

14 UT 1102

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 20 / 03 / 2019

UnVarnishedArea
Not to be printed

Fasting lap shall be un-washed with minimum 10 min

Kailash Kumar Patki

COMPOSITION

Each film coated tablet contains:
Abiraterone Acetate USP 250 mg
Colour: Titanium Dioxide

Dosage:
Please refer to the package insert

Store below 30°C.
Protect from light and moisture.
Keep out of reach of children.
Code No.: AP/DRUGS/53/2007
M.L. No.: 33/V/P/AP/2007/E/R
MM Reg. No.:
Visa No.:
GTIN:

Dr.Reddy's

ABIRATRED

Abiraterone Acetate Tablets USP 250 mg

120 Tablets 250 mg

Manufactured in India by:
Dr. Reddy's Laboratories LTD,
Formulation Unit - VII, Plot No. P1 to P9,
Phase - III, VSEZ, Duvvada,
Visakhapatnam District 530046,
Andhra Pradesh, India.

Batch No:
Mfg date:
Exp date:

Un Varnished Area
Not to be printed

1500xxxxx

100% of actual size artwork

	Product Name: ABIRATRED 250 mg	Component: Label	
	Market: Vietnam	No. of Colours: 03	
	Manufacturing Location:	List of Colours:	
Version No: 02		 15B C	 20B1 C
Date: 10.01.2018	SAP Code: 1500xxxxx	 15C C	
Change History: New Artwork (10.01.2018) Text Corrections Done (10.01.2018)			

Kailash Uday Patki

Kailash Uday Patki



MLC

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

ABIRATRED

(Viên nén bao phim abirateron acetat 250 mg)

THUỐC ĐỘC

Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

THÀNH PHẦN

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Dược chất: abirateron acetat 250 mg

Tá dược: lactose monohydrat, cellulose vi tinh thể, croscarmellose natri, povidon, natri lauryl sulfat, colloidal silicon dioxyd, magnesi stearat, opadry White OY-58900.

DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén bao phim.

CHỈ ĐỊNH

Abirateron được chỉ định dùng đồng thời với prednison hoặc prednisolon cho các trường hợp:

- Ung thư tiền liệt tuyến di căn đề kháng với liệu pháp loại bỏ hormon sinh dục nam trên bệnh nhân nam trưởng thành, không có triệu chứng hoặc có triệu chứng nhẹ sau khi thất bại trong liệu pháp điều trị loại bỏ androgen và chưa có chỉ định hóa trị liệu trên lâm sàng.

- Ung thư tiền liệt tuyến di căn đề kháng với liệu pháp loại bỏ hormon sinh dục nam trên bệnh nhân nam trưởng thành, bệnh đang tiến triển hoặc sau chế độ hóa trị dựa trên docetaxel.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều lượng

Liều đề nghị là 1000 mg (4 viên 250 mg), dùng liều duy nhất mỗi ngày, không được sử dụng cùng với thức ăn (xem thêm thông tin cách dùng). Nếu dùng chung với thức ăn sẽ làm tăng tác dụng toàn thân của abirateron.

Abirateron được dùng cùng với prednison hoặc prednisolon liều thấp. Liều khuyến cáo của prednison hoặc prednisolon là 10 mg mỗi ngày.

Loại bỏ hormon sinh dục nam bằng chất tương tự LHRH nên được duy trì trên những bệnh nhân không loại bỏ tinh hoàn bằng phẫu thuật.

Transaminase huyết thanh nên được đo trước khi bắt đầu điều trị, mỗi 2 tuần cho 3 tháng đầu điều trị đầu và sau đó là đo hàng tháng. Huyết áp, kali huyết thanh và khả năng giữ nước nên được theo dõi hàng tháng. Tuy nhiên, những bệnh nhân có nguy cơ suy tim xung huyết rõ rệt nên được theo dõi mỗi 2 tuần cho 3 tháng đầu điều trị và hàng tháng sau đó.

Với những bệnh nhân có tiền sử hạ kali máu hoặc hạ kali máu đang tiến triển trong khi điều trị với abirateron, phải theo dõi duy trì nồng độ kali của bệnh nhân ≥ 4.0 mM.

Với những bệnh nhân biểu hiện độc tính cấp độ ≥ 3 bao gồm tăng huyết áp, hạ kali huyết, phù nề và các độc tính non-mineralocorticoid khác, không chỉ định điều trị và nên thiết lập một sự quản lý y khoa thích hợp. Không nên bắt đầu điều trị lại bằng abirateron cho đến khi những triệu chứng độc tính được đưa về cấp độ 1 hoặc về giá trị cơ bản.

Trong trường hợp có ngày quên uống một trong 2 thuốc abirateron, prednison hoặc prednisolon, hôm sau vẫn uống với liều bình thường.

