

**Rx**

**ABITERAJ**

- *Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc*
- *Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ.*
- *Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.*
- *Để thuốc xa tầm tay trẻ em.*
- *Không dùng thuốc quá hạn in trên bao bì.*

**1. Thành phần công thức thuốc:**

Mỗi viên nén bao phim chứa:

*Thành phần hoạt chất:* abirateron acetat 500 mg

*Thành phần tá dược:* lactose monohydrate, croscarmellose sodium, hypromellose, sodium lauryl sulphate, silicified microcrystalline cellulose, colloidal silicon dioxide/silica colloidal anhydrous, magnesium stearate, opadry II purple 85F90093, purified water\*

\* *Dung môi bay hơi trong quá trình sản xuất*

**2. Dạng bào chế:** Viên nén bao phim

**Mô tả:** Viên nén bao phim hình oval, màu tím, một mặt có khía, một mặt nhẵn

**3. Chỉ định:**

Abirateron dùng kết hợp với prednison hay prednisolon được chỉ định:

Điều trị ung thư tuyến tiền liệt mới chẩn đoán, di căn, có nguy cơ cao còn nhạy cảm với nội tiết (mHSPC) ở bệnh nhân nam giới người lớn trong điều trị phối hợp với liệu pháp điều trị triệt tiêu androgen (ADT).

Điều trị ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn ở bệnh nhân nam giới người lớn không triệu chứng hoặc có triệu chứng nhẹ sau thất bại với liệu pháp điều trị triệt tiêu androgen mà chưa được chỉ định hóa trị trên lâm sàng.

Điều trị ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn (mCRPC) ở bệnh nhân nam giới người lớn mà bệnh đang tiến triển trong hoặc sau một đợt hóa trị có chứa docetaxel.

**4. Cách dùng, liều dùng:**

**Cách dùng:**

Abirateron phải được dùng ít nhất hai giờ sau khi ăn và không được ăn ít nhất một giờ sau khi uống thuốc. Thuốc phải được uống nguyên viên với nước.

**Liều dùng:**

Liều khuyến cáo là 1000 mg (4 viên 250 mg hoặc 2 viên 500 mg) liều duy nhất mỗi ngày, không uống cùng thức ăn. Dùng chung thuốc với thức ăn làm tăng nồng độ toàn thân của abirateron.

*Liều dùng của prednisone hoặc prednisolone*



Để điều trị ung thư tuyến tiền liệt mới chẩn đoán, di căn, có nguy cơ cao còn nhạy cảm với nội tiết (mHSPC), dùng phối hợp abirateron với 5 mg prednison hoặc prednisolon mỗi ngày.

Để điều trị ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn di căn (mCRPC), dùng phối hợp abirateron với 10 mg prednison hoặc prednisolon mỗi ngày.

Nên tiếp tục điều trị nội khoa ức chế chức năng tinh hoàn (cắt tinh hoàn bằng thuốc – medical castration) bằng chất đồng vận LHRH trong thời gian điều trị trên bệnh nhân không phẫu thuật cắt tinh hoàn.

#### *Khuyến cáo theo dõi*

Nên định lượng transaminase trong huyết thanh trước khi bắt đầu điều trị, mỗi hai tuần cho ba tháng điều trị đầu tiên và mỗi tháng sau đó. Cần theo dõi kiểm tra huyết áp, kali trong huyết thanh và tình trạng giữ nước định kỳ mỗi tháng. Tuy nhiên, bệnh nhân có nguy cơ cao suy tim sung huyết nên được theo dõi mỗi 2 tuần trong ba tháng điều trị đầu tiên và theo dõi mỗi tháng sau đó.

Ở những bệnh nhân bị hạ kali máu từ trước hoặc những bệnh nhân xuất hiện hạ kali máu trong quá trình điều trị với abirateron, cần nhắc duy trì nồng độ kali của bệnh nhân ở mức  $\geq 4,0$  mM.

Nên ngừng điều trị và tiến hành các biện pháp điều trị y khoa thích hợp cho bệnh nhân xuất hiện độc tính độ  $\geq 3$  bao gồm tăng huyết áp, hạ kali máu, phù và các độc tính không phải do mineralocorticoid khác. Không được tái điều trị với abirateron cho đến khi các triệu chứng độc tính đã được giải quyết về độ 1 hoặc mức ban đầu.

Trong trường hợp quên liều hàng ngày của abirateron, prednison hoặc prednisolon, nên tiếp tục điều trị vào ngày hôm sau với liều thông thường mỗi ngày.

#### *Độc tính gan*

Nên ngừng điều trị ngay nếu bệnh nhân có xuất hiện tình trạng độc tính gan trong quá trình điều trị (alanin aminotransferase (ALT) hoặc aspartat aminotransferase (AST) tăng  $>5$  lần giới hạn trên của mức bình thường [ULN]). Tái điều trị với liều giảm còn 500 mg (hai viên 250 mg hoặc một viên 500 mg) một lần mỗi ngày sau khi xét nghiệm chức năng gan của bệnh nhân trở về giá trị ban đầu. Đối với bệnh nhân được tái điều trị, nên theo dõi transaminase huyết thanh ít nhất hai tuần một lần trong ba tháng và mỗi tháng sau đó. Nếu tái xuất hiện độc tính gan với liều đã giảm 500 mg mỗi ngày thì nên ngừng điều trị.

Nếu bệnh nhân xuất hiện tình trạng độc tế bào gan nặng (ALT hoặc AST tăng 20 lần giới hạn trên của mức bình thường) vào bất kỳ thời điểm điều trị, nên ngừng điều trị và không nên tái điều trị.

