

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Abirateron Sandoz, 250 mg filmom obložene tablete
Abirateron Sandoz, 500 mg, filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta sadrži 250 mg abirateron-acetata.
Svaka tableta sadrži 500 mg abirateron-acetata.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Svaka tableta sadrži 32,3 mg laktoze (34 mg u obliku monohidrata).
Svaka tableta sadrži 64,6 mg laktoze (68 mg u obliku monohidrata).

Za listu svih pomoćnih supstanci, pogledati dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijele do gotovo bijele ovalne filmom obložene tablete, sa utisnutom oznakom „250“ s jedne strane, dimenzija 14,2 mm x 7,2 mm.

Ružičaste, ovalne filmom obložene tablete, sa utisnutom oznakom „500“ s jedne strane, dimenzija 18,9 mm x 9,5 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Abirateron Sandoz je indiciran sa prednizonom ili prednizolonom za:

- terapiju novodijagnosticiranog hormonski osjetljivog metastatskog karcinoma prostate visokog rizika (engl. metastatic hormone sensitive prostate cancer, mHSPC) kod odraslih muškaraca u kombinaciji sa androgen deprivacionom terapijom (ADT) (pogledati dio 5.1)
- terapiju metastatskog karcinoma prostate koji je rezistentan na kastraciju (mCRPC) kod odraslih muškaraca koji nemaju simptome bolesti ili imaju blage simptome nakon neuspješnog liječenja androgenom deprivacijom i kod kojih hemoterapija još nije klinički indicirana (pogledati dio 5.1)
- terapiju metastatskog karcinoma prostate koji je rezistentan na kastraciju kod odraslih muškaraca (mCRPC) kod kojih je bolest napredovala tokom ili nakon hemoterapijskog protokola zasnovanog na docetakselu.

4.2 Doziranje i način primjene

Ovaj lijek treba propisati odgovarajući zdravstveni radnik.

Doziranje

Preporučena doza je 1.000 mg (četiri tablete od 250 mg ili dvije tablete od 500 mg) kao pojedinačna dnevna doza koja se ne smije uzimati sa hranom (pogledati "Način primjene" u nastavku). Uzimanje ovih tableta sa hranom povećava sistemsku izloženost abirateronu (pogledati dijelove 4.5 i 5.2).

Doziranje prednizona ili prednizolona

Za mHSPC, abirateron se uzima sa 5 mg prednizona ili prednizolona jednom dnevno.
Za mCRPC, abirateron se uzima sa 10 mg prednizona ili prednizolona jednom dnevno.

Medicinska kastracija sa analogima hormona koji oslobađa luteinizirajući hormon (engl. luteinising hormone releasing hormone, LHRH) treba da se nastavi tokom terapije kod pacijenata koji kojih nije izvršena hirurška kastracija.

Preporučeno praćenje

Prije započinjanja terapije treba izmjeriti nivo transaminaza u serumu, zatim to mjerenje ponavljati na svake dvije sedmice u prva tri mjeseca terapije, a potom jednom mjesečno. Krvni pritisak, nivo kalijuma u serumu i retenciju tečnosti treba kontrolirati jednom mjesečno. Ipak, pacijente sa značajnim rizikom od kongestivne srčane insuficijencije treba pratiti na svake 2 sedmice u toku prva tri mjeseca terapije i jednom mjesečno nakon toga (pogledati dio 4.4).

Kod pacijenata sa već postojećom hipokalijemijom ili kod kojih se razvije hipokalijemija tokom terapije abirateronom, razmotriti održavanje kalijuma kod tog pacijenta na nivou ≥ 4.0 mM.

Kod pacijenata kod kojih se razvije toksičnost ≥ 3 stepena uključujući hipertenziju, hipokalijemiju, edeme i druge toksičnosti koje nisu izazvane mineralokortikoidima, terapiju treba obustaviti i započeti primjenu odgovarajućih terapijskih mjera za navedena neželjena dejstva. Terapiju abirateronom ne treba ponovo započinjati dok se simptomi toksičnosti ne povuku na nivo 1 ili do potpunog povlačenja navedenih simptoma.

U slučaju da se propusti dnevna doza bilo Abirateron Sandoz, prednizona ili prednizolona, terapiju treba nastaviti sutradan uobičajenom dnevnom dozom.

Hepatotoksičnost

Za pacijente kod kojih se tokom terapije razvije hepatotoksičnost (alanin aminotransferaza [ALT] ili aspartat aminotransferaza [AST] pređe vrijednost 5 puta veću od gornje granice normale [GGN]), terapiju treba odmah obustaviti (pogledati dio 4.4). Kada vrijednosti funkcionalnih testova jetre dostignu nivoe kao prije primjene lijeka, može se ponovo uvesti terapija, ali sa smanjenom dozom od 500 mg (dvije tablete/jedna tableta) jednom dnevno. Kod pacijenata koji se ponovo podvrgavaju terapiji, vrijednost transaminaza u serumu treba kontrolirati najmanje jednom u dvije sedmice tokom tri mjeseca, a potom jednom mjesečno. Ako do hepatotoksičnosti dođe ponovo i sa smanjenom dozom od 500 mg dnevno, terapiju treba prekinuti.

Ako se kod pacijenta razvije teška hepatotoksičnost (ALT ili AST 20 puta veće od gornje granice normale) u bilo kom trenutku terapije, terapiju treba prekinuti i više se ne smije započinjati.

Insuficijencija jetre

Nije potrebno nikakvo prilagođavanje doze kod pacijenata sa postojećom blagom insuficijencijom jetre, Child-Pugh klase A.

Pokazano je da umjerena insuficijencija jetre (Child-Pugh klase B) povećava sistemsku izloženost abirateronu za približno četiri puta nakon primjene pojedinačne doze abirateron-acetata od 1.000 mg (pogledati dio 5.2). Nema podataka o kliničkoj sigurnosti i efikasnosti primjene višestrukih doza abirateron-acetata kod pacijenata sa umjerenom ili teškom insuficijencijom jetre (Child-Pugh klase B ili C). Kod ovih pacijenata nije moguće predvidjeti podešavanje doze. Upotrebu abiraterona treba pažljivo procijeniti kod pacijenata sa umjerenom insuficijencijom jetre kod kojih korist treba da jasno prevazilazi mogući rizik (pogledati dijelove 4.2 i 5.2). Abirateron se ne smije primjenjivati kod pacijenata sa teškom insuficijencijom jetre (pogledati dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

Bubrežna insuficijencija

Nije potrebno podešavanje doze kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom (pogledati dio 5.2). Međutim, nema kliničkih iskustava sa pacijentima sa karcinomom prostate i teškom bubrežnom insuficijencijom. Kod ovih pacijenata savjetuje se oprez (pogledati dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Upotreba abiraterona u pedijatrijskoj populaciji nije relevantna.