Độc tính trên gan

Với những bệnh nhân có biểu hiện độc tính trên gan trong quá trình điều trị (tăng alanin aminotransferase [ALT] hoặc tăng aspartat aminotransferase [AST] trên 5 lần so với giới hạn trên của mức bình thường [ULN], nên ngừng ngay lập tức việc điều trị. Điều trị trở lại sau đó khi các

thử nghiệm chức năng gan trở về giá trị cơ bản của bệnh nhân với liều giảm còn 500 mg (2 viên) một lần mỗi ngày. Với bệnh nhân đang được điều trị lại, transaminase nên được theo dõi tối thiểu mỗi 2 tuần trong 3 tháng đầu và mỗi tháng sau đó. Nếu độc tính trên gan xảy ra lại ở liều giảm 500 mg/ ngày, nên ngưng điều trị.

Với những bệnh nhân biểu hiện độc tính gan dữ dội (ALT hoặc AST cao 20 lần so với giới hạn trên của mức bình thường) vào bất cứ khi nào trong khi điều trị, nên ngưng điều trị và không nên tái điều trị.

Suy gan

Không điều chỉnh liều trên bệnh nhân có tiền sử suy gan nhẹ, Child-Pugh cấp A.

Suy gan trung bình (Child-Pugh cấp B) cho thấy sự tăng tiếp xúc của cơ thể với abirateron khoảng 4 lần sau khi uống liều đơn abirateron acetat 1000 mg. Không có dữ liệu lâm sàng về mặt an toàn hoặc hiệu quả của liều đa abirateron acetat khi sử dụng cho bệnh nhân suy gan trung bình hoặc nặng (Child-Pugh cấp B hoặc C). Có thể dự đoán không cần điều chỉnh liều. Việc sử dụng abirateron nên được đánh giá cẩn thận trên những bệnh nhân suy gan trung bình, những người mà lợi ích điều trị vượt trội rõ ràng hơn nguy cơ. Không nên sử dụng abirateron cho bệnh nhân suy gan nặng.

Suy thận

Không điều chỉnh liều trên bệnh nhân suy thận. Tuy nhiên, chưa có kinh nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân ung thư tiền liệt tuyến và suy thận nặng. Thận trọng trên những bệnh nhân này.

Trẻ em

Không thích hợp sử dụng abirateron cho nhóm trẻ em.

Cách dùng

Abirateron nên dùng sau khi ăn ít nhất 2 giờ và không ăn ít nhất 1 giờ sau khi uống thuốc. Nuốt nguyên viên với nước.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Nhạy cảm với hoạt chất hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.
- Phụ nữ mang thai hoặc có khả năng mang thai.
- Suy gan nặng [Child-Pugh cấp C].

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

Tăng huyết áp, hạ kali huyết, giữ nước và suy tim liên quan đến tăng quá mức mineralcorticoid
Abirateron có thể gây tăng huyết áp, hạ kali huyết và giữ nước như là hậu quả của sự tăng nồng độ mineralocorticoid từ sự ức chế CYP17. Sử dụng phối hợp với một corticosteroid sẽ ngăn cản sự tiết hormon adrenocorticotrophic (ACTH), dẫn đến giảm tác dụng và làm trầm trọng thêm những phản ứng bất lợi này. Cần thận trọng khi điều trị cho những bệnh nhân mà vấn đề về y khoa của họ có thể bị nguy hại bởi sự tăng huyết áp, hạ kali huyết (ví dụ như đang điều trị thuốc trợ tim glycosid), hoặc giữ nước (ví dụ bệnh nhân suy tim), làm trầm trọng hoặc không hồi phục cơn đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim gần hoặc loạn nhịp thất và những bệnh nhân suy thận nặng.

Abirateron nên được dùng thận trọng trên bệnh nhân có vấn đề về tim mạch. Các nghiên cứu pha 3 đã thực hiện với abirateron loại trừ những bệnh nhân tăng huyết áp không kiểm soát, bệnh tim lâm sàng rõ rệt có bằng chứng nhồi máu cơ tim, hoặc huyết khối động mạch trong 6 tháng trước, cơn đau thắt ngực dữ dội và không hồi phục, hoặc suy tim cấp độ III hoặc IV theo phân loại của Hiệp hội tim mạch New York NYHA (nghiên cứu 301) hoặc suy tim cấp độ từ II đến IV (nghiên cứu 302), hoặc số đo phân suất tống máu của tim < 50%. Trong nghiên cứu 302, những bệnh nhân rung nhĩ, hoặc loạn nhịp tim cần điều trị được loại trừ. Độ an toàn trên bệnh nhân có phân suất tống máu của tâm thất trái (LVEF) < 50% hoặc suy tim cấp độ III hoặc IV theo NYHA (trong nghiên cứu 302) hoặc suy tim cấp độ từ II đến IV theo NYHA (trong nghiên cứu 302) thì không được thiết lập. Trước khi điều trị cho những bệnh nhân có nguy cơ đáng chú ý về suy tim xung huyết (ví dụ như tiền sử suy tim, tăng huyết áp không kiểm soát, hoặc các triệu chứng tim trên tim như thiếu máu cơ tim), cần xem xét đến việc có được một đánh giá chức năng tim (như siêu âm tim). Trước khi điều

