Stillzeit»).

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Hypertonie, Hypokaliämie und Flüssigkeitsretention infolge eines Mineralokortikoid-Überschusses

Abirateron Devatis kann aufgrund der erhöhten Mineralokortikoid-Spiegel infolge der CYP17-Inhibition (siehe «Pharmakodynamik» – «Wirkmechanismus») Hypertonie, Hypokaliämie und Flüssigkeitsretention hervorrufen. Die gleichzeitige Verabreichung eines Kortikosteroids supprimiert die Ausschüttung des adrenokortikotropen Hormons (ACTH), wodurch die Inzidenz und die Schwere dieser unerwünschten Wirkungen verringert werden. Vorsicht ist bei der Behandlung von Patienten geboten, deren Grunderkrankungen durch einen Blutdruckanstieg, eine Hypokaliämie oder eine Flüssigkeitsretention verschlechtert werden könnten, so z.B. bei Patienten mit Herzinsuffizienz, kürzlich stattgefundenem Myokardinfarkt oder ventrikulärer Arrhythmie. In Postmarketing-Erfahrungen wurde bei Patienten, die während der Einnahme von Abirateron Hypokaliämie entwickeln oder an einer Herzkreislauferkrankung als Grunderkrankung leiden, QT-Verlängerung und Torsades de Pointes beobachtet.

Abirateron Devatis sollte bei Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung in der Anamnese mit Vorsicht eingesetzt werden. Patienten mit unbehandelter Hypertonie, einer klinisch relevanten Herzerkrankung (d.h. Myokardinfarkt), schwerer oder instabiler Angina pectoris, einer Herzerkrankung der NYHA-Klassifikation II bis IV (Studien 3011 und 302) resp. III oder IV (Studie 301), einer Ejektionsfraktion von <50% oder einer arteriellen Thrombose in den vergangenen 6 Monaten wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen. Patienten mit Vorhofflimmern oder anderen kardialen Arrhythmien, die eine medizinische Therapie benötigen, waren von den Studien 3011 und 302 ausgeschlossen. Die Sicherheit bei Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion von <50% oder einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II bis IV ist nicht etabliert.

Vor Beginn der Behandlung von Patienten mit einem erheblichen Risiko für eine kongestive Herzinsuffizienz (z.B. Herzinsuffizienz, unkontrollierte Hypertonie oder kardiale Ereignisse wie ischämische Herzerkrankung in der Anamnese) ist eine Kontrolle der Herzfunktion (z.B. Echokardiogramm) in Betracht zu ziehen. Vor Beginn der Behandlung mit Abirateron Devatis soll eine Herzinsuffizienz behandelt und die Herzfunktion optimiert werden. Hypertonie, Hypokaliämie, und Flüssigkeitsretention sollen korrigiert und kontrolliert werden. Während der Behandlung sollen Blutdruck, Serum-Kalium, Flüssigkeitsretention (Gewichtszunahme, periphere Ödeme) und andere Anzeichen und Symptome für eine Herzinsuffizienz über drei Monate alle zwei Wochen und anschliessend einmal im Monat kontrolliert und Anomalien korrigiert werden. Eine QT-Verlängerung wurde bei Patienten beobachtet, die eine Hypokaliämie im Zusammenhang mit einer Abirateron Behandlung entwickelten. Die Herzfunktion ist nach klinischer Indikation zu kontrollieren, eine

entsprechende Versorgung ist einzuleiten und ein Abbruch dieser Behandlung ist in Betracht zu ziehen, wenn eine klinisch signifikante Verminderung der Herzfunktion auftritt.

Diuretika sollten mit Vorsicht verabreicht werden, insbesondere Kalium senkende Schleifendiuretika und Aldosteronantagonisten. Antihypertonika wie ACE Hemmer und Angiotensin II Antagonisten sind ebenfalls mit Vorsicht zu verabreichen. Betablocker können durch Beeinflussung der Leberdurchblutung Einfluss auf die Wirkung von Abirateron haben.

Hepatotoxizität

In kontrollierten klinischen Studien traten deutlich erhöhte Leberenzymwerte auf, die zu einem Absetzen der Medikation oder einer Dosismodifikation führten. Die Spiegel von Serum-Transaminasen und Bilirubin sollten vor Beginn einer Behandlung mit Abirateron Devatis, in den ersten drei Monaten der Behandlung alle zwei Wochen und anschliessend einmal pro Monat gemessen werden. Wenn klinische Symptome auftreten, die auf eine Hepatotoxizität hindeuten, sollten die Serum-Transaminasen umgehend gemessen werden. Wenn es zu einem beliebigen Zeitpunkt zu einem Anstieg von ALT oder AST über 5× die obere Grenze des Normbereichs oder des Bilirubins über 3× die obere Grenze des Normbereichs kommt, sollte die Behandlung mit Abirateron Devatis sofort unterbrochen und die Leberfunktion engmaschig überwacht werden. Eine erneute Behandlung mit Abirateron Devatis kann erst nach Rückgang der Leberfunktionswerte auf den Ausgangswert des Patienten und mit einer verringerten Dosierung durchgeführt werden (siehe «Dosierung/Anwendung» – «Patienten mit Leberfunktionsstörungen»).

Wenn der Patient zu einem beliebigen Zeitpunkt unter der Behandlung eine schwere Hepatotoxizität entwickelt (ALT oder AST 20× die obere Grenze des Normbereichs), sollte Abirateron Devatis abgesetzt und der Patient nicht erneut mit Abirateron Devatis behandelt werden.