Način primjene

Abirateron Sandoz je namijenjen za oralnu primjenu.

Tablete se moraju uzeti u pojedinačnoj dozi jednom dnevno na prazan stomak.

Tablete treba uzeti najmanje dva sata nakon jela i hrana se ne smije jesti najmanje jedan sat nakon uzimanja lijeka.

Tablete treba progutati cijele, sa vodom.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odjeljku 6.1.
- Žene koje su trudne ili koje bi mogle biti trudne (pogledati dio 4.6).
- Teška insuficijencija jetre (Child-Pugh klase C (pogledati dijelove 4.2, 4.4, i 5.2)).
- Abirateron sa prednizonom ili prednizolonom je kontraindiciran u kombinaciji sa Ra-223.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Hipertenzija, hipokalemija, retencija tečnosti i srčana insuficijencija zbog povišenog nivoa mineralokortikoida

Abirateron može izazvati hipertenziju, hipokalijemiju i retenciju tečnosti (pogledati dio 4.8) kao posljedicu porasta nivoa mineralokortikoida izazvanog inhibicijom CYP17 (pogledati dio 5.1). Istovremena primjena sa kortikosteroidima suprimira oslobađanje adenokortikotropnog hormona (ACTH) što dovodi do smanjene incidence i ozbiljnosti ovih neželjenih reakcija. Potreban je oprez pri liječenju pacijenata čija već postojeća medicinska stanja mogu biti kompromitovana povećanjem krvnog pritiska, hipokalijemijom (npr. pacijenti na terapiji kardiotoničnim glikozidima), ili zadržavanjem tečnosti (npr. pacijenti sa srčanom insuficijencijom, teškom ili nestabilnom anginom pektoris, nedavnim infarktom miokarda ili ventrikularnom aritmijom i kod onih sa teškom bubrežnom insuficijencijom).

Abirateron treba oprezno primjenjivati kod pacijenata sa historijom kardiovaskularnih bolesti. Iz studija faze 3 provedenih sa lijekom abirateronom isključeni su pacijenti sa nekontrolisanom hipertenzijom, klinički značajnim oboljenjem srca koje se manifestovalo infarktom miokarda ili arterijskim trombotičnim događajima u prethodnih 6 mjeseci, teškom ili nestabilnom anginom ili srčanom insuficijencijom (studija 301) klase III ili IV ili klase II do IV srčane insuficijencije (studije 3011 i 302) po klasifikaciji Njujorškog udruženja za srce (NYHA) ili kod kojih je izmjerena srčana ejectiona frakcija < 50%. Pacijenti sa atrijalnom fibrilacijom ili drugim srčanim aritmijama koje zahtijevaju medicinsku terapiju su bili isključeni iz studije 302 i 3011. Nije utvrđena sigurnost primjene kod pacijenata koji imaju srčanu ejectionu frakciju (LVEF) < 50% ili srčanu insuficijenciju NYHA klase III ili IV (studija 301) ili srčanu insuficijenciju NYHA klase II do IV (studija 3011 i 302) (pogledati dijelove 4.8 i 5.1).

Prije liječenja pacijenata sa značajnim rizikom za kongestivnu srčanu insuficijenciju (npr. istorija srčane insuficijencije, nekontrolisana hipertenzija ili srčani događaji kao što je ishemijska bolest srca) razmotriti procjenu srčane funkcije (npr. ultrazvuk srca). Prije terapije abirateronom treba liječiti srčanu insuficijenciju i optimizirati srčanu funkciju. Hipertenziju, hipokalijemiju i retenciju tečnosti treba korigovati i kontrolirati. Tokom terapije, na svake 2 sedmice u toku 3 mjeseca i nakon toga jednom mjesečno treba kontrolisati krvni pritisak, serumski kalijum, retenciju tečnosti (dobijanje na težini, periferne edeme) i druge znakove i simptome kongestivne srčane insuficijencije i korigovati abnormalnosti. Produženje QT intervala je bilo primijećeno kod pacijenata koji su imali hipokalemiju povezanu sa terapijom abirateronom. Potrebno je procijeniti srčanu funkciju prema kliničkim indikacijama, sprovesti odgovarajuće mjere i razmotriti obustavljanje ove terapije ako postoji klinički značajno smanjenje srčane funkcije (pogledati dio 4.2).

Hepatotoksičnost i insuficijencija jetre

U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima dolazilo je do znatnog povećanja enzima jetre i posljedičnog prekida terapije ili prilagođavanja doze (pogledati dio 4.8). Nivoje transaminaza u serumu treba mjeriti prije započinjanja terapije, na svake dvije sedmice u prva tri mjeseca terapije i potom jednom mjesečno. Ako se razviju klinički simptomi ili znaci koji ukazuju na razvoj hepatotoksičnosti, odmah treba odrediti nivo transaminaza u serumu. Ako u bilo kom trenutku vrijednost ALT ili AST pređe petostruku vrijednost gornje granice normale (GGN), terapiju treba odmah obustaviti i pažljivo pratiti funkciju jetre. Terapija se može ponovo uvesti samo nakon što se vrijednosti funkcionalnih testova jetre vrate na preterapijski nivo i sa smanjenom dozom (pogledati dio 4.2).

Ako se kod pacijenata razvije teška hepatotoksičnost (ALT ili AST 20 puta veća od gornje granice normale) u bilo kojem trenutku dok su na terapiji, terapiju treba prekinuti i više je ne uvoditi kod ovih pacijenata.

Pacijenti sa aktivnim ili simptomatskim virusnim hepatitisom bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja; stoga nema podataka koji bi podržali upotrebu abiraterona u ovoj populaciji.