trị bằng abirateron, bệnh nhân suy tim nên được điều trị và chức năng tim là tối ưu. Tăng huyết áp, hạ kali huyết và giữ nước nên được điều trị và kiểm soát. Trong quá trình điều trị, huyết áp, kali huyết thanh, giữ nước (tăng cân, phù ngoại biên), và các dấu hiệu và triệu chứng khác của suy tim xung huyết phải được theo dõi mỗi 2 tuần trong 3 tháng, sau đó theo dõi mỗi tháng và những bất thường phải được điều trị. Kéo dài khoảng QT nên được theo dõi trên những bệnh nhân có tiền sử hạ kali huyết kết hợp điều trị với abirateron. Đánh giá chức năng tim như là một chỉ định lâm sàng, thiết lập một sự quản lý phù hợp và xem xét khả năng ngưng điều trị nếu có một sự suy giảm lâm sàng đáng chú ý trên chức năng tim.

Độc tính trên gan và suy gan

Việc tăng cao các enzym gan dẫn đến ngưng điều trị hoặc điều chỉnh liều xảy ra phải có những nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát. Nồng độ transaminase huyết thanh nên được đo trước khi bắt đầu điều trị, mỗi 2 tuần trong 3 tháng đầu tiên, và hàng tháng sau đó. Nếu những triệu chứng lâm sàng hoặc có dấu hiệu gợi ý nhiễm độc gan phát triển, nồng độ transaminase phải được đo ngay lập tức. Nếu bất kỳ lúc nào, ALT hoặc AST tăng trên 5 lần giới hạn trên của mức bình thường, việc điều trị phải dừng ngay lập tức và theo dõi chặt chẽ chức năng gan. Việc tái điều trị với liều giảm có thể xảy ra chỉ khi nào các thử nghiệm chức năng gan trở về giá trị cơ bản của bệnh nhân.

Nếu bệnh nhân phát triển độc tính trên gan dữ dội (ALT hoặc AST cao 20 lần so với giới hạn trên của mức bình thường) bất cứ khi nào trong quá trình điều trị, ngưng điều trị và không tái điều trị. Những bệnh nhân viêm gan do virus đang hoạt động hoặc đang có triệu chứng bị loại trừ khỏi các thử nghiệm lâm sàng, vì vậy không có dữ liệu hỗ trợ cho việc sử dụng abirateron trên nhóm này.

Không có dữ liệu an toàn và hiệu quả về mặt lâm sàng của việc sử dụng liều đa abirateron acetat khi điều trị cho các bệnh nhân suy gan trung bình và nặng (Child-Pugh cấp B hoặc C). Việc sử dụng abirateron nên được đánh giá cẩn thận trên những bệnh nhân suy gan trung bình, những người mà lợi ích điều trị vượt trội rõ ràng hơn nguy cơ. Không nên sử dụng abirateron cho bệnh nhân suy gan nặng.

Có những báo cáo hiếm sau khi đưa thuốc ra thị trường về suy gan cấp và viêm gan tối cấp, một số có tử vong.

Sự ngừng corticosteroid và phạm vi các tình trạng stress

Khuyến cáo nên thận trọng và theo dõi suy vô thượng thận có thể xảy ra nếu bệnh nhân ngừng sử dụng prednison hoặc prednisolon. Nếu abirateron được tiếp tục sử dụng sau khi ngừng corticosteroid, bệnh nhân cần được theo dõi các triệu chứng do tăng mineralcorticoid quá mức.

Trên những bệnh nhân có dùng prednison hoặc prednisolon phải chịu stress bất thường, liều tăng corticosteroid có thể đã được chỉ định trước đó, trong khi hoặc sau tình trạng stress.

Mật độ xương

Sự giảm mật độ xương có thể xảy ra trên những người ung thư tiền liệt tuyến di căn tiến triển (ung thư tiền liệt tuyến đề kháng với liệu pháp loại bỏ hormone sinh dục nam). Việc sử dụng abirateron phối hợp với glucocorticoid có thể làm tăng phản ứng phụ này.

Việc sử dụng ketoconazole trước đó

Tốc độ đáp ứng thấp hơn có thể được dự kiến trên những bệnh nhân đã được điều trị trước với ketoconazol cho bệnh ung thư tiền liệt tuyến.

Tăng đường huyết

Sử dụng glucocorticoid có thể làm tăng đường huyết, vì vậy lượng đường huyết nên được đo thường xuyên trên bệnh nhân đái tháo đường.

Việc sử dụng cùng với hóa trị

Tính an toàn và hiệu quả của việc dùng abirateron đồng thời với hóa trị liệu gây độc tế bào chưa được thiết lập.

Nguy cơ tiềm ẩn

Thiếu máu và rối loạn chức năng tình dục có thể xảy ra trên những người đàn ông bệnh ung thư tiền liệt tuyến di căn đề kháng với liệu pháp loại bỏ hormone sinh dục nam đang điều trị bằng abirateron.