Nach der Marktzulassung wurden selten akutes Leberversagen und fulminante Hepatitis, einige mit tödlichem Ausgang, berichtet (siehe «Unerwünschte Wirkungen»).

Absetzen von Kortikosteroiden und Absicherung von Stresssituationen

Vorsicht ist geboten und eine Überwachung auf eine Nebennierenrindeninsuffizienz sollte erfolgen, wenn die Patienten die Behandlung mit Prednison oder Prednisolon absetzen müssen. Wenn ein Absetzen der Kortikosteroide erforderlich wird, sollte die Behandlung mit Abirateron Devatis ebenfalls abgebrochen werden. Für den Fall, dass die Weiterführung der Abirateron Devatis Therapie wegen fehlender Alternativen erforderlich erscheint, sollen Kreislauf und Elektrolyte engmaschig überwacht werden (siehe weiter oben «Hypertonie, Hypokaliämie und Flüssigkeitsretention infolge eines Mineralokortikoid-Überschusses»).

Bei Belastungssituationen (z.B. Strahlentherapie, Operation, Sepsis) sollte eine Erhöhung der Kortikosteroiddosis erwogen werden.

Knochendichte

Bei Männern mit metastasierendem Prostatakarzinom im fortgeschrittenen Stadium kann die Therapie mit Abirateron Devatis in Kombination mit Prednison oder Prednisolon die Knochendichte verringern.

Hypoglykämie

Bei Patienten mit vorbestehendem Diabetes, die unter Behandlung mit Pioglitazon oder Repaglinid standen und Abirateron erhielten, wurde über einzelne Fälle von Hypoglykämie berichtet (siehe «Interaktionen» – «Einfluss von Abirateron auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel»).

Der Blutzuckerwert bei Patienten mit Diabetes sollte überwacht werden.

Vorangegangene Therapie mit Ketoconazol

Bei Patienten, die zuvor wegen eines Prostatakarzinoms mit Ketoconazol behandelt wurden, könnten geringere Response-Raten auftreten.

Anwendung mit Chemotherapie

Die Sicherheit und Wirksamkeit der gleichzeitigen Anwendung von Abirateron mit einer zytotoxischen Chemotherapie wurden nicht untersucht. Falls eine Chemotherapie erforderlich ist, muss die Behandlung mit Abirateron Devatis abgebrochen werden.

Einfluss auf die Skelettmuskulatur

Es wurden Fälle von Myopathie bei mit Abirateron behandelten Patienten berichtet. Einige Patienten erkrankten an Rhabdomyolyse einschliesslich Nierenversagen. Die meisten Fälle traten im ersten Monat der Behandlung auf und waren nach Absetzen von Abirateron reversibel. Vorsicht ist geboten bei Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimittel behandelt werden, die mit der Entstehung von Myopathie/Rhabdomyolyse assoziiert sind.

Interaktion mit CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Gabe von Abirateronacetat zusammen mit Rifampicin, einem starken CYP3A4-Induktor, führte zu einer Reduktion der Abirateron-Exposition um rund 55%, was mit einer reduzierten Wirksamkeit einhergehen könnte. Gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Induktoren wie z.B. Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin, Rifabutin, Phenobarbital oder Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) sollte während der Therapie mit Abirateron Devatis vermieden werden, es sei denn, es sind keine Alternativen verfügbar.

Anwendung in Kombination mit ²²³Radiumdichlorid (Ra-223)

Die Behandlung mit Abirateronacetat und Prednison/Prednisolon in der Kombination mit Ra-223 ist kontraindiziert (siehe auch «Kontraindikationen»). Grund hierfür ist ein erhöhtes Frakturrisiko und ein Trend zu einer erhöhten Mortalität bei Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Prostatakarzinom, wie in klinischen Studien beobachtet wurde.

Es wird empfohlen, eine nachfolgende Behandlung mit Ra-223 nicht vor Ablauf von 5 Tagen nach der Einnahme der letzten Dosis Abirateron Devatis in Kombination mit Prednison/Prednisolon zu beginnen.

Hilfsstoffe

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält 24,0 mg Natrium pro Tagesdosis (1000 mg), entsprechend 1,2% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Interaktionen

Die Gabe von Abirateron zusammen mit Nahrungsmitteln erhöht die Absorption von Abirateron bis zu 17-fach. *Abirateron Devatis darf daher nicht zusammen mit Nahrung eingenommen werden* (siehe «Dosierung/Anwendung», «Pharmakokinetik»).

Einfluss anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Abirateron

Eine Interaktionsstudie mit Rifampicin, einem starken CYP3A4-Induktor, zeigte eine Reduktion der Abirateron-Exposition um 55% (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Eine Interaktionsstudie mit Ketoconazol, einem starken CYP3A4-Inhibitor, zeigte keine klinisch relevanten Effekte auf die Pharmakokinetik von Abirateron.

Einfluss von Abirateron auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

In vitro ist Abirateron ein starker Inhibitor von CYP1A2, CYP2D6 und CYP2C8 sowie ein schwacher Inhibitor von CYP3A4, CYP2B6 und CYP2C19. *In vitro* sind die Hauptmetaboliten von Abirateron Inhibitoren von CYP2C8. *In vitro* zeigten Abirateron und dessen Hauptmetaboliten eine Hemmung des hepatischen Aufnahmetransporters OATP1B1. Es liegen keine klinischen Daten vor, die eine Transporter-basierte Interaktion bestätigen.