Ne postoje podaci o kliničkoj sigurnosti i efikasnosti primjene višestrukih doza abirateron acetata kod pacijenata sa umjerenom ili teškom insuficijencijom jetre (Child-Pugh Class B ili C). Upotrebu abiraterona treba pažljivo procijeniti kod pacijenata sa umjerenom insuficijencijom jetre kod kojih korist treba da jasno prevazilazi mogući rizik (pogledati dijelove 4.2 i 5.2). Abirateron se ne smije davati pacijentima sa teškom insuficijencijom jetre (pogledati dijelove 4.2, 4.3 i 5.2).

U postmarketinškom periodu bili su prijavljeni rijetki slučajevi akutne insuficijencije jetre i fulminantnog hepatitisa, od kojih su neki bili sa smrtnim ishodom (pogledati dio 4.8.).

Obustava kortikosteroida i rješavanje stresnih situacija

Savjetuje se oprez i praćenje eventualne pojave adrenokortikalne insuficijencije ako se ukida terapija prednizonom ili prednizonom. Ako se nastavi sa primjenom abiraterona i nakon obustave terapije kortikosteroidima, pacijente treba pratiti na pojavu simptoma povišenog nivoa mineralokortikoida (pogledati informacije date gore).

Kod pacijenata na prednizonu ili prednizolonu koji trpe neuobičajeni stres može biti indicirana primjena povećane doze kortikosteroida prije, tokom i nakon stresnih situacija.

Gustina kostiju

Kod muškaraca sa uznapredovalim metastatskim karcinomom prostate može biti smanjena gustina kostiju. Upotreba abiraterona u kombinaciji sa glukokortikoidima može da pojača taj efekat.

Prethodna upotreba ketokonazola

Niži stepen odgovora se možda može očekivati kod pacijenata kod kojih je karcinom prostate liječen ketokonazolom.

Hiperglikemija

Upotreba glukokortikoida može povećati hiperglikemiju, zato treba često mjeriti šećer u krvi kod pacijenata sa dijabetesom.

Hipoglikemija

Prijavljeni su slučajevi hipoglikemije kada je abirateron sa prednizonom/prednizolonom primjenjivan kod pacijenata sa postojećim dijabetesom koji su primali pioglitazon ili repaglinid (pogledati dio 4.5). Stoga bi kod pacijenata sa dijabetesom trebalo pratiti šećer u krvi.

Upotreba sa hemoterapijom

Sigurnost i efikasnost istovremene upotrebe abiraterona sa citotoksičnom hemoterapijom nije utvrđena (pogledati dio 5.1).

Intolerancija na pomoćne supstance

Ovaj lijek sadrži laktozu.

Pacijenti koji pate od rijetkog nasljednog problema intolerancije galaktoze, nedostatka laktaze ili malapsorpcije glukoze-galaktoze ne treba da uzimaju ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) natrija po dozi što znači da se može smatrati slobodnim od natrija.

Potencijalni rizici

Anemija i seksualna disfunkcija se mogu javiti kod muškaraca sa metastatskim karcinomom prostate, uključujući i one koji su na terapiji abirateronom.

Dejstva na skeletne mišiće

Slučajevi miopatije i rabdomiolize prijavljeni su kod pacijenata liječenih abirateronom. Većina slučajeva se razvila tokom prvih 6 mjeseci liječenja i povukla se nakon prestanka terapije abirateronom. Preporučuje se oprez kod pacijenata koji se uporedo liječe i lijekovima za koje se zna da mogu da izazovu miopatiju/rabdomiolizu.

Interakcije sa drugim lijekovima

Primjenu jakih induktora CYP3A4 tokom terapije treba izbjegavati, osim u slučaju da ne postoji terapijska alternativa, zbog rizika smanjenja izloženosti abirateronu (pogledati dio 4.5).

Kombinacija abiraterona i prednizona/prednizolona sa Ra-223

Liječenje abirateronom i prednizonom/prednizolonom u kombinaciji sa Ra-223 je kontraindicirano (pogledati dio 4.3) zbog povećanog rizika od lomova i trenda povećanog mortaliteta kod asimptomatskih ili pacijenata sa blagim simptomima karcinoma prostate uočenog u kliničkim ispitivanjima.

Preporučuje se da se naknadno liječenje sa Ra-223 ne započinje barem 5 dana od posljednje primjene abiraterona u kombinaciji sa prednizonom/prednizolonom.

4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Uticaj hrane na abirateron acetat

Uzimanje sa hranom značajno povećava apsorpciju abirateron acetata. Nisu utvrđene efikasnost i sigurnost kada se uzima sa hranom, zato se ovaj lijek ne smije uzimati sa hranom (pogledati dijelove 4.2 i 5.2).

Interakcije sa drugim lijekovima

Mogući uticaj drugih lijekova na izloženost abirateronu

U kliničkom ispitivanju farmakokinetičkih interakcija kod zdravih ispitanika koji su prethodno dobijali jak CYP3A4 induktor rifampicin, 600 mg u toku 6 dana, a zatim dobijali pojedinačnu dozu abirateron acetata od 1000 mg, srednja izloženost abirateronu u plazmi (PIK_∞) je bila smanjena za 55%.

Jake induktore CYP3A4 (npr. fenitoin, karbamazepin, rifampicin, rifabutin, rifapentin, fenobarbital, kantaron (*Hypericum perforatum*)) treba izbjegavati tokom terapije, osim ukoliko ne postoji terapijska alternativa.

U odvojenom kliničkom ispitivanju farmakokinetičkih interakcija kod zdravih ispitanika, istovremena primjena sa ketokonazolom, jakim inhibitorom CYP3A4, nije imala klinički značajan efekat na farmakokinetiku abiraterona.

Mogući uticaj na izloženost drugih lijekova

Abirateron je inhibitor hepatičnih enzima CYP2D6 i CYP2C8 koji učestvuju u biotransformaciji lijekova.

U studiji u kojoj je trebalo utvrditi dejstvo abirateron acetata (plus prednizon) na pojedinačnu dozu CYP2D6 supstrata dekstrometorfana, sistemsko izlaganje (PIK) dekstrometorfanu povećano je približno 2,9 puta. PIK₂₄ za dekstrofan, aktivni metabolit dekstrometorfana povećana je za oko 33%.