Các ảnh hưởng trên cơ xương

Các ca bệnh cơ xương đã được báo cáo trên những bệnh nhân được điều trị bằng abirateron. Vài bệnh nhân có globin cơ niệu kịch phát (rhabdomyolysis) với suy thận. Hầu hết các trường hợp phát triển trong tháng đầu tiên điều trị và tái điều trị sau khi ngưng abirateron. Khuyến cáo nên thận trọng trên những bệnh nhân được điều trị phối hợp với những thuốc được biết có liên quan đến bệnh cơ/ globin cơ niệu kịch phát.

Tương tác với các thuốc khác

Tránh sử dụng những thuốc cảm ứng mạnh với CYP3A4 trong quá trình điều trị ngoại trừ không còn chọn lựa điều trị khác, do nguy cơ giảm tiếp xúc với abirateron.

PHỤ NỮ MANG THAI, CHO CON BÚ VÀ KHẢ NĂNG SINH SẢN

Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản

Không có dữ liệu trên người đối với việc sử dụng abirateron trong thai kỳ và thuốc này không sử dụng cho phụ nữ độ tuổi sinh sản.

Tránh thai trên nam và nữ giới

Không biết abirateron hoặc sản phẩm chuyển hóa của nó có hiện diện trong tinh dịch không. Cần sử dụng bao cao su nếu bệnh nhân có hoạt động tình dục với phụ nữ mang thai. Nếu bệnh nhân có hoạt động tình dục với phụ nữ độ tuổi sinh sản, cần sử dụng bao cao su kết hợp với biện pháp tránh thai hiệu quả. Nghiên cứu trên động vật cho thấy có độc tính sinh sản.

Thai kỳ

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

Cho con bú

Abirateron không dùng cho phụ nữ

Khả năng sinh sản

Abirateron có ảnh hưởng lên khả năng sinh sản của chuột đực và cái, nhưng những hiệu quả này không thuận nghịch hoàn toàn.

TÁC ĐỘNG TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

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

TƯƠNG TÁC THUỐC

Ảnh hưởng của thức ăn

Việc dùng thuốc cùng với thức ăn làm gia tăng đáng kể việc hấp thu abirateron acetat. Hiệu quả và an toàn khi dùng chung với thức ăn chưa được thiết lập do đó thuốc này không được dùng cùng với thức ăn.

Tương tác với các thuốc khác

Tiềm ẩn ảnh hưởng của các thuốc khác đến abirateron

Trong một nghiên cứu tương tác dược động học lâm sàng trên những đối tượng khỏe mạnh đã được điều trị trước đó bằng rifampicin cảm ứng CYP3A4 mạnh, 600 mg/ngày trong 6 ngày, sau đó dùng một liều đơn abirateron acetat 1000 mg, AUC_∞ plasma trung bình của abirateron đã giảm 55%.

Nên tránh dùng những thuốc cảm ứng mạnh CYP3A4 (như phenytoin, carbamazepin, rifampicin, rifabutin, rifapentin, phenobarbital, St John's wort [*Hypericum perforatum*]) trong quá trình điều trị, ngoại trừ không còn chọn lựa điều trị nào khác.

Trong một nghiên cứu tương tác dược động học lâm sàng riêng rẽ trên những đối tượng khỏe mạnh, phối hợp với ketoconazol, một chất ức chế CYP3A4 mạnh, không cho thấy có ảnh hưởng lâm sàng có ý nghĩa trên dược động học của abirateron.

Tiềm ẩn ảnh hưởng với các thuốc khác

Abirateron là một chất ức chế các enzym chuyển hóa thuốc tại gan CYP2D6 và CYP2C8. Trong một nghiên cứu để xác định hiệu quả của abirateron acetat (kết hợp với prednison) lên liều đơn của

một cơ chất CYP2D6 là dextromethorphan. AUC của dextromethorphan đã tăng lên khoảng 2.9 lần. AUC₂₄ cho dextromethorphan, một chất chuyển hóa có hoạt tính của dextromethorphan, tăng lên khoảng 33%.

Khuyến cáo nên thận trọng khi sử dụng cùng với các thuốc được hoạt hóa hoặc được chuyển hóa bởi CYP2D6, đặc biệt với các thuốc có chỉ số điều trị (therapeutic index) hẹp. Nên xem xét giảm liều các thuốc có chỉ số điều trị hẹp được chuyển hóa bởi CYP2D6. Ví dụ các thuốc được chuyển hóa bởi CYP2D6 gồm metoprolol, propranolol, desipramin, venlafaxin, haloperidol, risperidon, propafenon, flecainid, codein, oxycodon và tramadol (3 thuốc sau cùng cần CYP2D6 để tạo chất chuyển hóa có hoạt tính giảm đau).

Trong một thử nghiệm tương tác thuốc-thuốc CYP2C8 trên những đối tượng khỏe mạnh, AUC của pioglitazon đã tăng 46% và các AUC cho M-III và M-IV, là các chất chuyển hóa có hoạt tính của pioglitazon, mỗi AUC tăng 10% khi pioglitazon được dùng cùng với một liều đơn abirateron acetat 1000 mg. Mặc dù những kết quả này cho thấy không tăng việc tiếp xúc có ý nghĩa về mặt lâm sàng được dự đoán khi abirateron phối hợp với những thuốc được thải trừ chủ yếu bởi CYP2C8, bệnh nhân vẫn nên được theo dõi các dấu hiệu độc tính liên quan đến cơ chất CYP2C8 có chỉ số điều trị hẹp nếu sử dụng đồng thời.