#### *Suy gan*

Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan nhẹ đang tồn tại từ trước, Child-Pugh loại A.

Nồng độ toàn thân của abirateron đã được chứng minh tăng lên khoảng 4 lần sau khi uống một liều 1.000 mg abirateron acetat ở những bệnh nhân suy gan trung bình (Child-Pugh loại B).



Không có dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả lâm sàng của abirateron acetat đa liều khi dùng cho bệnh nhân suy gan trung bình hoặc nặng (Child-Pugh loại B hoặc C). Có thể dự báo không cần điều chỉnh liều. Nên đánh giá thận trọng việc sử dụng abirateron ở bệnh nhân suy gan trung bình khi lợi ích cho bệnh nhân phải vượt trội rõ ràng so với nguy cơ tiềm ẩn. Không nên sử dụng abirateron ở bệnh nhân suy gan nặng.

#### *Suy thận*

Không cần điều chỉnh liều đối với bệnh nhân suy thận. Tuy nhiên, không có kinh nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt và suy thận nặng. Nên thận trọng với các bệnh nhân này.

#### *Bệnh nhân nhi*

Không dùng abirateron ở bệnh nhân nhi.

### **5. Chống chỉ định:**

Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất thành phần tá dược nào của thuốc

Phụ nữ có thai hoặc có khả năng đang mang thai.

Suy gan nặng Child-Pugh loại C.

Chống chỉ định dùng abirateron cùng với prednison hoặc prednisolon khi kết hợp với Ra-223.

### **6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:**

#### *Tăng huyết áp, hạ kali máu, giữ nước và suy tim do thừa mineralocorticoid*

Abirateron có thể gây tăng huyết áp, hạ kali máu và giữ nước do hậu quả của sự ức chế CYP17 làm tăng nồng độ mineralocorticoid. Sử dụng đồng thời một corticosteroid có tác dụng ức chế tiết hormon adrenocorticotropic (ACTH) dẫn đến làm giảm tỷ lệ mắc và độ nghiêm trọng của các phản ứng bất lợi này. Cần thận trọng khi điều trị bệnh nhân đang bị bệnh nền mà có thể bị ảnh hưởng xấu bởi tăng huyết áp, hạ kali máu (như bệnh nhân dùng thuốc glycoside trợ tim), hay giữ nước (như bệnh nhân suy tim, đau thắt ngực nặng hoặc không ổn định, gàn đây bị nhồi máu cơ tim hoặc loạn nhịp thất và những người suy thận nặng).

Nên sử dụng abirateron thận trọng cho bệnh nhân có tiền sử bệnh tim mạch. Các nghiên cứu Pha 3 được tiến hành với abirateron đã loại trừ các bệnh nhân tăng huyết áp không kiểm soát, bệnh tim có biểu hiện lâm sàng nặng như nhồi máu cơ tim, hoặc biến cố tắc động mạch trong 6 tháng qua, đau thắt ngực nặng hoặc không ổn định, hoặc suy tim độ III hoặc IV theo phân loại của Hiệp hội tim New York (NYHA) (nghiên cứu 301), hoặc suy tim độ II đến độ IV (các nghiên cứu 3011 và 302) hoặc phân suất tống máu cơ tim < 50%. Trong nghiên cứu 3011 và 302 đã loại trừ bệnh nhân bị rung nhĩ, hoặc chứng loạn nhịp tim khác cần điều trị y khoa. Hiện chưa xác lập được tính an toàn trên bệnh nhân có phân suất tống máu thất trái (LVEF) < 50% hay suy tim độ III hoặc IV theo phân loại của NYHA (trong nghiên cứu 301) hoặc suy tim độ II đến độ IV theo phân loại của NYHA (trong nghiên cứu 3011 và 302).



Trước khi điều trị bệnh nhân có nguy cơ rõ ràng với suy tim sung huyết (như tiền sử suy tim, tăng huyết áp không kiểm soát, hoặc biến cố tim như bệnh tim do thiếu máu cục bộ), cần nhắc đánh giá chức năng tim (như siêu âm tim). Phải điều trị suy tim và tối ưu hóa chức năng tim trước khi điều trị với abirateron. Phải điều chỉnh và kiểm soát tăng huyết áp, hạ kali máu và giữ nước. Trong thời gian điều trị, cần phải theo dõi huyết áp, nồng độ kali trong huyết thanh, tình trạng giữ nước (tăng cân, phù ngoại biên), các dấu hiệu và triệu chứng khác của suy tim sung huyết 2 tuần một lần trong 3 tháng và mỗi tháng sau đó, và điều chỉnh các bất thường. Quan sát thấy kéo dài khoảng QT ở bệnh nhân hạ kali máu có liên quan đến điều trị abirateron. Đánh giá chức năng tim theo chỉ định lâm sàng, áp dụng các biện pháp điều trị thích hợp, và cân nhắc ngừng điều trị với abirateron nếu có sự suy giảm chức năng tim đáng kể về mặt lâm sàng.

#### *Độc tính gan và suy gan*

Đã ghi nhận tăng enzym gan đáng kể dẫn đến ngừng thuốc hoặc điều chỉnh liều trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng. Nên định lượng transaminase huyết thanh trước khi bắt đầu điều trị, mỗi hai tuần trong ba tháng điều trị đầu tiên và mỗi tháng sau đó. Nên định lượng ngay transaminase huyết thanh nếu có dấu hiệu hoặc triệu chứng gợi ý xuất hiện độc tế bào gan. Bất cứ khi nào ALT hay AST tăng cao hơn 5 lần giới hạn trên của mức bình thường phải ngừng điều trị ngay và theo dõi sát chức năng gan. Chỉ tái điều trị khi xét nghiệm chức năng gan trở về mức ban đầu của bệnh nhân và dùng ở mức liều giảm.