Savjetuje se oprez pri istovremenoj primjeni sa lijekovima koji se aktiviraju ili metaboliziraju preko CYP2D6, posebno sa lijekovima koji imaju uzak terapijski indeks. Treba uzeti u obzir smanjivanje doze lijekova koji imaju uzak terapijski indeks i koji se metabolizuju preko CYP2D6. Lijekovi koji se metabolizuju preko CYP2D6 uključuju metoprolol, propranolol, desipramin, venlafaksin, haloperidol, risperidon, propafenon, flekainid, kodein, oksikodon i tramadol (posljednja tri lijeka iziskuju CYP2D6 za formiranje aktivnih analgetičkih metabolita).

U CYP2C8, "lijevak-lijevak" kliničkom ispitivanju interakcija kod zdravih ispitanika, PIK pioglitazona je bila povećana za 46% i PIK-e za M-III i M-IV, aktivne metabolite pioglitazona, su bile za svaki od njih smanjene za 10%, kada se pioglitazon davao zajedno sa pojedinačnom dozom od 1000 mg abirateron acetata. Pacijente treba pažljivo pratiti za znake toksičnosti povezane sa CYP2C8 supstratom sa uskim terapijskim indeksom, ako se koriste zajedno. Primjeri lijekova koje metabolizira CYP2C8 uključuju pioglitazon i repaglinid (pogledati dio 4.4).

In vitro, glavni metaboliti, abirateron-sulfat i N-oxide abirateron-sulfat inhibiraju hepatičko preuzimanje transporterom OATP1B1 i za posledicu mogu povećati koncentraciju lijekova koji se eliminiraju preko OATP1B1. Ne postoje dostupni klinički podaci da bi se potvrdila interakcija zasnovana na transporteru.

Upotreba sa lijekovima koji produžavaju QT interval

Budući da androgen deprivaciona terapija može da produži QT interval, savjetuje se oprez kada se abirateron primjenjuje sa lijekovima za koje se zna da produžavaju QT interval ili sa lijekovima koji mogu da induciraju Torsade de pointes kao što su klasa IA antiaritmika (npr. kinidin, dizopiramid) ili klase III antiaritmika (npr. amjodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moksifloksacin, antipsihotici itd.

Upotreba sa spironolaktonom

Spironolakton se vezuje za androgene receptore i može da poveća nivoe antigena specifičnog za prostatu (PSA). Upotreba sa abirateronom se ne preporučuje (pogledati dio 5.1).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu

Nema podataka o upotrebi abiraterona tokom trudnoće kod žena, budući da ovaj lijek nije namijenjen ženama u reproduktivnom periodu.

Kontracepcija muškaraca i žena

Nije poznato da li su abirateron ili njegovi metaboliti prisutni u spermi. Potrebno je da pacijenti koji su seksualno aktivni koriste kondom ako im je partnerka trudna. Ako pacijent ima seksualne odnose sa ženom koja može da rađa, potrebno je da koristi kondom uz još jedno djelotvorno sredstvo za sprečavanje začeća. Studije kod životinja su pokazale reproduktivnu toksičnost (pogledati dio 5.3).

Trudnoća

Abirateron nije namijenjen ženama i kontraindiciran je kod žena koje su trudne ili koje mogu potencijalno biti trudne (pogledati dio 4.3 i 5.3).

Dojenje

Abirateron nije namijenjen za primjenu kod žena.

Plodnost

Abirateron utiče na plodnost kod muških i ženskih pacova, ali su ovi efekti potpuno reverzibilni (pogledati dio 5.3).

4.7 Uticaj lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama

Abirateron nema nikakav ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8 Neželjena dejstva

Sažetak sigurnosnog profila

U analizi neželjenih reakcija kombinovanih kliničkih studija faze 3 sa abirateronom, neželjene reakcije koje su bile zabilježene kod $\geq 10\%$ pacijenata bile su periferni edemi, hipokalemija, hipertenzija, infekcija urinarnog trakta i povećanje vrijednosti alanin aminotransferaze i/ili povećanje vrijednosti aspartat aminotransferaze.

Druge važne neželjene reakcije uključuju, srčane poremećaje, hepatotoksičnost, frakture i alergijski alveolitis.

Abirateron može da izazove hipertenziju, hipokalemiju i retenciju tečnosti, kao farmakodinamske posljedice mehanizma djelovanja. U fazi 3 kliničkih studija, očekivane mineralokortikoidne neželjene reakcije bile su češće zabilježene kod pacijenata koji su primali abirateron-acetat nego kod onih koji su primali placebo: hipokalemija 18% prema 8%, hipertenzija 22% prema 16% i retencija tečnosti (periferni edemi) 23% prema 17%. Kod pacijenata koji su uzimali abirateron-acetat naspram pacijenata koji su primali placebo, hipokalemija stepena 3 i 4, prema Zajedničkim kriterijima terminologije za neželjene događaje (engl. Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE (verzija 4.0)) je zabilježena kod 6% odnosno 1% pacijenata, hipertenzija stepena 3 i 4 prema CTCAE (verzija 4.0) je zabilježena kod 7%, odnosno 5% pacijenata, a retencija tečnosti (periferni edemi) stepena 3 i 4 kod 1% odnosno 1% pacijenata. Uopšteno, mineralokortikoidne reakcije su uspješno medicinski kontrolisane. Istovremena primjena kortikosteroida smanjuje incidencu i težinu ovih neželjenih reakcija (pogledati dio 4.4).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U studijama sa pacijentima sa uznapredovalim metastatskim karcinom prostate koji su koristili analoge hormona oslobađanja luteinizirajućeg hormona (LHRH), ili su prethodno liječeni orhiektomijom, abirateron je primjenjivan u dozi od 1.000 mg na dan u kombinaciji sa niskim dozama prednizona ili prednizolona (5 ili 10 mg na dan u zavisnosti od indikacije).

U tabeli ispod navedene su neželjene reakcije zabilježene tokom kliničkih ispitivanja i u postmerketinškom periodu po kategorijama učestalosti. Ove kategorije učestalosti se definiraju kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); vrlo rijetko ($< 1/10.000$) i nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

U svakoj grupi učestalosti neželjena dejstva su prikazana po opadajućoj ozbiljnosti.