In vitro, các chất chuyển hóa chủ yếu của abirateron sulphat và N-oxide abirateron sulphat biểu hiện có ngăn cản chất vận chuyển hấp thu của gan OATP1B1 và như là một hệ quả, nó có thể gây tăng nồng độ của các thuốc được thải trừ bởi OATP1B1. Không có dữ liệu lâm sàng có sẵn để khẳng định chất vận chuyển dựa trên sự tương tác.

Sử dụng cùng với các thuốc được biết làm kéo dài khoảng QT

Vì việc điều trị loại bỏ androgen có thể kéo dài khoảng QT, khuyến cáo nên thận trọng khi sử dụng abirateron cùng với các thuốc được biết có kéo dài khoảng QT hoặc các thuốc có khả năng gây xoắn đỉnh cấp độ IA (ví dụ như quinidin, disopyramid) hoặc cấp độ III (ví dụ như amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), thuốc chống loạn nhịp tim, methadon, moxifloxacin, antipsychotics, v.v.

Sử dụng cùng với Spironolacton

Spironolacton liên kết với thụ thể androgen và có thể làm tăng nồng độ kháng nguyên đặc hiệu tiền liệt tuyến (PSA). Việc sử dụng với abirateron không được đề nghị.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Tóm tắt hồ sơ an toàn

Phần lớn các phản ứng không mong muốn xuất hiện là phù ngoại biên, hạ kali huyết, tăng huyết áp và nhiễm trùng đường tiết niệu. Các phản ứng bất lợi quan trọng khác bao gồm các rối loạn về tim, độc tính trên gan, gãy xương, và viêm phổi dị ứng.

Abirateron có thể gây tăng huyết áp, hạ kali huyết và giữ nước như là hệ quả dược lực của cơ chế tác động của nó. Trong những nghiên cứu lâm sàng, các phản ứng bất lợi về mineralocorticoid đã tiên liệu được thấy phổ biến hơn trên những bệnh nhân được điều trị bằng abirateron acetat so với những bệnh nhân dùng giả dược: hạ kali huyết 21% so với 11%, tăng huyết áp 16% so với 11% và giữ nước (phù ngoại biên) 26% so với 20%. Trên những bệnh nhân được điều trị bằng abirateron acetat, hạ kali huyết cấp 3 và 4 theo tiêu chuẩn CTCAE (phiên bản 3.0), và tăng huyết áp theo tiêu chuẩn CTCAE (phiên bản 3.0) cấp 3 và 4 được theo dõi tương ứng trên 4% và 2% bệnh nhân. Các phản ứng mineralocorticoid, một cách khái quát, có thể được kiểm soát thành công về mặt y khoa. Việc sử dụng đồng thời một chất thuộc nhóm corticosteroid làm giảm tác động và mức độ nghiêm trọng của các phản ứng bất lợi này.

Bảng tóm tắt các phản ứng không mong muốn

Những nghiên cứu trên các bệnh nhân ung thư tiền liệt tuyến tiến triển có di căn đang sử dụng chất tương tự hormon giải phóng lutropin (LHRH), hoặc đã cắt bỏ tinh hoàn, dùng abirateron liều 1000 mg/ ngày phối hợp với liều thấp prednison hoặc prednisolon (10 mg/ ngày).

Các phản ứng bất lợi đã theo dõi trong nghiên cứu lâm sàng và kinh nghiệm sau khi đưa ra thị trường được liệt kê dưới đây theo phân loại tần số. Các phân loại tần số được xác định như sau: rất

thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), không thường 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 được biết (tần số xuất hiện không được đánh giá từ các dữ liệu có sẵn). Trong mỗi nhóm tần số, các tác động không mong muốn được thể hiện trong thứ tự giảm dần mức độ nghiêm trọng.

Bảng 1: Các phản ứng không mong muốn được xác định trong nghiên cứu lâm sàng và sau khi đưa ra thị trường

Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng	Rất thường gặp: nhiễm trùng đường tiết niệu Thường gặp: nhiễm trùng huyết
Rối loạn nội tiết	Không thường gặp: suy thượng thận
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Rất thường gặp: hạ kali huyết Thường gặp: tăng triglycerid máu
Rối loạn về tim	Thường gặp: suy tim*, đau thắt ngực, loạn nhịp tim, rung tâm nhĩ, nhịp tim nhanh Không được biết: nhồi máu cơ tim, kéo dài khoảng QT
Rối loạn mạch máu	Rất thường gặp: tăng huyết áp
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Hiếm gặp: viêm phổi dị ứng ^a
Rối loạn tiêu hóa	Rất thường gặp: tiêu chảy Thường gặp: chứng khó tiêu
Rối loạn gan mật	Thường gặp: alanin aminotransferase tăng, aspartat aminotransferase tăng Hiếm gặp: viêm gan tối cấp, suy gan cấp
Rối loạn da và mô dưới da	Thường gặp: phát ban
Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết	Không thường gặp: bệnh cơ, globin cơ niệu kịch phát
Rối loạn về thận và tiết niệu	Thường gặp: đái ra máu
Các rối loạn chung và các phản ứng tại đường sử dụng	Rất thường gặp: phù ngoại biên
Chấn thương, ngộ độc và các biến chứng do phương pháp điều trị	Rhường gặp: gãy xương**