Tại bất kỳ thời điểm điều trị nào, nếu bệnh nhân bị độc tính gan nặng (ALT hoặc AST cao hơn 20 lần giới hạn trên của mức bình thường) phải ngừng điều trị ngay và không nên tái điều trị.

Bệnh nhân viêm gan virus thể hoạt động hoặc có triệu chứng đã được loại ra khỏi các thử nghiệm lâm sàng; do đó, không có dữ liệu hỗ trợ việc sử dụng abirateron ở đối tượng này.

Không có dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả lâm sàng của việc sử dụng abirateron acetat đa liều cho bệnh nhân suy gan mức độ trung bình hoặc nặng (Child-Pugh loại B hoặc C). Cần đánh giá thận trọng việc sử dụng abirateron ở những bệnh nhân suy gan trung bình khi lợi ích cho bệnh nhân phải vượt trội nguy cơ tiềm ẩn. Không nên sử dụng abirateron cho bệnh nhân suy gan nặng.

Hiếm có báo cáo hậu mãi về suy gan cấp và viêm gan bùng phát, đôi khi dẫn đến tử vong.

#### *Ngừng corticosteroid và khắc phục tình trạng stress*

Cần thận trọng và theo dõi tình trạng suy vỏ thượng thận khi bệnh nhân ngừng prednison hay prednisolon. Nên theo dõi các triệu chứng tăng quá mức mineralocorticoid nếu còn điều trị tiếp tục abirateron sau khi đã ngừng corticosteroid.

Có thể tăng liều corticosteroid trước, trong và sau khi bị tình trạng stress bất thường cho các bệnh nhân đang dùng prednison hay prednisolon khi họ bị tình trạng stress bất thường này.

#### *Mật độ xương*



Giảm mật độ xương có thể xảy ra ở nam giới bị ung thư tuyến tiền liệt di căn tiến triển. Sử dụng abirateron kết hợp với một glucocorticoid có thể làm tăng tác dụng này.

*Sử dụng ketoconazole trước đó*

Tỷ lệ đáp ứng được cho là thấp hơn ở bệnh nhân dùng ketoconazol trước đó để điều trị ung thư tuyến tiền liệt.

*Tăng đường huyết*

Sử dụng các glucocorticoid có thể gây tăng nồng độ đường trong máu, do đó nên định lượng đường huyết thường xuyên ở bệnh nhân tiểu đường.

*Sử dụng với hóa trị*

Chưa xác lập được tính an toàn và hiệu quả của việc sử dụng đồng thời abirateron với hóa trị liệu độc tế bào.

*Không dung nạp với các tá dược*

Thuốc có chứa lactose. Những bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này. Thuốc chứa natri. Cần nhắc sử dụng ở bệnh nhân đang theo chế độ ăn kiêng kiểm soát natri.

*Rủi ro tiềm ẩn*

Thiếu máu và rối loạn chức năng tình dục có thể xảy ra ở nam giới bị ung thư tuyến tiền liệt di căn kể cả những người đang được điều trị với abirateron.

*Ảnh hưởng đối với cơ xương*

Các trường hợp bệnh cơ và tiêu cơ vân đã được báo cáo ở bệnh nhân được điều trị với abirateron. Hầu hết các trường hợp xuất hiện ngay trong 6 tháng điều trị đầu tiên và đã hồi phục sau khi ngừng abirateron. Nên thận trọng đối với bệnh nhân dùng đồng thời các thuốc đã biết có liên quan đến bệnh cơ/tiêu cơ vân.

*Tương tác với các thuốc khác*

Tránh dùng các chất gây cảm ứng mạnh CYP3A4 trong khi điều trị trừ khi không có liệu pháp điều trị thay thế, vì nguy cơ giảm nồng độ abirateron.

*Kết hợp abiraterone và prednisone/prednisolone với Ra-223*

Chống chỉ định điều trị kết hợp abirateron và prednison/prednisolon cùng với Ra-223 do tăng nguy cơ gãy xương và có khuynh hướng tăng tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt không có triệu chứng hoặc triệu chứng nhẹ như được quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng.

Khuyến cáo không bắt đầu điều trị đợt tiếp theo với Ra-223 trong vòng tối thiểu 5 ngày sau lần dùng abirateron kết hợp với prednison/prednisolon cuối cùng.

**7 Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:**

***Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai:***



Abirateron không được dùng cho phụ nữ và chống chỉ định cho phụ nữ đang có hoặc có khả năng đang mang thai.

*Phụ nữ có khả năng mang thai:*

Không có dữ liệu ở người về việc sử dụng abirateron trong thai kỳ và thuốc này không được sử dụng ở phụ nữ có khả năng mang thai.

*Tránh thai ở nam và nữ:*

Chưa biết abirateron hoặc các chất chuyển hóa của nó có hiện diện trong tinh dịch hay không. Cần dùng bao cao su nếu bệnh nhân có quan hệ tình dục với phụ nữ đang mang thai. Nếu bệnh nhân có quan hệ tình dục với phụ nữ có khả năng mang thai, cần sử dụng bao cao su cùng với một phương pháp tránh thai hiệu quả khác. Các nghiên cứu ở động vật đã cho thấy độc tính với sinh sản.