Mit dem CYP2D6-Substrat Dextromethorphan zeigte sich eine Erhöhung der Dextromethorphan-Exposition (AUC) um ungefähr 200%. Die AUC_{24 h} von Dextromethorphan, dem aktiven Metaboliten von Dextromethorphan, stieg um etwa 33% an. Vorsicht wird daher empfohlen, wenn Abirateron Devatis mit Medikamenten verabreicht wird, die durch CYP2D6 metabolisiert werden.

Mit dem CYP1A2-Substrat Theophyllin zeigte sich keine klinisch relevante Interaktion.

In einer CYP2C8 Interaktionsstudie an gesunden Probanden wurde bei gleichzeitiger Gabe von Pioglitazon und einer Einzeldosis von 1000 mg Abirateronacetat die AUC von Pioglitazon um 46% erhöht und die AUC von M-III und M-IV, den aktiven Metaboliten von Pioglitazon, jeweils um 10% erniedrigt. Die Patienten sollten auf Anzeichen einer durch ein CYP2C8-Substrat mit geringer therapeutischer Breite bedingten Toxizität überwacht werden, wenn dieses gleichzeitig mit Abirateron

angewendet wird. Beispiele für durch CYP2C8 metabolisierte Arzneimittel sind Pioglitazon und Repaglinid (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» – «Hypoglykämie»).

Spironolacton bindet an den Androgenrezeptor und kann den Serumlevel des prostataspezifischen Antigens (PSA) erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung mit Abirateron Devatis wird nicht empfohlen (siehe «Eigenschaften/Wirkungen»).

Schwangerschaft, Stillzeit

Schwangerschaft

Abirateron Devatis ist bei Frauen nicht indiziert. Abirateron Devatis darf bei schwangeren Frauen auf keinen Fall verabreicht werden. Unter Anwendung von CYP17-Hemmern kommt es zu Veränderungen der Hormonspiegel und Beeinträchtigung der Entwicklung des Foeten (siehe «Präklinische Daten»).

Es ist nicht bekannt, ob Abirateron oder seine Stoffwechselprodukte im Sperma vorhanden sind. In jedem Fall sollte ein Kondom verwendet werden, wenn der Patient mit einer schwangeren Frau sexuell aktiv ist.

Hat der Patient Geschlechtsverkehr mit einer Frau im gebärfähigen Alter, sollten sowohl ein Kondom als auch eine andere wirksame empfängnisverhütende Methode verwendet werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Abirateron oder seine Metaboliten in die menschliche Muttermilch abgesondert werden. Abirateron Devatis darf bei stillenden Frauen auf keinen Fall verabreicht werden.

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien über die Auswirkungen von Abirateron Devatis auf die Fahrtüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Es wird nicht damit gerechnet, dass Abirateron Devatis die Fahrtüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen beeinflusst.

Unerwünschte Wirkungen

In einer kombinierten Analyse von Phase-3-Studien mit Abirateron traten bei $\geq 10\%$ Patienten die unerwünschten Wirkungen Hypertonie, periphere Ödeme, Hypokaliämie, Harnwegsinfektionen, und erhöhte Aspartataminotransferase und/oder erhöhte Alaninaminotransferase auf.

Die gleichzeitige Anwendung eines Kortikosteroids verringert die Inzidenz und die Schwere der unerwünschten Mineralokortikoid-Wirkung (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»). Im Folgenden werden die in den klinischen Studien (n=2659) oder nach der Markteinführung beobachteten unerwünschten Wirkungen aufgeführt. Die unerwünschten Wirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklassen und Häufigkeit gemäss folgender Konvention geordnet:

Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1'000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10'000$, $< 1/1'000$); sehr selten ($< 1/10'000$) und nicht bekannt (kann aus den verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden). Die Angabe der Häufigkeitskategorien der nach der Markteinführung beobachteten unerwünschten Wirkungen beruht auf der Häufigkeit der Spontanmeldungen.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sehr häufig: Harnwegsinfekte (10%).

Häufig: Sepsis.

Erkrankungen des Immunsystems (Hypersensitivität)

Sehr selten: Anaphylaktische Reaktion* (schwere allergische Reaktionen, die insbesondere, aber nicht ausschliesslich, Schluck- oder Atemschwierigkeit, geschwollenes Gesicht, geschwollene Lippen oder Zunge, geschwollener Rachen oder juckender Hautauschlag (Urtikaria) enthalten).

Endokrine Erkrankungen

Gelegentlich: Nebennierenrindeninsuffizienz.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: Hypokaliämie (20%; Schweregrad 3: 5% und Schweregrad 4: $< 1\%$).

Häufig: Hypertriglyceridämie.

Nicht bekannt: Hypoglykämie.

Herzerkrankungen

Häufig: Tachykardie, Vorhofflimmern, Arrhythmie, Angina pectoris, Herzinsuffizienz.

Nicht bekannt: Myokardinfarkt, QT-Verlängerung und Torsades de Pointes (beobachtet bei Patienten, die eine Hypokaliämie entwickelten oder an einer Herzkreislauferkrankung als Grunderkrankung litten).

Gefässerkrankungen

Sehr häufig: Hypertonie (21%; Schweregrad 3: 6% und Schweregrad 4: 0%).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten: Allergische Alveolitis.*

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Diarrhoe.

Häufig: Dyspepsie.