* Suy tim bao gồm suy tim xung huyết, rối loạn chức năng thất trái và phân suất tống máu giảm.
** Gãy xương bao gồm các loại gãy xương ngoại trừ gãy xương bệnh lý.
^a Các báo cáo tự phát từ kinh nghiệm sau khi đưa ra thị trường.
Các phản ứng bất lợi cấp 3 theo CTCAE (phiên bản 3.0) sau đây đã xảy ra trên bệnh nhân được điều trị bằng abirateron acetat: hạ kali huyết 3%; nhiễm trùng đường tiết niệu, tăng alanine aminotransferase, tăng huyết áp, tăng aspartate aminotransferase, gãy xương 2%, phù ngoại biên, suy tim, và rung tâm nhĩ 1% cho mỗi loại. Tăng triglycerid máu và đau thắt ngực cấp 3 theo CTCAE (phiên bản 3.0) xảy ra trên < 1% bệnh nhân. Phù ngoại biên, hạ kali huyết, nhiễm trùng đường tiết niệu, suy tim và gãy xương cấp 4 theo CTCAE (phiên bản 3.0) xảy ra trên < 1% bệnh nhân.

Mô tả về các phản ứng bất lợi được lựa chọn

Các phản ứng tim mạch

Cả 2 nghiên cứu pha 3 loại trừ những bệnh nhân tăng huyết áp không kiểm soát, bệnh tim rõ rệt trên lâm sàng có bằng chứng nhồi máu cơ tim, hoặc huyết khối động mạch trong 6 tháng trước, cơn đau thắt ngực dữ dội và không hồi phục, hoặc suy tim cấp độ III hoặc IV theo phân loại của Hiệp hội tim mạch New York NYHA(nghiên cứu 301) hoặc suy tim cấp độ từ II đến IV (nghiên cứu 302), hoặc số đo phân suất tống máu của tim < 50%. Tất cả bệnh nhân tham gia (cả bệnh nhân được

điều trị bằng hoạt chất và giả dược) được điều trị đồng thời bằng giải pháp loại bỏ androgen, chủ yếu bằng cách sử dụng chất tương tự LHRH, mà việc sử dụng này có liên quan đến đái tháo đường, nhồi máu cơ tim, tai biến mạch máu não và đột tử do tim. Phạm vi ảnh hưởng của các phản ứng bất lợi lên tim mạch trong các nghiên cứu pha 3 trên những bệnh nhân có uống abirateron so với những bệnh nhân dùng giả dược như sau: tăng huyết áp 14.5% so với 10.5%, rung tâm nhĩ 3.4% so với 3.4%, nhịp tim nhanh 2.8% so với 1.7%, đau thắt ngực 1.9% so với 0.9%, suy tim 1.9% so với 0.6%, và loạn nhịp tim 1.1% so với 0.4%.

Độc tính trên gan

Độc tính trên gan có ALT cao, aspartat transaminase (AST) và bilirubin toàn phần được báo cáo trên những bệnh nhân được điều trị bằng abirateron acetat. Qua tất cả những nghiên cứu lâm sàng, mức độ cao trong các thử nghiệm chức năng gan (ALT hoặc AST tăng $> 5 \times \text{ULN}$ hoặc bilirubin tăng $> 1.5 \times \text{ULN}$) được báo cáo trên khoảng 4% bệnh nhân có dùng abirateron acetat, tiêu biểu trong 3 tháng đầu sau khi bắt đầu điều trị. Trong nghiên cứu lâm sàng 301, những bệnh nhân có giá trị cơ bản ALT hoặc AST đã cao thì có nhiều khả năng có mức cao trong các thử nghiệm chức năng gan hơn là những người bắt đầu với giá trị bình thường. Khi mức cao của hoặc là ALT hoặc AST $> 5 \times \text{ULN}$, hoặc mức cao của bilirubin $> 3 \times \text{ULN}$ đã được theo dõi, không chỉ định điều trị bằng abirateron acetat hoặc ngưng điều trị. Trong 2 trường hợp đã đánh dấu, có tăng thêm các thử nghiệm chức năng gan. Hai bệnh nhân này có giá trị cơ bản chức năng gan bình thường, đã tăng mức cao ALT hoặc AST từ 15 lên 40 $\times \text{ULN}$ và mức cao bilirubin từ 2 lên 6 $\times \text{ULN}$. Nhờ ngưng điều trị, cả hai bệnh nhân đã trở lại bình thường trong các thử nghiệm chức năng gan của họ và một bệnh nhân đã tái điều trị mà không xảy ra tăng. Trong nghiên cứu AST lên cấp 3 hoặc 4 đã theo dõi trên 35 bệnh nhân (chiếm 6.5%) được điều trị bằng abirateron acetat. Mức cao aminotransferase đã được giải quyết cho tất cả bệnh nhân trừ 3 bệnh nhân (2 người có nhiều các di căn gan mới và 1 người có mức cao AST khoảng 3 tuần sau khi dùng liều cuối abirateron acetat). Việc ngưng điều trị liên quan đến tăng ALT và AST đã được báo cáo trong 1.7% và 1.3% bệnh nhân được điều trị bằng abirateron acetat và 0.2% và 0% bệnh nhân được dùng giả dược, một cách tương ứng. Không có báo cáo tử vong liên quan đến các trường hợp độc tính trên gan.