*Khả năng sinh sản:*

Abirateron có ảnh hưởng đến khả năng sinh sản ở chuột cống đực và chuột cái, nhưng các ảnh hưởng này có thể phục hồi hoàn toàn.

***Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú:***

Abirateron không dùng cho phụ nữ.

#### **8. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:**

Abirateron không ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng không đáng kể lên khả năng lái xe và vận hành máy móc.

#### **9. Tương tác, tương kỵ của thuốc:**

*Ảnh hưởng của thức ăn đến abirateron acetat*

Sử dụng cùng thức ăn gây tăng đáng kể sự hấp thu abirateron acetat. Chưa xác lập được tính hiệu quả và an toàn khi dùng cùng với thức ăn, vì thế không được uống abirateron cùng thức ăn.

***\*Tương tác với các thuốc khác***

*Khả năng ảnh hưởng của các thuốc khác lên nồng độ abirateron*

Trong một nghiên cứu tương tác dược động học lâm sàng ở người khỏe mạnh được điều trị trước bằng một chất gây cảm ứng mạnh CYP3A4 rifampicin, 600 mg mỗi ngày trong 6 ngày, tiếp nối bởi một liều đơn abirateron acetat 1.000 mg, giá trị  $AUC_{\infty}$  trung bình trong huyết tương của abirateron giảm 55%.

Tránh sử dụng các chất gây cảm ứng mạnh CYP3A4 (như phenytoin, carbamazepin, rifampicin, rifabutin, rifapentin, phenobarbital, cỏ St John's [*Hypericum perforatum*]) trong quá trình điều trị, trừ khi không có liệu pháp điều trị thay thế.

Trong một nghiên cứu riêng biệt về tương tác dược động học lâm sàng ở người khỏe mạnh, khi sử dụng đồng thời với ketoconazol là một chất ức chế mạnh CYP3A4, không thấy ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng trên dược động học của abirateron.

*Khả năng ảnh hưởng đến nồng độ các thuốc khác*



Abirateron là chất ức chế các enzym chuyển hóa thuốc ở gan CYP2D6 và CYP2C8.

Trong một nghiên cứu xác định ảnh hưởng của abirateron acetat (phối hợp với prednison) trên liều đơn dextromethorphan cũng là chất nền của CYP2D6, nồng độ toàn thân (AUC) của dextromethorphan tăng khoảng 2,9 lần. Giá trị AUC<sub>24</sub> của dextromethorphan, một chất chuyển hóa có hoạt tính của dextromethorphan, cũng tăng khoảng 33%.

Nên thận trọng khi sử dụng abirateron với các thuốc được chuyển hóa hay hoạt hóa bởi CYP2D6, nhất là các thuốc có chỉ số điều trị hẹp. Nên cân nhắc giảm liều các thuốc có chỉ số điều trị hẹp được chuyển hóa bởi CYP2D6. Ví dụ các thuốc được chuyển hóa bởi CYP2D6 bao gồm metoprolol, propranolol, desipramin, venlafaxin, haloperidol, risperidon, propafenon, flecainid, codein, oxycodon và tramadol (ba thuốc cuối cùng cần có CYP2D6 để hình thành các chất chuyển hóa có hoạt tính giảm đau).

Trong một thử nghiệm về tương tác thuốc – thuốc với CYP2C8 trên người khỏe mạnh, khi dùng đồng thời pioglitazon với một liều đơn abirateron acetat 1000 mg, giá trị AUC của pioglitazon tăng 46% và AUC của M-III và M-IV, là các chất chuyển hóa có hoạt tính của pioglitazon, giảm 10% mỗi loại. Mặc dù các kết quả này cho thấy không có sự gia tăng nồng độ có ý nghĩa lâm sàng khi kết hợp abirateron với các thuốc được thải trừ chủ yếu qua CYP2C8, bệnh nhân nên được theo dõi các dấu hiệu độc tính liên quan đến chất nền CYP2C8 có chỉ số điều trị hẹp nếu được sử dụng đồng thời với abirateron.

*In vitro*, các chất chuyển hóa chính abirateron sulphat và N-oxide abirateron sulphat thể hiện khả năng ức chế chất vận chuyển hấp thu qua gan OATP1B1 và do đó hậu quả có thể tăng nồng độ của thuốc bị thải trừ bởi OATP1B1. Không có dữ liệu lâm sàng để khẳng định tương tác dựa trên chất vận chuyển.

*Dùng với các thuốc được biết kéo dài khoảng QT*

Do điều trị triệt tiêu androgen có thể gây kéo dài khoảng QT, nên thận trọng khi dùng abirateron với các thuốc được biết kéo dài khoảng QT hoặc các thuốc có khả năng gây xoắn đỉnh như các nhóm IA (ví dụ quinidin, disopyramid) hoặc nhóm III (ví dụ amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid) các thuốc chống loạn nhịp tim, methadon, moxifloxacin, các thuốc chống loạn thần.v.v.

*Sử dụng với spironolacton*

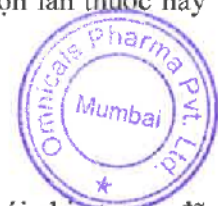
Spironolacton gắn kết với thụ thể androgen và có thể làm tăng nồng độ kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt (PSA) do đó không khuyến cáo dùng cùng với abirateron.