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr häufig: Erhöhung von ALT und/oder AST (einschliesslich Leberfunktionsstörung) (13%; Schweregrad 3: 4% und Schweregrad 4: $< 1\%$).

Selten: fulminante Hepatitis, akutes Leberversagen.*

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich: Rhabdomyolyse, Myopathie.*

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Hämaturie.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Periphere Ödeme (20%; Schweregrad 3: ≤1% und Schweregrad 4: <1%).

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Häufig: Frakturen (inklusive Osteoporose und alle Frakturen ausser pathologischen Frakturen) (Schweregrad 4: <1%).

* nach Marktzulassung beobachtete unerwünschte Wirkungen.

Beschreibung spezifischer unerwünschter Wirkungen und Zusatzinformationen

In der hormonsensitiven Population (Studie 3011) wurde eine höhere Inzidenz für Hypertonie und Hypokaliämie beobachtet. Bei 36,7% der Patienten der hormonsensitiven Population wurde über Hypertonie berichtet (Studie 3011) im Vergleich zu 11,8% bzw. 20,2% in den Studien 301 und 302. Hypokaliämie wurde bei 20,4% der Patienten der hormonsensitiven Population beobachtet (Studie 3011) im Vergleich zu 19,2% bzw. 14,9% in den Studien 301 und 302.

Inzidenz und Schweregrad der Nebenwirkungen waren höher in der Subgruppe der Patienten mit einem initialen ECOG-Performance-Status Grad 2 sowie auch bei älteren Patienten (≥75 Jahre).

Kardiovaskuläre Reaktionen

Die Inzidenz für kardiovaskuläre Nebenwirkungen in den Phase-III-Studien bei Patienten, die Abirateronacetat eingenommen haben, verglichen mit Patienten, die Placebo eingenommen haben, war wie folgt: Arrhythmien 9,5% vs. 7,0% (Vorhofflimmern 2,6% vs. 2,0%, Tachykardie 1,9% vs. 1,0%), Angina pectoris 1,7% vs. 0,8% und Herzversagen 2,6% vs. 0,9%.

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von grosser Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal EIViS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter www.swissmedic.ch.

Überdosierung

Erfahrungen mit Überdosierungen von Abirateron beim Menschen sind begrenzt.

Es gibt kein spezifisches Antidot. Im Falle einer Überdosierung sollte Abirateron Devatis abgesetzt und allgemeine unterstützende Massnahmen eingeleitet werden, einschliesslich der Überwachung möglicher Arrhythmien. Auch die Leberfunktion sollte kontrolliert werden.

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code

L02BX03

Wirkungsmechanismus

Abirateronacetat wird in vivo zu Abirateron umgewandelt, welches selektiv das Enzym 17 α -Hydroxylase/C17, 20-lyase (CYP17) inhibiert und direkt die Umwandlung von Pregnenolon zu 17OH Pregnenolon und dessen Umwandlung zu DHEA blockiert. Diese Inhibierung führt zur Blockade der Glukokortikoid-Produktion (z.B. Cortisol), der Östrogen-Biosynthese (Östron, Östradiol) in der Nebennierenrinde und der Androgen-Biosynthese (DHEA und Testosteron) in Hoden, Nebennieren und Prostata sowie im Tumor.

Pharmakodynamik

Abirateron senkt die Serumspiegel von Testosteron und anderen Androgenen auf Konzentrationen, die geringer sind als jene, die durch die alleinige Gabe von LHRH-Agonisten oder eine Orchiektomie erreicht werden.

Infolge des Wegfalls der ACTH Regulation durch Cortisol kommt es zu einer erhöhten Mineralokortikoidproduktion (Corticosteron). Daher muss die ACTH Sekretion durch Komedikation von Prednisolon/Prednison supprimiert werden.

Effekte auf das QT-Intervall

In einer Studie zur kardiovaskulären Unbedenklichkeit wurden bei Patienten mit metastasierendem Prostatakarzinom im fortgeschrittenen Stadium keine signifikanten bzw. klinisch relevanten Auswirkungen von Abirateronacetat auf das QT/QTc-Intervall festgestellt.

Anwendung von Spironolacton

Den Patienten in den pivotalen klinischen Studien mit Abirateron war die Anwendung von Spironolacton nicht gestattet, da Spironolacton an den Androgenrezeptor bindet und zu einer Erhöhung des PSA-Spiegels führen kann.

Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Abirateron wurde in 3 randomisierten placebokontrollierten, multizentrischen klinischen Phase-III-Studien (Studie 3011, 302 und 301) an Patienten mit hormon-naivem metastasierendem Prostatakarzinom und metastasierendem kastrationsresistentem Prostatakarzinom untersucht.

In Studie 3011 wurden Patienten mit neu (in den 3 Monaten vor der Randomisierung) diagnostiziertem metastasierendem Prostatakarzinom aufgenommen, bei denen Faktoren einer Hochrisiko-Prognose vorlagen. Eine Hochrisiko-Prognose war wie folgt definiert: Vorliegen von mindestens 2 der folgenden 3 Risikofaktoren: (1) Gleason-Score von ≥ 8 ; (2) Vorhandensein von mindestens 3 Läsionen im Knochenscan; (3) Vorhandensein messbarer viszeraler Metastasen (ohne Berücksichtigung des Lymphknotenbefalls).

Im Verumarm wurde Abirateron in einer Dosis von 1000 mg täglich in Kombination mit niedrig dosiertem Prednison oder Prednisolon (5 mg pro Tag) zusätzlich zu einer ADT (LHRH-Agonist oder

Orchiektomie) verabreicht (Standardbehandlung). Die Patienten im Kontrollarm erhielten eine ADT und Placebos für Abirateron und Prednison.