Trong các thử nghiệm lâm sàng, nguy cơ về độc tính trên gan đã được giảm nhẹ bằng cách loại trừ những bệnh nhân viêm gan có giá trị cơ bản hoặc có bất thường đáng kể trong các thử nghiệm chức năng gan. Trong thử nghiệm 301, những bệnh nhân có giá trị cơ bản ALT và AST $\geq 2.5 \times \text{ULN}$ không có di căn gan và $> 5 \times \text{ULN}$ có di căn gan bị loại trừ. Trong thử nghiệm 302, những bệnh nhân có di căn gan không được chọn và những bệnh nhân có giá trị cơ bản ALT và AST $\geq 2.5 \times \text{ULN}$ bị loại trừ. Những thử nghiệm bất thường chức năng gan thực hiện trên những bệnh nhân tham gia thử nghiệm lâm sàng được theo dõi chặt chẽ bằng cách ngưng điều trị và tái điều trị chỉ sau khi các thử nghiệm chức năng gan trở về giá trị cơ bản của bệnh nhân. Những bệnh nhân có mức cao ALT hoặc AST $> 20 \times \text{ULN}$ không chỉ định tái điều trị. Tính an toàn của việc tái điều trị trên những bệnh nhân này không được biết. Cơ chế của độc tính trên gan không được hiểu rõ.

Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ.

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.

DƯỢC LỰC HỌC

Cơ chế tác dụng:

Abirateron acetat được chuyển hóa *in vivo* thành abirateron, một chất ức chế sinh tổng hợp androgen. Abirateron ức chế chọn lọc enzym 17α -hydroxylase/C17, 20-lyase (CYP17). Enzym này

cần thiết cho quá trình sinh tổng hợp androgen tại tinh hoàn, tuyến thượng thận và các mô khối u tuyến tiền liệt. CYP17 xúc tác sự chuyển hóa pregnenolon và progesteron thành tiền chất của testosterone, DHEA và androstenedion, tương ứng bằng cách 17α -hydroxyl hóa và phân cắt liên kết C17, 20. Chất ức chế CYP17 cũng dẫn đến tăng sản xuất mineralocorticoid bởi tuyến thượng thận. Ung thư biểu mô tiền liệt tuyến nhạy cảm androgen đáp ứng với các liệu pháp làm giảm nồng độ androgen. Các liệu pháp loại trừ androgen, như điều trị bằng chất tương tự LHRH hoặc phẫu thuật cắt bỏ tinh hoàn, làm giảm việc sản xuất androgen trong tinh hoàn nhưng không ảnh hưởng đến việc sản xuất androgen bởi tuyến thượng thận hay trong các khối u. Điều trị bằng abirateron làm giảm testosterone huyết thanh đến mức không phát hiện khi dùng cùng với chất tương tự LHRH (hoặc cắt bỏ tinh hoàn).

Abirateron làm giảm testosterone huyết thanh và các androgen khác đến mức thấp hơn mức đạt được khi dùng đơn độc chất tương tự LHRH hoặc cắt bỏ tinh hoàn. Các kết quả này là do sự ức chế chọn lọc enzym CYP17 cần cho sinh tổng hợp androgen. Kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt (PSA) hoạt động như một chất đánh dấu sinh học trên bệnh nhân ung thư tiền liệt tuyến. Trong một nghiên cứu lâm sàng pha 3 trên những bệnh nhân đã thất bại với hóa trị bằng taxan trước đó, 38% bệnh nhân được điều trị bằng abirateron acetat, so với 10% bệnh nhân dùng giả dược, có ít nhất một sự suy giảm 50% mức PSA so với giá trị cơ bản.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Sau khi uống abirateron acetat, dược động của abirateron và abirateron acetat được nghiên cứu trên những đối tượng người khỏe mạnh, bệnh nhân ung thư tiền liệt tuyến tiến triển và di căn và các đối tượng không ung thư nhưng có suy gan hoặc suy thận. *In vivo*, abirateron acetat được chuyển hóa nhanh chóng thành abirateron, một chất ức chế sinh tổng hợp androgen.

Hấp thu

Sau khi uống abirateron acetat trong tình trạng đói, thời gian để đạt đến nồng độ abirateron cao nhất trong huyết tương khoảng 2 giờ.