**Tương kỵ:** Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

## **10. Tác dụng không mong muốn của thuốc:**

*Tóm tắt dữ liệu an toàn*

Trong một phân tích về các phản ứng bất lợi gộp lại từ các nghiên cứu Pha 3 với abirateron, đã quan sát thấy các phản ứng bất lợi  $\geq 10\%$  bệnh nhân gồm phù ngoại biên, hạ kali máu, tăng



huyết áp, nhiễm trùng đường tiết niệu, và tăng alanin aminotransferase và/hoặc tăng aspartat aminotransferase.

Các phản ứng bất lợi quan trọng khác gồm rối loạn tim, độc tính gan, gãy xương và viêm phế nang dị ứng.

Abirateron có thể gây tăng huyết áp, hạ kali máu và giữ nước do hậu quả của cơ chế tác động dược lực học. Trong các nghiên cứu Pha 3, các phản ứng bất lợi do mineralocorticoid có thể dự đoán trước thường gặp ở bệnh nhân dùng abirateron acetat hơn nhóm giả dược: hạ kali máu 18% so với 8%, tăng huyết áp 22% so với 16% và giữ nước (phù ngoại biên) 23% so với 17%. Ở bệnh nhân điều trị với abirateron acetat so với bệnh nhân dùng giả dược, đã quan sát thấy hạ kali máu Độ 3 và 4 theo CTCAE (phiên bản 4.0) chiếm tỷ lệ tương ứng là 6% so với 1% bệnh nhân, tăng huyết áp Độ 3 và 4 theo CTCAE (phiên bản 4.0) chiếm tỷ lệ tương ứng là 7% so với 5% bệnh nhân và giữ nước (phù ngoại biên) Độ 3 và 4 chiếm tỷ lệ tương ứng là 1% so với 1% bệnh nhân. Những phản ứng do mineralocorticoid nhìn chung có thể được kiểm soát tốt bằng thuốc. Có thể giảm tần suất và mức độ nặng của các phản ứng bất lợi này bằng cách dùng đồng thời với một corticosteroid.

#### *Tóm tắt các phản ứng bất lợi theo dạng bảng*

Trong các nghiên cứu trên bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt tiến triển di căn đang dùng thuốc đồng vận LHRH hay đã được phẫu thuật cắt bỏ tinh hoàn trước đó, abirateron được dùng với liều 1000 mg mỗi ngày kết hợp prednison hay prednisolon liều thấp (5 mg hoặc 10 mg mỗi ngày tùy thuộc vào chỉ định điều trị).

Các phản ứng bất lợi quan sát được trong các nghiên cứu lâm sàng và dữ liệu hậu mãi được liệt kê dưới đây theo mức độ tần suất. Các mức độ tần suất được định nghĩa như sau: rất thường gặp ( $\geq 1/10$ ); thường gặp ( $\geq 1/100$  đến  $< 1/10$ ); ít gặp ( $\geq 1/1.000$  đến  $< 1/100$ ); hiếm gặp ( $\geq 1/10.000$  đến  $< 1/1.000$ ); rất hiếm gặp ( $< 1/10.000$ ) và không rõ (không ước lượng được tần suất dựa trên dữ liệu sẵn có).

Trong mỗi nhóm tần suất, tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự mức độ trầm trọng giảm dần.

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh	rất phổ biến: nhiễm trùng đường tiết niệu phổ biến: nhiễm trùng huyết
Rối loạn hệ miễn dịch	không rõ: phản ứng phản vệ
Rối loạn nội tiết	không phổ biến: suy tuyến thượng thận
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	rất phổ biến: hạ kali máu phổ biến: tăng glycerid máu
Rối loạn tim	phổ biến: suy tim*, đau thắt ngực, loạn nhịp tim, rung nhĩ, mạch nhanh



	không rõ: nhồi máu cơ tim, kéo dài khoảng QT
Rối loạn mạch máu	rất phổ biến: tăng huyết áp
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	hiếm: viêm phế nang dị ứng <sup>a</sup>
Rối loạn đường tiêu hóa	rất phổ biến: tiêu chảy phổ biến: khó tiêu
Rối loạn gan mật	phổ biến: tăng alanin aminotransferase, tăng aspartat aminotransferase
Rối loạn da và mô dưới da	phổ biến: phát ban
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	không phổ biến: bệnh cơ, tiêu cơ vân
Rối loạn thận và tiết niệu	phổ biến: tiểu máu
Rối loạn toàn thân và tình trạng nơi dùng thuốc	rất phổ biến: phù nề ngoại biên
Chấn thương, ngộ độc và biến chứng khi điều trị	phổ biến: gãy xương**
* Suy tim cũng bao gồm cả suy tim sung huyết, rối loạn chức năng thất trái và phân suất tống máu giảm	
** Gãy xương bao gồm mọi loại gãy trừ gãy xương bệnh lý	
<sup>a</sup> Các báo cáo tự phát từ dữ liệu hậu mãi	

Các phản ứng bất lợi Độ 3 theo CTCAE (phiên bản 4.0) dưới đây đã xuất hiện ở bệnh nhân được điều trị với abirateron acetat: hạ kali máu 5%; nhiễm trùng đường tiết niệu 2%, tăng alanin aminotransferase và/hoặc tăng aspartat aminotransferase 4%, tăng huyết áp 6%, gãy xương 2%; phù nề ngoại biên, suy tim, và rung nhĩ, mỗi loại 1%. Tăng triglycerid máu Độ 3 theo CTCAE (phiên bản 4.0) và đau thắt ngực đã xảy ra < 1% bệnh nhân. Độ 4 theo CTCAE (phiên bản 4.0) của các nhiễm trùng đường tiết niệu, tăng alanin aminotransferase và/hoặc tăng aspartat aminotransferase, hạ kali máu, suy tim, rung nhĩ và gãy xương xảy ra < 1% bệnh nhân.