Klasa organskog sistema	Neželjena reakcija i učestalost
Infekcije i infestacije	<i>vrlo često</i> : infekcija urinarnog trakta <i>često</i> : sepsa
Poremećaji imunološkog sistema	<i>nepoznato</i> : anafilaktičke reakcije
Endokrini poremećaji	<i>manje često</i> : adrenalna insuficijencija
Poremećaji metabolizma i ishrane	<i>vrlo često</i> : hipokalemija <i>često</i> : hipertrigliceridemija
Kardiološki poremećaji	<i>često</i> : srčana insuficijencija*, angina pectoris, atrijalna fibrilacija, tahikardija <i>manje često</i> : druge aritmije <i>nepoznato</i> : infarkt miokarda, produženje QT intervala (pogledati dijelove 4.4 i 4.5)
Vaskularni poremećaji	<i>vrlo često</i> : hipertenzija

Respiratorni, torakalni i poremećaji medijastinuma	<i>Rijetko</i> : alergijski alveolitis ^a
Gastrointestinalni poremećaji	<i>Vrlo često</i> : dijareja <i>Često</i> : dispepsija
Hepatobilijarni poremećaji	<i>vrlo često</i> : povišena alanin aminotransferaza i/ili aspartat aminotransferaza ^b <i>rijetko</i> : fulminantni hepatitis, akutna insuficijencija jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<i>Često</i> : osip
Muskuloskeletni i poremećaji vezivnog tkiva	<i>Manje često</i> : miopatija, rabdomioliza
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	<i>Često</i> : hematurija
Opšti poremećaji i stanja na mjestu primjene	<i>vrlo često</i> : periferni edem
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	<i>Često</i> : frakture**

* Srčana insuficijencija uključuje i kongestivnu srčanu insuficijenciju, disfunkciju lijeve komore i smanjenje ejeckione frakcije
** Frakture uključuju osteoporozu i sve frakture osim patoloških fraktura
^a Spontani izvještaji iz postmarketinškog iskustva
^b Povećanje vrijednosti alanin aminotransferaze i/ili povećanje vrijednosti aspartat aminotransferaze uključujući povećanje vrijednosti ALT, povećanje vrijednosti AST i abnormalnu funkciju jetre.

Kod pacijenata koji su uzimali abirateron-acetat zabilježene su sljedeće neželjene reakcije stepena 3 prema CTCAE (verzija 4.0): hipokalemija 5%; infekcija urinarnog trakta 2%; povećanje vrijednosti alanin aminotransferaze i/ili povećanje vrijednosti aspartat aminotransferaze 4%; hipertenzija 6%; frakture 2%; periferni edemi, srčana insuficijencija i atrijalna fibrilacija, kod 1% svih pacijenata. Hipertrigliceridemija i angina pektorisa stepena 3 prema CTCAE (verzija 4.0) javile su se kod < 1% pacijenata. Infekcija urinarnog trakta, povećanje vrijednosti alanin aminotransferaze i/ili povećanje vrijednosti aspartat aminotransferaze, hipokalemija, srčana insuficijencija, atrijalna fibrilacija i frakture stepena 4 prema CTCAE (verzija 4.0) zabilježeni su kod < 1% pacijenata.

Veća incidenca hipertenzije i hipokalemije je zabilježena kod hormonski osjetljive populacije (studija 3011). Hipertenzija je bila prijavljena kod 36,7% pacijenata kod hormonski osjetljive populacije (studija 3011) u odnosu na 11,8% pacijenata u studiji 301, odnosno 20,2% pacijenata u studiji 302. Hipokalemija je zabilježena kod 20,4% pacijenata kod hormonski osjetljive populacije (studija 3011) u odnosu na 19,2% pacijenata u studiji 301 odnosno 14,9% pacijenata u studiji 302.

Incidenca i težina neželjenih događaja je bila veća u podgrupi pacijenata sa početnom vrijednosti ECOG funkcionalnog statusa jednakoj 2, prema klasifikaciji Istočne kooperativne onkološke grupe (engl. Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) i takođe kod starijih pacijenata (≥75 godina).

Opis odabranih neželjenih reakcija

Kardiovaskularne reakcije

Iz tri studije faze 3 isključeni su pacijenti sa nekontrolisanom hipertenzijom, klinički značajnim oboljenjem srca što se manifestovalo infarktomiokarda, ili arterijskim trombotičkim događajima u prethodnih 6 mjeseci, teškom ili nestabilnom anginom, ili srčanom insuficijencijom klase III ili IV po klasifikaciji NYHA (studija 301) ili srčanom insuficijencijom klase II ili IV po klasifikaciji NYHA (studije 3011 i 302) ili kod kojih je izmjerena srčana ejeckiona frakcija < 50%. Svi uključeni pacijenti (i oni koji su uzimali aktivnu supstancu i koji su dobijali placebo) istovremeno su bili podvrgnuti androgen deprivacionoj terapiji, uglavnom upotrebom analoga LHRH, što je bilo udruženo sa pojavom dijabetesa, infarkta miokarda, cerebrovaskularnog događaja i iznenadne srčane smrti. Incidenca kardiovaskularnih neželjenih reakcija u studijama faze 3 kod pacijenata koji su uzimali abirateron-

acetat u odnosu na pacijente koji su dobijali placebo bila je sljedeća: atrijalna fibrilacija 2,6% u odnosu na 2,0%, tahikardija 1,9% u odnosu na 1,0%, angina pektoris 1,7% u odnosu na 0,8%, srčana insuficijencija 0,7% u odnosu na 0,2% i aritmija 0,7% u odnosu na 0,5%.