Việc sử dụng abirateron acetat cùng với thức ăn, so với sử dụng lúc bụng đói, làm tăng lên gấp 10 lần AUC và tăng lên đến 17 lần C_{max} , làm tăng sự tiếp xúc trung bình của cơ thể với abirateron, tùy thuộc vào lượng chất béo của bữa ăn. Với những biến đổi bình thường về thành phần bữa ăn, sử dụng abirateron cùng với thức ăn có khả năng làm sự tiếp xúc biến thiên cao. Vì vậy, không được dùng abirateron với thức ăn. Nên uống thuốc ít nhất 2 giờ sau khi ăn và không ăn ít nhất 1 giờ sau khi uống thuốc. Viên thuốc được nuốt nguyên viên cùng với nước.

Phân bố

Sự gắn kết với protein huyết tương của ^{14}C -abirateron trong huyết tương người là 99,8%. Thể tích phân.

Chuyển hóa

Sau khi uống ^{14}C -abirateron acetat dạng viên nang cứng, abirateron acetat được thủy phân hóa thành abirateron, chất này trải qua sự chuyển hóa bao gồm sulphot hóa, hydroxyl hóa và oxy hóa chủ yếu ở gan. Đa số hoạt độ phóng xạ trong tuần hoàn (khoảng 92%) được tìm thấy ở dạng các chất chuyển hóa của abirateron. Với 15 chất chuyển hóa có thể phát hiện, trong đó gồm 2 chất chuyển hóa chính: abirateron sulphot và *N*-oxide abirateron sulphot, mỗi chất hiện diện khoảng 43% trong tổng hoạt độ phóng xạ.

Thải trừ

Thời gian bán thải trung bình của abirateron trong huyết tương khoảng 15 giờ dựa trên dữ liệu nghiên cứu trên người khỏe mạnh. Sau khi uống ^{14}C -abirateron acetat 1000 mg, khoảng 88% liều có hoạt tính phóng xạ được tìm thấy trong phân và khoảng 5% trong nước tiểu. Đa số những hợp chất được tìm thấy trong phân trong phân là abirateron acetat và abirateron dưới dạng không biến đổi (tương ứng khoảng 55% và 22% liều dùng).

Bệnh nhân suy gan

Dược động học của abirateron acetat được khảo sát trên những người có tiền sử suy gan nhẹ hoặc trung bình (Child-Pugh cấp A và B) và trên người khỏe mạnh. Sự tiếp xúc của cơ thể với abirateron sau khi uống đơn liều 1000 mg tăng lên tương ứng khoảng 11% trên người suy gan nhẹ và 260% trên những người tiền sử suy gan mức độ trung bình. Thời gian bán hủy trung bình của abirateron được kéo dài khoảng 18 giờ trên những đối tượng suy gan nhẹ và khoảng 19 giờ trên những đối tượng suy gan trung bình.

Trong một thử nghiệm khác, dược động học của abirateron được khảo sát trên những người có tiền sử suy gan nặng (n=8) (Child-Pugh cấp C) và trên người khỏe mạnh với chức năng gan bình thường. Sự tiếp xúc của cơ thể (AUC) với abirateron tăng lên khoảng 600% và phần thuốc tự do tăng 80% trên những người suy gan nặng với những người có chức năng gan bình thường.

Không điều chỉnh liều trên bệnh nhân có tiền sử suy gan nhẹ. Việc sử dụng abirateron nên được đánh giá cẩn thận trên những bệnh nhân suy gan trung bình, những người mà lợi ích điều trị vượt trội rõ ràng hơn nguy cơ. Không nên sử dụng abirateron cho bệnh nhân suy gan nặng.

Với những bệnh nhân phát triển độc tính trên gan trong khi điều trị, có thể yêu cầu ngưng điều trị và điều chỉnh liều.

Bệnh nhân suy thận

Dược động học của abirateron acetat được so sánh trên bệnh nhân có bệnh thận giai đoạn cuối theo một lịch trình chạy thận nhân tạo ổn định, so với các người có chức năng thận bình thường. Sự tiếp xúc của cơ thể với abirateron sau khi dùng đơn liều không tăng trên những đối tượng bệnh thận giai đoạn cuối có thâm tách. Không yêu cầu giảm liều khi dùng cho bệnh nhân suy thận, bao gồm cả suy thận nặng. Tuy nhiên, chưa có kinh nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân ung thư tiền liệt tuyến và suy thận nặng. Thận trọng trên những bệnh nhân này.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 lọ chứa 120 viên nén bao phim.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C. Tránh ánh sáng, tránh ẩm.

Để thuốc tránh xa tầm tay trẻ em.

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất. Không dùng thuốc quá hạn cho phép.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: USP

Sản xuất tại Ấn Độ, bởi:

Dr. Reddy's Laboratories Limited

Formulation Unit-7, Plot No. P1 to P9,

Phase-III, VSEZ, Duvvada, Visakhapatnam-District, Andhra Pradesh, Ấn Độ

Cơ sở đăng ký thuốc

(Ký & đóng dấu)



Họ tên: Kailash Uday Patki

Chức danh: Trưởng VPĐD tại Việt Nam

DR. REDDY'S LABORATORIES LTD