Tăng huyết áp và hạ kali máu được quan sát thấy với tần suất cao hơn ở nhóm đối tượng nhạy cảm với nội tiết (nghiên cứu 3011). 36,7% bệnh nhân tăng huyết áp được báo cáo trong nhóm đối tượng nhạy cảm với nội tiết (nghiên cứu 3011) so với 11,8% và 20,2% trong các nghiên cứu tương ứng 301 và 302. 20,4% bệnh nhân hạ kali máu được báo cáo trong nhóm đối tượng nhạy cảm với nội tiết (nghiên cứu 3011) so với 19,2% và 14,9% trong các nghiên cứu tương ứng 301 và 302.

Tần suất và độ nghiêm trọng của các biến cố bất lợi cao hơn trong phân nhóm bệnh nhân có chỉ số tình trạng thể trạng theo thang điểm ECOG2 ban đầu và cũng như trên phân nhóm bệnh nhân cao tuổi ( $\geq 75$  tuổi).



\*Mô tả các phản ứng bất lợi chọn lọc

*Các phản ứng trên tim mạch*

Cả 3 nghiên cứu Pha 3 không thu nhận bệnh nhân tăng huyết áp không kiểm soát, bệnh tim nặng trên lâm sàng với bằng chứng nhồi máu cơ tim, hoặc thuyên tắc động mạch trong vòng 6 tháng, đau thắt ngực nặng hoặc không ổn định, hay suy tim độ III hoặc IV theo phân loại của NYHA (trong nghiên cứu 301) hoặc suy tim độ II đến độ IV (trong các nghiên cứu 3011 và nghiên cứu 302) hoặc do phân suất tống máu tim < 50%. Tất cả bệnh nhân được thu nhận (cả nhóm bệnh nhân dùng thuốc và nhóm dùng giả dược) được điều trị đồng thời với liệu pháp triệt tiêu androgen, chủ yếu là sử dụng các chất đồng vận LHRH, mà có liên quan với tiểu đường, nhồi máu cơ tim, tai biến mạch máu não và đột tử do tim. Trong các nghiên cứu Pha 3, tần suất phản ứng bất lợi tim mạch trong nhóm dùng abirateron acetat so với nhóm dùng giả dược như sau: rung nhĩ 2,6% so với 2,0%, nhịp tim nhanh 1,9% so với 1,0%, cơn đau thắt ngực 1,7% so với 0,8%, suy tim 0,7% so với 0,2% và rối loạn nhịp 0,7% so với 0,5%.

*Độc tính gan*

Độc tính gan với tăng ALT, AST và bilirubin toàn phần được báo cáo trên các bệnh nhân điều trị bằng abirateron acetat. Qua tất cả các nghiên cứu lâm sàng Pha 3, độc tính gan độ 3 và 4 (như tăng ALT hay AST > 5 lần giới hạn trên của mức bình thường hoặc tăng bilirubin > 1,5 lần giới hạn trên của mức bình thường) được ghi nhận trong khoảng 6% bệnh nhân dùng abirateron acetat, diễn hình trong 3 tháng đầu tiên sau khi bắt đầu điều trị. Trong nghiên cứu 3011, quan sát thấy 8,4% bệnh nhân điều trị với abirateron có độc tính gan Độ 3 hoặc 4. Mười bệnh nhân dùng abirateron đã ngừng điều trị do độc tính gan; hai bệnh nhân đã có độc tính gan Độ 2, sáu bệnh nhân đã có độc tính gan Độ 3, và hai bệnh nhân đã có độc tính gan Độ 4. Không có bệnh nhân nào tử vong do độc tính gan trong nghiên cứu 3011. Trong các nghiên cứu lâm sàng Pha 3, bệnh nhân có ALT hay AST ban đầu cao thường dễ tăng chỉ số xét nghiệm chức năng gan hơn bệnh nhân có chỉ số ban đầu bình thường. Nên tạm ngừng hoặc ngừng điều trị abirateron acetat khi ALT hay AST tăng > 5 lần giới hạn trên của mức bình thường, hoặc bilirubin tăng > 3 lần giới hạn trên của mức bình thường. Có hai trường hợp bệnh nhân được ghi nhận chỉ số chức năng gan tăng cao. Hai bệnh nhân này có chỉ số men gan ban đầu bình thường, ALT hay AST đã tăng 15 đến 40 lần giới hạn trên của mức bình thường và bilirubin đã tăng 2 đến 6 lần giới hạn trên của mức bình thường. Khi ngừng điều trị, chức năng gan của cả hai bệnh nhân đều bình thường trở lại và một bệnh nhân được tái điều trị với abirateron mà không ghi nhận tình trạng men gan tăng lại. Trong nghiên cứu 302, tăng ALT hoặc AST độ 3 hoặc 4 đã được quan sát ở 35 bệnh nhân (6,5%) được điều trị với abirateron acetat. Tình trạng tăng aminotransferase được giải quyết ở tất cả các bệnh nhân chỉ trừ 3 bệnh nhân (2 bệnh nhân có di căn gan nhiều ổ mới, và 1 bệnh nhân có tăng AST khoảng 3 tuần sau liều cuối cùng của abirateron acetat). Trong các nghiên cứu lâm sàng pha 3, ngừng điều trị do tăng ALT và AST hoặc bất thường chức năng gan



lần lượt được báo cáo với 1,1% số bệnh nhân được điều trị với abirateron acetat và 0,6% số bệnh nhân được điều trị với giả dược; không ghi nhận có tử vong do biến cố độc tính gan.