Hepatotoksičnost

Hepatotoksičnost sa povišenim vrijednostima ALT, AST i ukupnog bilirubina zabilježena je kod pacijenata koji su uzimali abirateron-acetat. U kliničkim studijama faze 3, hepatotoksičnost stepena 3 i 4, (npr. vrijednosti ALT ili AST povišene > 5 x iznad gornje granice normalnih vrijednosti (GGN) ili povećanje bilirubina > 1.5 x GGN) zabilježeno je kod približno 6% pacijenata koji su uzimali abirateron-acetat, tipično tokom prvih tri mjeseca po započinjanju terapije. U studiji 3011, hepatotoksičnost stepena 3 ili 4 je zabilježena kod 8,4% pacijenata koji su uzimali abirateron. Deset pacijenata koji su uzimali abirateron su bili isključeni iz studije zbog hepatotoksičnosti; dva pacijenta su imala hepatotoksičnost stepena 2, šest pacijenata je imalo hepatotoksičnost stepena 3 i dva pacijenta su imala stepen 4 hepatotoksičnosti. Hepatotoksičnost nije bila uzrok smrti kod pacijenata u studiji 3011. U kliničkim studijama faze 3, vjerovatnost da će doći do povećanja vrijednosti funkcionalnih testova jetre bila je veća kod pacijenata kojima je vrijednost ALT ili AST bila povećana i prije uvođenja ispitivane terapije u odnosu na one pacijente čije su početne vrijednosti bile normalne. Kada je zabilježen porast vrijednosti bilo ALT ili AST > 5 x GGN, ili povećanja vrijednosti bilirubina > 3 x GGN, abirateron-acetat je obustavljan privremeno ili trajno. U dva slučaja došlo je do izrazitog povećanja vrijednosti funkcionalnih testova jetre (pogledati dio 4.4). Kod ova dva pacijenta kod kojih su na početku vrijednosti parametara funkcije jetre bile normalne došlo je do porasta vrijednosti ALT ili AST od 15 do 40 x GGN i povećanja bilirubina od 2 do 6 x GGN. Po obustavi terapije, kod oba pacijenta došlo je do normalizacije vrijednosti funkcionalnih testova jetre i kod jednog pacijenta terapija je ponovo uvedena, a ovi skokovi se nisu ponovili. U studiji 302, porast vrijednosti ALT ili AST stepena 3 ili 4 je bio zabilježen kod 35 (6,5%) pacijenata koji su uzimali abirateronacetat. Povećane vrijednosti aminotransferaza povukle su se kod svih osim kod 3 pacijenta (kod 2 pacijenta sa novim višestrukim metastazama na jetri i kod jednog pacijenta sa porastom vrijednosti AST približno 3 sedmice nakon posljednje doze abirateron-acetata). U kliničkim studijama faze 3, prekid terapije zbog povećanja vrijednosti ALT i AST ili poremećaja funkcije jetre je bio prijavljen kod 1,1% pacijenata koji su uzimali abirateron-acetat i 0,6% pacijenata koji su dobijali placebo; nisu prijavljeni smrtni ishodi zbog hepatotoksičnog događaja.

U kliničkim ispitivanjima, rizik od hepatotoksičnosti smanjen je isključivanjem pacijenata sa hepatitisom kao postojećom bolešću ili značajnim abnormalnostima u funkcionalnim testovima jetre. Iz studije 3011 bili su isključeni pacijenti sa početnom vrijednošću ALT i AST $> 2,5$ x GGN, bilirubinom $> 1,5$ x GGN ili pacijenti sa aktivnim ili simptomatskim virusnim hepatitisom ili hroničnim oboljenjem jetre; pacijenti sa ascitesom ili sa poremećajem krvarenja kao posljedicom disfunkcije jetre. U studiji 301, pacijenti sa početnim vrijednostima ALT i AST $\geq 2,5$ x GGN i odsustvom metastaza na jetri i pacijenti sa metastazama na jetri i vrijednostima ALT i AST > 5 x GGN su bili isključeni. U studiji 302, pacijenti sa metastazama na jetri nisu bili podobni, a pacijenti sa početnim vrijednostima ALT i AST $\geq 2,5$ x GGN su bili isključeni. Povećanje vrijednosti funkcionalnih testova jetre kod pacijenata koji su učestvovali u kliničkim ispitivanjima rješavalo se odlučnim prekidom terapije i dozvolom da se ona ponovo uvede tek pošto se vrijednosti ovih testova vrate na one koje je pacijent imao na početku ispitivanja (pogledati dio 4.2). Terapija nije ponovo uvedena kod pacijenata čije su vrijednosti ALT ili AST dostizale > 20 x GGN. Nije poznato koliko je sigurno da se kod ovih pacijenata terapija ponovo uvodi. Mehanizam hepatotoksičnosti nije razjašnjen.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Iskustva predoziranja abirateronom kod ljudi su ograničena.

Nema specifičnog antidota. U slučaju predoziranja, treba obustaviti davanje lijeka i poduzeti opšte potporne mjere, uključujući monitoring za aritmije, hipokalemiju i znake i simptome retencije tečnosti. Treba kontrolisati i funkciju jetre.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamske karakteristike

Farmakoterapijska grupa: endokrinološka terapija, ostali hormonski antagonisti i srodni lijekovi

ATC šifra:

L02BX03

Mehanizam djelovanja

Abirateron-acetat (<NAZIV LIJEKA>) se *in vivo* pretvara u abirateron, inhibitor biosinteze androgena. Specifično, abirateron selektivno inhibira enzim 17 α -hidroksilazu/C17,20-liazu (CYP17). Ovaj enzim se eksprimira i potreban je za biosintezu androgena u tkivima tumora testisa, nadbubrega i prostate. CYP17 katalizira konverziju pregnenolona i progesterona u prekursore testosterona, i to 17 α -hidroksilacijom u prekursor DHEA, odnosno cijepanjem C17,20 veze u prekursor androstendion. Inhibicija CYP17 dovodi i do povećane produkcije mineralokortikoida u nadbubrežnim žlijezdama (pogledati dio 4.4).

Androgen-senzitivni karcinom prostate odgovara na terapiju kojom se snižavaju koncentracije androgena. Androgen deprivacione terapije kao što je terapija analogima LHRH ili orhiektomija, smanjuju stvaranje androgena u testisima, ali ne utiču na stvaranje androgena u nadbubrežnim žlijezdama ili u tumoru. Terapija abirateronom smanjuje koncentraciju testosterona u serumu ispod nivoa detekcije (kada se koriste komercijalni testovi) kada se daje uz analoge LHRH (ili uz orhiektomiju).

Farmakodinamska dejstva

Abirateron snižava koncentraciju testosterona i drugih androgena u serumu do koncentracija manjih od onih koji se postižu primjenom samih analoga LHRH ili orhiektomijom. Ovo je rezultat selektivne inhibicije CYP17 enzima koji je potreban za biosintezu androgena. Antigen specifičan za prostatu (PSA) služi kao biomarker kod pacijenata sa karcinomom prostate. U kliničkoj studiji faze 3 kod pacijenata koji nisu odgovorili na prethodnu hemoterapiju taksanima, kod 38% pacijenata koji su uzimali abirateron-acetat i kod 10% pacijenata koji su dobijali placebo, postignuto je smanjenje vrijednosti PSA za najmanje 50% u odnosu na početne vrijednosti.