In beiden Studien 301 und 302 erhielten alle Patienten einen LHRH-Agonisten (ausser nach Orchiektomie). Abirateron wurde in einer Dosis von 1000 mg täglich in Kombination mit Prednison oder Prednisolon 5 mg zweimal täglich verabreicht. Die Kontrollgruppe erhielt ein Placebo mit Prednison oder Prednisolon 5 mg zweimal täglich.

Studie 3011 (Patienten mit neu diagnostiziertem metastasierendem hormon-naivem Hochrisiko-Prostatakarzinom (mHNPC) oder hormon-sensitivem Prostatakarzinom (mHSPC))

In Studie 3011 (n=1199) war das mediane Alter der aufgenommenen Patienten 67 Jahre. Der ECOG-Performance-Status war 0 oder 1 bei 97% der Patienten. Patienten mit bekannten Hirnmetastasen, nichtkontrolliertem Bluthochdruck, bedeutsamer Herzkrankheit oder einer Herzinsuffizienz der NYHA Klasse II-IV waren von der Teilnahme ausgeschlossen. Patienten mit vorheriger Arzneimitteltherapie, Strahlentherapie oder Operation eines metastasierten Prostatakarzinoms waren ausgeschlossen mit Ausnahme von bis zu 3 Monaten ADT oder 1 palliativen Bestrahlungszyklus oder einer chirurgischen Behandlung von Symptomen, die durch Metastasen verursacht wurden. Die Ko-primären Wirksamkeitsendpunkte waren das Gesamtüberleben (overall survival, OS) und das radiologische progressionsfreie Überleben (radiographic progression-free survival, rPFS). Zusätzlich zu den ko-primären Endpunkt-Parametern wurde der Nutzen der Therapie auch anhand der Zeit bis zum Eintreten eines skelettbezogenen Ereignisses (skeletal-related event, SRE), Zeit bis zur Folgetherapie des Prostatakarzinoms, Zeit bis zur Einleitung einer Chemotherapie, Zeit bis zur Schmerzprogression und Zeit bis zur PSA-Progression beurteilt.

In der Studie 3011 wurde die Behandlung bis zur Progression der Krankheit, zum Widerruf des Einverständnisses, zum Auftreten unverträglicher Toxizität oder bis zum Tod fortgesetzt.

Radiologisches progressionsfreies Überleben war als die Zeit von der Randomisierung bis zur radiologischen Progression oder bis zum Tod jeglicher Ursache definiert. Radiologische Progression bezog sich auf die Progression im Knochen-Scan (gemäss den modifizierten PCWG2-Kriterien) oder die Progression von Weichteilläsionen per CT oder MRT (nach RECIST 1,1).

Zum Zeitpunkt der geplanten rPFS-Analyse lagen 593 Ereignisse vor; 239 (40,0%) der mit Abirateron behandelten Patienten und 354 (58,8%) der mit einem Placebo behandelten Patienten wiesen eine radiologisch nachgewiesene Progression auf oder waren verstorben. Die Behandlung mit Abirateron zeigte eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos von radiographischer Progression oder des Todes von 53% im Vergleich mit der Placebo-Behandlung (HR=0,466; 95% KI: 0,394, 0,550; $p<0,0001$). Die mediane Zeitdauer bis zum Ereignis betrug 33,0 Monate unter Abirateron vs. 14,8 Monate unter Placebo.

Die finale Analyse des Gesamtüberlebens wurde basierend auf einem klinischen Cutoff (CCO) am 15. August 2018 durchgeführt, nachdem 618 Todesfälle beobachtet worden waren: 275 (46%) in der AA-P-Gruppe und 343 (57%) in der Placebo-Gruppe. Die mediane Follow-Up-Zeit für alle

Studienteilnehmer war 51,8 Monate (PCR3011/Anhang TEFOS08). Der Hazard Ratio (HR) für das Gesamtüberleben betrug 0,661 (95% Konfidenz-Intervall [KI]: 0,564, 0,775; $p < 0,0001$), was eine Reduktion des Todesfallrisikos von 34% bedeutet. Das mediane Überleben betrug 53,3 Monate in der AA-P-Gruppe und 36,5 Monate in der Placebo-Gruppe, die Differenz im medianen Überleben zwischen den beiden Gruppen betrug 16,8 Monate.

Eine Chemotherapie wurde bei 25% der Patienten in der AA-P Gruppe und 36% der Patienten in der Placebo-Gruppe eingeleitet. Die mediane Zeit bis zur Einleitung einer Chemotherapie wurde in der AA-P-Gruppe nicht erreicht und betrug 57,6 Monate in der Placebo-Gruppe (HR=0,508; 95% KI: 0,412, 0,627, $p < 0,0001$); was zeigt, dass AA-P die Notwendigkeit für die Einleitung einer Chemotherapie verzögerte. Die Rate von 60 ereignisfreien Monaten (d.h. der Prozentsatz von Patienten, für die 5 Jahre nach Beginn der Studienbehandlung keine Notwendigkeit einer Chemotherapie bestand) war 66% für AA-P versus 48% für Placebo.

Studie 302 (asymptomatische oder leicht symptomatische Patienten, die vorgängig keine Chemotherapie erhalten haben)

Randomisiert $n=1088$ (Abirateron-Arm: 546, Placebo-Arm: 542).