Trong các thử nghiệm lâm sàng, giảm thiểu nguy cơ độc tế bào gan bằng cách không thu nhận các bệnh nhân bị viêm gan hoặc có bất thường đáng kể xét nghiệm chức năng gan tại thời điểm ban đầu. Trong thử nghiệm 3011, đã loại trừ bệnh nhân có nồng độ ALT và AST tại thời điểm ban đầu > 2,5 lần giới hạn trên của mức bình thường, bilirubin >1,5 lần giới hạn trên của mức bình thường hoặc những bệnh nhân viêm gan do virus có triệu chứng hoặc thể hoạt động hoặc bị bệnh gan mạn tính; cổ trướng hoặc rối loạn chảy máu thứ phát do rối loạn chức năng gan. Trong thử nghiệm 301 đã loại trừ bệnh nhân có ALT hoặc AST ban đầu  $\geq$  2,5 lần giới hạn trên của mức bình thường và không di căn gan và >5 lần giới hạn trên của mức bình thường và có di căn gan. Trong thử nghiệm 302, bệnh nhân có di căn gan là không đủ điều kiện tham gia và đã loại trừ những bệnh nhân có nồng độ ALT hoặc AST ban đầu  $\geq$  2,5 lần giới hạn trên của mức bình thường. Các bất thường xét nghiệm chức năng gan xuất hiện ở những bệnh nhân tham gia các thử nghiệm lâm sàng được theo dõi nghiêm ngặt bằng cách đề nghị tạm thời ngừng điều trị và chỉ cho phép tái điều trị khi các chỉ số chức năng gan trở về mức ban đầu của bệnh nhân. Bệnh nhân có ALT hay AST tăng > 20 lần giới hạn trên của mức bình thường không được tái điều trị.

Chưa biết tính an toàn khi tái điều trị cho những bệnh nhân này. Chưa rõ về cơ chế gây độc tế bào gan.

#### *Báo cáo phản ứng bất lợi nghi ngờ*

Báo cáo phản ứng bất lợi nghi ngờ sau khi thuốc được lưu hành trên thị trường là quan trọng để tiếp tục theo dõi cân bằng giữa lợi ích/nguy cơ của thuốc. Các chuyên gia y tế cần báo cáo bất kỳ phản ứng bất lợi nghi ngờ nào qua hệ thống báo cáo quốc gia.

#### *Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc*

##### **11. Quá liều và cách xử trí:**

Kinh nghiệm về việc dùng quá liều abirateron trên người bị giới hạn.

Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Trong trường hợp quá liều, ngưng sử dụng và các biện pháp hỗ trợ chung được thực hiện, bao gồm theo dõi loạn nhịp tim, hạ kali huyết và các dấu hiệu và triệu chứng giữ nước. Chức năng gan cũng nên được đánh giá.

##### **12. Đặc tính dược lực học:**

*Nhóm dược lý: Thuốc tác động trên hệ nội tiết. Nhóm kháng Androgens*

*Mã ATC: L02BX03*

Abirateron làm giảm lượng testosterone và các androgen khác trong huyết thanh xuống mức thấp hơn so với khi dùng đồng vận LHRH đơn thuần hoặc phẫu thuật cắt tinh hoàn. Tác dụng này do sự ức chế chọn lọc men CYP17 cần thiết cho sinh tổng hợp androgen. Kháng nguyên đặc hiệu tiền liệt tuyến (Prostate specific antigen – PSA) là dấu ấn sinh học ở các bệnh nhân ung thư



tuyến tiền liệt. Trong một nghiên cứu lâm sàng pha 3 ở bệnh nhân đã thất bại với hóa trị với taxan trước đó, 38% bệnh nhân được điều trị bằng abirateron acetat được ghi nhận giảm ít nhất 50% so với mức PSA ban đầu so với 10% bệnh nhân được điều trị bằng giả dược.

#### **Cơ chế tác dụng:**

Trên in vivo, abirateron acetat được chuyển hóa thành abirateron, một chất ức chế sinh tổng hợp androgen. Cụ thể, abirateron ức chế chọn lọc men 17 $\alpha$ -hydroxylase/C17,20-lyase (CYP17). Men này được bộc lộ trong và cần thiết cho quá trình sinh tổng hợp androgen ở tinh hoàn, tuyến thượng thận và khối u mô tiền liệt tuyến. CYP17 xúc tác quá trình chuyển đổi pregnenolon và progesteron thành các tiền chất của testosterone, DHEA và androstenedion, tương ứng, bằng việc hydroxyl hóa vị trí 17 $\alpha$  và chia cắt nối C17,20. Ức chế CYP17 cũng dẫn đến tăng sản xuất mineralocorticoid tại tuyến thượng thận.

Các phương pháp điều trị làm giảm nồng độ androgen sẽ có hiệu quả trên ung thư tiền liệt tuyến nhạy cảm với androgen. Các biện pháp điều trị triệt tiêu androgen như điều trị với các đồng vận LHRH hay cắt tinh hoàn, làm giảm tạo ra androgen từ tinh hoàn nhưng không ảnh hưởng đến sự tạo thành androgen tại tuyến thượng thận hay khối u. Điều trị với Abirateron làm giảm nồng độ testosterone huyết thanh xuống đến mức không phát hiện được (bằng các định lượng thương mại) khi điều trị kết hợp với đồng vận LHRH (hay phẫu thuật cắt tinh hoàn).