Klinička efikasnost i sigurnost

Efikasnost je utvrđena u tri multicentrične, randomizovane placebo-kontrolirane kliničke studije faze 3 (studije 3011, 302 i 301) kod pacijenata sa mHSPC i mCRPC. Studija 3011 je uključivala pacijente sa novodijagnosticiranim (unutar 3 mjeseca od randomizacije) mHSPC koji su imali

prognostičke faktore visokog rizika. Prognostički faktori visokog rizika su bili definirani kao najmanje 2 od sljedeća 3 faktora rizika: (1) *Gleason* skor ≥ 8 ; (2) postojanje 3 ili više lezija na snimku kostiju; (3) prisustvo mjerljivih visceralnih (isključujući oboljenja limfnih nodusa) metastaza. U aktivnoj grupi (grupa koja uzima aktivnu supstancu), abirateron je bio primijenjen u dozi od 1000 mg na dan u kombinaciji sa malom dozom prednizona od 5 mg jednom dnevno dodatno uz androgen deprivacionu terapiju (ADT) (LHRH agonisti ili orhiektomija) što je bila standardna terapija. Pacijenti u kontrolnoj grupi su primili ADT i placebo umjesto abiraterona i prednizona. Studija 302 je uključivala pacijente koji nisu primali docetaksel; dok su u studiju 301 bili uključeni pacijenti koji su prethodno primali docetaksel. Pacijenti su primali neki LHRH analog ili su prethodno podvrgnuti orhiektomiji. U aktivnoj grupi abirateron je primjenjivan u dozi od 1000 mg na dan u kombinaciji sa malom dozom prednizona ili prednizolona 5 mg dva puta na dan. Pacijenti u kontrolnoj grupi su dobijali placebo i malu dozu prednizona ili prednizolona 5 mg dva puta na dan.

Same promjene u koncentraciji PSA u serumu ne predviđaju uvijek kliničku korist. Prema tome, u svim studijama je bilo preporučeno da pacijenti nastave sa terapijom primijenjenom u studiji, dok se ne ustanove kriteriji za prekidanje terapije kako je navedeno u tekstu ispod za svaku studiju.

U svim studijama primjena spironolaktona nije bila dozvoljena jer se spironolakton vezuje za androgene receptore i može povećati vrijednost PSA.

Studija 3011 (pacijenti sa novodijagnosticiranim mHSPC visokog rizika)

U studiji 3011, (n=1199) prosječna starost uključenih pacijenata je bila 67 godina. Broj pacijenata koji su uzimali abirateron prema rasnim grupama, bio je kako slijedi: bijelci 832 (69,4%), azijati 246 (20,5%) crnci ili afroamerikanci 25 (2,1%), ostali 80 (6,7%) nepoznato/neprijavljeno 13 (1,1%) i 3 (0,3%) američka indijanca ili domoroca sa Aljaske. Vrijednost ECOG funkcionalnog statusa je bila 0 ili 1 za 97% pacijenata. Pacijenti sa potvrđenim metastazama na mozgu, nekontrolisanom hipertenzijom, značajnim srčanim oboljenjem ili sa srčanom insuficijencijom NYHA klase II do IV su bili isključeni. Pacijenti koji su prethodno bili podvrgnuti farmakoterapiji, radioterapiji ili hirurškom zahvatu za metastatski karcinom prostate su bili isključeni sa izuzetkom od najviše 3 mjeseca androgen deprivacione terapije (ADT) ili 1 ciklusa palijativne radijacije ili hirurškog zahvata za liječenje simptoma koji su rezultat metastatskog oboljenja. Primarni ko-parametri praćenja efikasnosti terapije su bili ukupno preživljavanje (engl. *overall survival*, OS) i preživljavanje bez radiografske progresije (engl. *radiographic progression-free survival*, rPFS). Medijana početne vrijednosti rezultata bola, mjereno prema kratkom upitniku za bol (engl. *Brief Pain Inventory-Short Form*, BPI-SF) bila je 2,0 i u aktivnoj i u placebo grupi. Dodatno uz primarne ko-parametre praćenja ishoda, korist je također procjenjivana i vremenom do pojave događaja povezanih sa koštanim sistemom (engl. *skeletal-related event*, SRE), vremenom do sljedeće terapije za karcinom prostate, vremenom do započinjanja hemoterapije, vremenom do progresije bola i vremenom do progresije vrijednosti PSA. Terapija se nastavila do progresije bolesti, povlačenja pristanka, pojavom neprihvatljive toksičnosti ili smrti.

Preživljavanje bez radiografske progresije je bilo definirano kao vrijeme od randomizacije do pojave radiografske progresije ili smrti zbog bilo kog uzroka. Radiografska progresija je uključivala progresiju prema snimcima kostiju (prema modificiranim PCWG2 kriterijima) ili progresiju lezija mekog tkiva prema CT-u ili MR-u (prema kriterijima RECIST 1,1).

Zabilježena je značajna razlika u rPFS između ispitivanih grupa (vidjeti Tabelu 2 i Sliku 1.)