Das Durchschnittsalter betrug 70 Jahre, median bestand die Erkrankung seit 5,3 Jahren, eine Therapie mit LHRH-Agonisten wurde seit 40 Monaten durchgeführt. Patienten mit viszerale Metastasen wurden ausgeschlossen. Entsprechend dem Brief Pain Inventory Short Form-Fragebogen (stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden) waren bei Studieneintritt 66% der Patienten asymptomatisch und 26% der Patienten leicht symptomatisch. Das Baseline PSA war 40 ng/mL (0,3–9726,3). 46% der Patienten waren an der Prostata operiert, 54% hatten eine Strahlentherapie, 4,1% waren orchiektomiert. Tumorstadien bei Diagnose waren T1-4, der Lymphknoten-Status war NX, N0-N3. Insgesamt 80% der in die Studie eingeschlossenen Patienten wiesen Knochenmetastasen auf, die Hälfte der Patienten hatte nur Knochenmetastasen. Die Behandlung erfolgte mit Abirateron plus 10 mg Prednison. Die Behandlung mit LHRH-Agonisten wurde weitergeführt. Ko-Behandlung mit Bisphosphonaten erfolgte in ungefähr der Hälfte der Patienten.

Endpunkte

Es waren zwei Ko-Primärendpunkte definiert, das radiologisch progressionsfreie Überleben rPFS (1. Analyse, Dez 2010) und das Gesamtüberleben (overall survival, OS) (2. Analyse, Dez 2011). Die p-Werte wurden mit 0,01 beziehungsweise 0,04 vordefiniert. Das rPFS wurde definiert als Krankheitsprogression, dokumentiert entweder über CT/MRI Scan (RECIST Kriterien), Knochenscan oder Tod. Progression im Falle eines Knochenscans lag vor wenn: a) innerhalb der ersten 12 Wochen der Knochenscan ≥ 2 neuen Läsionen (PCWG2 Kriterien) zeigte und dies durch einen zweiten Knochenscan ≥ 6 Wochen später bestätigt wurde, welcher zusätzlich ≥ 2 Läsionen zeigte (d.h. insgesamt mindestens 4 Läsionen); oder b) ≥ 2 neue Läsionen mehr als 12 Wochen nach

Randomisierung im Knochenscan dokumentiert und in einem zweiten Knochenscan nach ≥ 6 Wochen bestätigt wurden (minimal 2 Läsionen).

Die Studie hatte multiple Sekundärendpunkte wie Zeit bis Chemotherapie, Zeit bis zum Einsatz von Opiaten, Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands nach ECOG, Zeit bis zur PSA-Progression, Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität (FACT-P Gesamtpunktzahl), Zeit bis zur subjektiven Verschlechterung des Schmerzes (Brief Pain Inventory Short Form, BPI-SF). Weitere Endpunkte waren PSA-Response, Gesamtansprechrates, Dauer des Ansprechens, Zeit bis zu einem um mindestens 30% vermehrten Einsatz von Analgetika (Score 0 bis 3, bestimmt durch zwei Messungen in 4-wöchigem Abstand).

Die Studienmedikation wurde im Allgemeinen abgebrochen, wenn eine radiologische Progression bestätigt wurde (confirmed rPFS), konnte aber auch weitergeführt werden, falls die Schmerzen sich nicht verschlechtert hatten und wenn nach Meinung des Prüfarztes alternative Behandlungen nicht vorhanden waren. Andererseits konnte die Studienmedikation auch ohne radiologische Progression bei «unequivocal clinical progression» [nachfolgend nur klinische Progression genannt], d.h. Erfordernis von Opiaten i.v. für 7 Tage oder Opiaten oral über mindestens 3 Wochen oder Notwendigkeit einer Chemotherapie oder Verschlechterung des Allgemeinzustandes (ECOG 3), abgebrochen werden.

Ergebnisse

rPFS

Bei der ersten Analyse (nach 401 Ereignissen) wiesen 150 (28%) der Patienten im Abirateron-Arm und 251 (46%) der Patienten im Placebo-Arm eine Progression auf. Die mediane Zeitdauer bis zur Progression betrug unter Abirateron bzw. Placebo NE vs. 8,28 Monate; HR 0,425 (0,347, 0,522), $p < 0,0001$.

In der zweiten Analyse (nach insgesamt 607 beobachteten Ereignissen) fand sich im Abirateron-Arm bei 271 (50%) Patienten und im Placebo-Arm bei 336 (62%) Patienten eine Progression. Der Median der progressionsfreien Überlebenszeit (Kaplan-Meier) betrug zu diesem Zeitpunkt unter Abirateron 16,5 Monate versus 8,3 Monate unter Placebo. Die HR lag bei 0,530 (0,451, 0,623, $p < 0,0001$) und war damit konsistent zur ersten Analyse.

OS

Bei der geplanten Interimanalyse nach insgesamt 333 (147 vs. 186 Ereignisse) beobachteten Ereignissen war das Gesamtüberleben (OS) unter Abirateron länger als unter Placebo mit einer 25% Reduktion des Risikos zu versterben [HR 0,752 (0,606, 0,934)]. Der p-Wert betrug 0,0097 und erreichte nicht den präspezifizierten Wert für eine statistische Signifikanz. Kaplan-Meier NE vs. 27,24 Monate.