#### **13. Đặc tính dược động học:**

Dược động học của abirateron và abirateron acetat sau khi uống abirateron acetat được nghiên cứu trên những người khỏe mạnh, các bệnh nhân ung thư tiền liệt tuyến tiến triển di căn và những người không bị ung thư có suy chức năng gan hoặc thận. Abirateron acetat được chuyển hóa nhanh chóng trong cơ thể (*in vivo*) thành abirateron, một chất có tác dụng ức chế sinh tổng hợp androgen.

#### **Hấp thu**

Sau khi uống abirateron acetat lúc đói, nồng độ abirateron trong huyết tương đạt tối đa khoảng 2 giờ.

So với lúc đói, uống abirateron acetat cùng với thức ăn làm gia tăng nồng độ trung bình toàn thân của abirateron đến 10 lần (AUC) và 17 lần ( $C_{max}$ ), tùy thuộc vào lượng mỡ có trong thức ăn. Do thay đổi tính chất và thành phần thức ăn nên uống abirateron trong bữa ăn có khả năng dẫn đến nồng độ thuốc thay đổi cao khác nhau. Vì vậy không được dùng abirateron cùng thức ăn. Nên uống abirateron ít nhất một giờ trước khi ăn hoặc ít nhất hai giờ sau khi ăn. Nên nuốt nguyên viên thuốc với nước.

#### **Phân bố**

Khả năng gắn kết với protein trong huyết tương người của 14C-abirateron lên tới 99,8%. Thể tích phân bố biểu kiến khoảng 5.630 L, cho thấy abirateron phân bố rộng rãi đến các tổ chức mô ngoại biên.



### *Chuyển dạng sinh học*

Sau khi uống 14C-abirateron acetat dạng viên nang, abirateron acetat được thủy phân thành abirateron, chất này được tiếp tục chuyển hóa qua các phản ứng sulfat hóa, hydroxyl hóa và oxid hóa chủ yếu tại gan. Đa số hoạt chất đánh dấu phóng xạ lưu hành trong máu (gần 92%) được thấy dưới dạng các chất chuyển hóa của abirateron. Trong 15 chất chuyển hóa có thể phát hiện được có 2 chất chính là abirateron sulphat và N-oxide abirateron sulphat, mỗi chất chiếm khoảng 43% tổng hoạt chất đánh dấu phóng xạ.

### *Thời trừ*

Ở người khỏe mạnh, thời gian bán thải trung bình của abirateron trong huyết tương xấp xỉ 15 giờ. Sau khi uống 1.000 mg 14C-abirateron acetat, gần 88% liều có hoạt chất đánh dấu phóng xạ được thấy trong phân và khoảng 5% trong nước tiểu. Các hợp chất chính hiện diện trong phân là abirateron acetat dạng chưa chuyển hóa (xấp xỉ 55% của liều uống) và abirateron (xấp xỉ 22% của liều uống).

### *Suy gan*

Được động học của abirateron acetat được nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình tồn tại trước đó (Child-Pugh loại A và loại B tương ứng) và trên nhóm người đối chứng khỏe mạnh. Sau khi uống liều đơn 1000 mg, ở các bệnh nhân đang bị suy gan nhẹ và trung bình nồng độ toàn thân của abirateron đã gia tăng khoảng 11% (bệnh nhân suy gan nhẹ) và 260% (bệnh nhân suy gan trung bình). Thời gian bán thải trung bình của abirateron kéo dài đến khoảng 18 giờ ở bệnh nhân suy gan nhẹ và khoảng 19 giờ trên bệnh nhân suy gan trung bình.

Trong một thử nghiệm khác, dược động học của abirateron được đánh giá ở các đối tượng suy gan nặng tồn tại từ trước (n=8) (Child-Pugh loại C) và 8 đối tượng đối chứng khỏe mạnh với chức năng gan bình thường. AUC với abirateron đã tăng khoảng 600% và tỷ lệ thuốc tự do tăng 80% ở các đối tượng suy gan nặng so với các đối tượng có chức năng gan bình thường. Không chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan nhẹ tồn tại từ trước. Thận trọng khi sử dụng abirateron acetat ở bệnh nhân suy gan trung bình, khi mà lợi ích phải vượt trội rõ ràng so với nguy cơ tiềm ẩn. Không nên dùng abirateron acetat cho bệnh nhân suy gan nặng.

Có thể cần tạm ngừng điều trị và điều chỉnh liều đối với bệnh nhân có xuất hiện độc tính tế bào gan trong khi dùng abirateron.

### *Suy thận*

Được động học của abirateron acetat được so sánh giữa nhóm bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối phải lọc thận định kỳ và nhóm đối chứng có chức năng thận bình thường. Không ghi nhận tăng nồng độ toàn thân của abirateron sau uống liều đơn 1000 mg ở nhóm bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối đang lọc thận định kỳ. Không cần giảm liều abirateron trên bệnh nhân suy thận



kể cả suy thận nặng. Tuy nhiên, không có kinh nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt và suy thận nặng. Thận trọng khi sử dụng ở các bệnh nhân này.

**14. Quy cách đóng gói:** Hộp 6 vỉ x 10 viên, Hộp 1 lọ HDPE 60 viên

**15. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:**

Bảo quản: Bảo quản dưới 30°C. Tránh ẩm.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất

Tiêu chuẩn chất lượng: Nhà sản xuất

**16. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất thuốc:**

**M/s Jodas Expoim Pvt. Ltd.**

Địa chỉ: Plot. No. 55, Phase-III, Biotech Park, Karkapatla (V), Markook (M), Siddipet (D),  
Telangana, Ấn Độ