Die finale Analyse für das OS wurde nach insgesamt 741 (354 vs. 387) beobachteten Ereignissen (einer durchschnittlichen Nachbeobachtung von 49 Monate) durchgeführt. Ein statistisch signifikantes

OS zu Gunsten der mit Abirateron behandelten Gruppe wurde gezeigt mit einer 19,4% Reduktion des Risikos zu versterben (HR = 0,806; 95% KI: [0,697, 0,931], $p=0,0033$) und einer Steigerung des durchschnittlichen Gesamtüberlebens um 4,4 Monate (34,7 Monate unter Abirateron vs. 30,3 Monate unter Placebo). Diese Steigerung wurde gezeigt, obwohl 44% der Patienten im Placebo-Arm Abirateron als Folgetherapie erhielten.

ORR

Die Ansprechrate betrug unter Abirateron 35,5%, unter Placebo 15,6%, komplettes Ansprechen 10,9% vs. 3,7%.

Bei Patienten, welche nur Knochenmetastasen hatten, wurde die Wirkung im Endpunkt rPFS gezeigt (HR 0,48 [0,34, 0,69], $p<0,0001$), bei Patienten welche nur Knochenmetastasen und Vorbehandlung mit Bisphosphonaten hatten, konnte aber nur ein Trend dokumentiert werden (HR 0,65 [0,39, 1,08], $p<0,959$).

Die Zeit bis zur Chemotherapie (meist Docetaxel) betrug 25,17 vs. 16,8 Monate, die Zeit bis zu PSA Progression 11,07 vs. 5,55 Monate, die Zeit bis zur Progression im BPI-SF (items 3-6) 26,7 vs. 18,4 Monate, die Zeit bis zur Notwendigkeit einer Opiatbehandlung 33,4 vs. 23,4 Monate, die Zeit bis zur Reduktion der Lebensqualität im FACT-P (Gesamtpunktzahl) 12,65 vs. 8,31 Monate.

Studie 301

Randomisiert $n=1195$ (Abirateron-Arm: 797, Placebo-Arm: 398).

Durchschnittsalter 69 Jahre, 27,7% >75 Jahre, 11% ECOG- 2.

90% der Patienten hatten Knochenmetastasen, 45% Lymphknotenmetastasen, 12% Lungen- und 11% Lebermetastasen.

70% der Studienpatienten hatten eine radiologische Progression, 30% eine klinische Progression.

70% hatten zuvor eine und 30% zwei zytotoxische Chemotherapien erhalten.

Bei der ersten Analyse nach 552 Todesfällen waren 42% (333 von 797) der Patienten im Abirateron-Arm und 55% (219 von 398) der Patienten im Placebo-Arm verstorben. Der primäre Endpunkt war die mediane Gesamtüberlebensdauer (OS, overall survival). Diese betrug unter Abirateron 14,8 Monate vs. 10,9 Monaten unter Placebo [Hazard Ratio 0,646 (0,543, 0,768), $p <0,0001$].

Eine weitere Analyse zum Gesamtüberleben wurde nach 775 Todesfällen (entsprechend 97% der geplanten Todesfälle für die finale Analyse) durchgeführt. In dieser Analyse betrug das mediane OS unter Abirateron 15,8 Monate vs. Placebo 11,2 Monate (Hazard Ratio 0,740 [0,638, 0,859]) und war damit konsistent zur ersten Analyse.

Das mediane radiologische progressionsfreie Überleben betrug unter Abirateron 5,6 Monate und unter Placebo 3,6 Monate (HR = 0,673; 95% KI: [0,585, 0,776], $p <0,0001$). Das objektive Ansprechen betrug 14% vs. 2,8%. Patienten unter Abirateron wiesen eine signifikant höhere PSA-Gesamt-Responderate auf (definiert als $\geq 50\%$ iger Rückgang gegenüber dem Ausgangswert) als Patienten unter Placebo: 38% gegenüber 10%, $p <0,0001$. Die mediane Zeit bis zur PSA-Progression

betrug unter Abirateron 10,2 Monate und unter Placebo 6,6 Monate (HR = 0,580, 95% KI: [0,462, 0,728], $p < 0,0001$).

Die Lebensqualitäts-Endpunkte waren wie folgt: Schmerzlinderung wurde unter Abirateron in 44% beobachtet gegenüber 27% unter Placebo $p=0,0002$. Ausserdem war der Anteil Patienten mit Schmerzprogression unter Abirateron niedriger als unter Placebo. Verglichen mit der Placebo-Gruppe hatte ausserdem ein geringerer Anteil der Patienten in der Abirateron-Gruppe skelettale Ereignisse.

Pharmakokinetik

Absorption

Die absolute Bioverfügbarkeit wurde nicht untersucht. Nach oraler Einnahme nüchtern beträgt die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Abirateron-Konzentration im Plasma etwa 2 Stunden. Bei Gabe von Abirateronacetat mit Nahrung ist die Exposition abhängig vom Fettgehalt der Mahlzeit bis zu 17-fach höher. Daher darf Abirateron Devatis nicht zusammen mit Nahrungsmitteln eingenommen werden.

Distribution

Die Plasma-Proteinbindung beträgt 99,8%. Das scheinbare Distributionsvolumen beträgt etwa 5630 l.

Metabolismus

Abirateronacetat wird zu Abirateron hydrolysiert und dann durch Sulfatierung, Hydroxylierung und Oxidation primär in der Leber metabolisiert. Der Grossteil der zirkulierenden Radioaktivität (etwa 92%) liegt in Form von Metaboliten von Abirateron vor. Von 15 nachweisbaren Metaboliten machen die beiden Hauptmetabolite Abirateron-Sulfat und N-Oxid-Abirateron-Sulfat jeweils 43% der gesamten Radioaktivität aus.

Elimination

Die mittlere Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa 15 Stunden. Etwa 88% der Dosis werden über die Faeces und etwa 5% über den Urin ausgeschieden. Die Hauptbestandteile in den Faeces sind unverändertes Abirateronacetat und Abirateron (jeweils etwa 55% und 22% der verabreichten Dosis).

Kinetik spezieller Patientengruppen

Leberfunktionsstörungen

Nach einer Einzeldosis stieg bei Patienten mit leichter Leberfunktionseinschränkung die Exposition um etwa das 1,1-fache an, bei Patienten mit mässiggradiger Leberfunktionseinschränkung war die Exposition bis zu 3,6-fach höher. Über die klinische Sicherheit und Wirksamkeit von Abirateronacetat bei mehrfacher Verabreichung an Patienten mit moderater Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh B) liegen keine Daten vor. Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) wurden nicht untersucht.

Nierenfunktionsstörungen

Die Exposition war bei Patienten mit terminaler dialysepflichtiger Niereninsuffizienz nicht erhöht.

Präklinische Daten

Nach einer chronischen Behandlung wurde in der Leber von Ratten und Affen ab Woche 13 eine Gallengangs-/Ovalzellhyperplasie beobachtet, assoziiert mit einem erhöhten Gehalt an alkalischer Phosphatase im Serum und/oder insgesamt erhöhten Bilirubin-Werten. Nach einem Regenerationszeitraum von 4 Wochen waren die Serum-Parameter reversibel, wohingegen die Gallengangs-/Ovalzellhyperplasie persistierte.

Nach 26 Behandlungswochen wurden bei den Ratten Katarakte beobachtet. Diese Veränderungen persistierten nach einem Regenerationszeitraum von 4 Wochen. Nach 39 Behandlungswochen wurden bei Affen keine Katarakte beobachtet.

Reproduktionstoxizität

In Fertilitätsstudien bei männlichen und weiblichen Ratten reduzierte Abirateronacetat die Fertilität, was 4 bis 16 Wochen nach Absetzen von Abirateronacetat vollständig reversibel war.

In einer Studie zur Entwicklungstoxizität bei Ratten hatte Abirateronacetat Einfluss auf die Trächtigkeit. Das Gewicht und das Überleben der Foeten war reduziert. Ein Anstieg der Inzidenz von Anomalitäten deutet auf eine leichte Entwicklungsverzögerung. Es wurden Auswirkungen auf die externen Genitalien festgestellt. Abirateronacetat war nicht teratogen.

In diesen Studien zur Fertilität und Entwicklungstoxizität bei Ratten waren alle Auswirkungen durch die pharmakologische Aktivität von Abirateron bedingt.

Bei allen tierexperimentellen Toxizitätsstudien waren die zirkulierenden Testosteron-Konzentrationen signifikant reduziert. Infolgedessen wurden eine Reduzierung des Organgewichts sowie morphologische und/oder histopathologische Veränderungen an den Reproduktionsorganen, den Nebennierendrüsen, der Hypophyse und den Brustdrüsen beobachtet. Alle Änderungen erwiesen sich als vollständig oder teilweise reversibel. Die Veränderungen an den Reproduktionsorganen und den androgensensitiven Organen gingen mit der Pharmakologie von Abirateron einher. Alle behandlungsbezogenen hormonellen Veränderungen waren reversibel oder nach einem Regenerationszeitraum von 4 Wochen nicht mehr nachweisbar.

Kanzerogenität und Genotoxizität

In einer 6-monatigen Studie bei transgenen Mäusen (Tg.rasH2) war Abirateronacetat bis zur höchsten getesteten Dosis (750 mg/kg/Tag entsprechend dem 6,7-fachen der erwarteten Exposition (AUC) beim Menschen) nicht karzinogen. In einer 24-monatigen Studie zur Karzinogenität bei Ratten erhöhte Abirateronacetat die Inzidenz von Neoplasien der interstitiellen Zellen in den Hoden bei den getesteten Dosen von 5 bis 50 mg/kg/Tag. Die niedrigste Dosis entspricht dem 0,09-fachen der erwarteten Plasmaexposition (AUC) beim Menschen. Dieser Befund wird als mit der pharmakologischen Wirkung von Abirateron in Zusammenhang stehend und als spezifisch für die

Ratte erachtet. Bei weiblichen Ratten war Abirateronacetat bei Dosierungen bis zu 150 mg/kg/Tag nicht karzinogen.

Abirateronacetat und Abirateron waren frei von genotoxischem Potenzial in der Standardgruppe der Tests zur Genotoxizität, einschliesslich eines in vitro an Bakterien durchgeführten Rückmutationstests (Ames-Test), eines in vitro durchgeführten Chromosomenaberrationstests bei Säugetierzellen (mit humanen Lymphozyten) und eines in vivo an Ratten durchgeführten Mikronukleustests.

Sonstige Hinweise

Haltbarkeit

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 30°C lagern.

Ausser Reichweite von Kindern aufbewahren.

Hinweise für die Handhabung

Nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterial sind fachgerecht zu entsorgen.

Zulassungsnummer

68981 (Swissmedic).

Packungen

Filmtabletten zu 500 mg: 56 [B].

ZulassungsinhaberIn

Devatis AG, 6330 Cham.

Stand der Information

Juli 2021.