Tabela 2: Preživljavanje bez radiografske progresije - stratificirana analiza; *Intent-to-treat* populacija (Studija PCR3011)

	AA-P	Placebo
Randomizirani ispitanici	597	602
Događaj	239 (40,0%)	354 (58,8%)
Cenzurisano	358 (60,0%)	248 (41,2%)

Vrijeme događaja

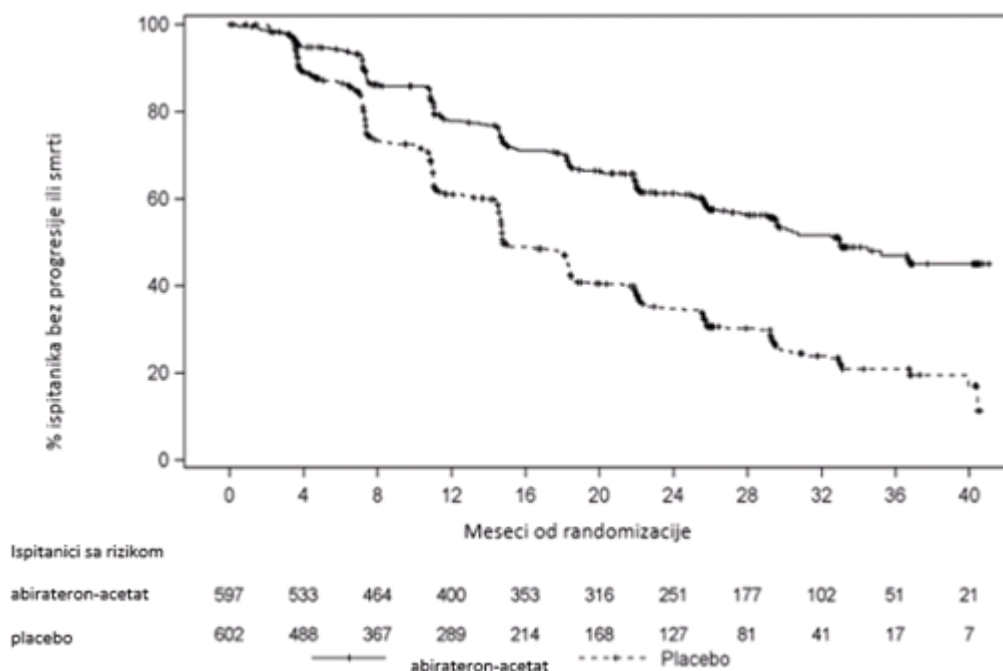
(mjeseci)		
Medijana (95% CI)	33,02 (29,57; NP)	14,78 (14,69; 18,27)
Raspon	(0,0+; 41,0+)	(0,0+; 40,6+)
p-vrijednost ^a	< 0,0001	
Hazard ratio (95% CI) ^b	0,466 (0,394;0,550)	

Napomena: +=cenzurisano opažanje, NP=nije procjenjivo. Radiografska progresija i smrt su uzeti u obzir pri definiranju rPFS događaja. AA-P=ispitanici koji su primili abirateron-acetat i prednizon.

^a p-vrijednost je iz log-rang testa stratificiranog prema vrijednosti ECOG funkcionalnog statusa (0/1 ili 2) i visceralnim lezijama (odsutne ili prisutne).

^b Hazard ratio je iz stratificiranog modela proporcionalnih hazarda. Hazard ratio <1 je u korist AA-P.

Slika 1: Kaplan-Meier grafički prikaz preživljavanja bez radiografske progresije; *Intent-to-treat* populacija (Studija PCR3011)

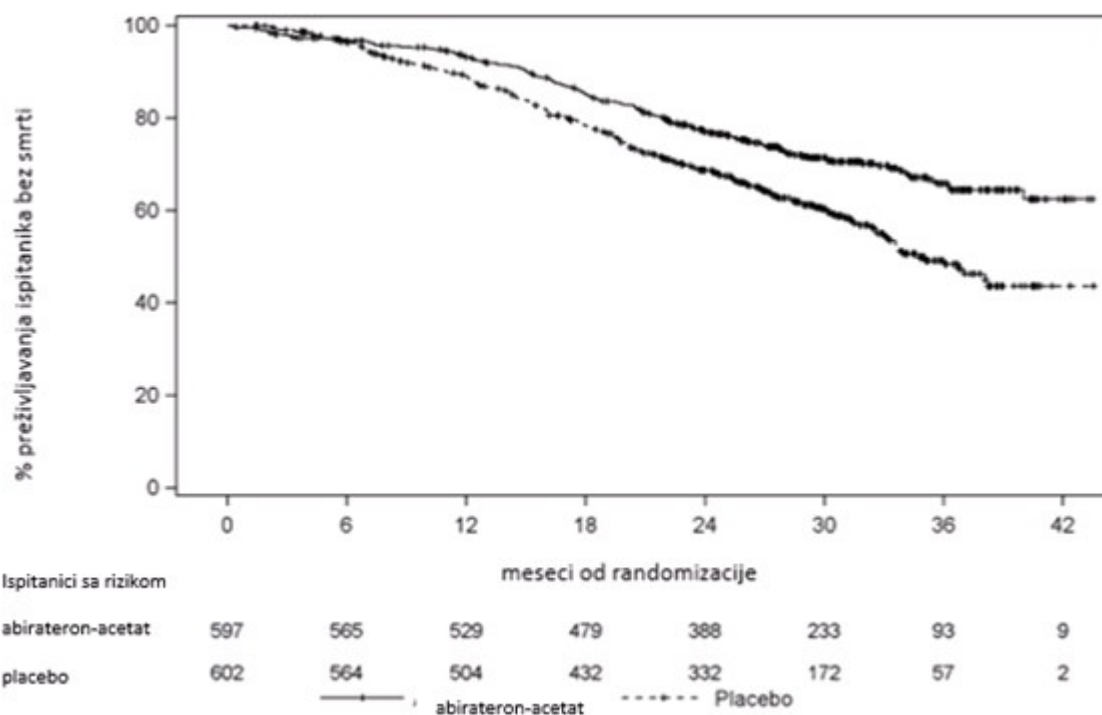


Statistički značajno poboljšanje u OS u korist grupe koja je uzimala AA-P sa ADT bilo je zabilježeno sa 34%-nim smanjenjem rizika od smrti u odnosu na grupu koja je dobijala placebo sa ADT (HR=0,66; 95% CI: 0,56; 0,78; p<0,0001, pogledati Tabelu 3 i Sliku 2).

Tabela 3: Ukupno preživljavanje pacijenata liječenih abirateronom ili placeboom u Studiji PCR3011 (Intent-to-Treat analiza)		
Ukupno preživljavanje	Abirateron sa prednizonom (N=597)	Placebo (N=602)
Smrti (%)	275 (46%)	343 (57%)
Medijana preživljavanja	53,3	36,5

(mjeseci)		
(95% CI)	(48,2, NE)	(33,5, 40,0)
Hazard ratio (95% CI) ¹	0,66 (0,56, 0,78)	
NE= ne može se procijeniti		
¹ Hazard ratio se izvodi iz modela stratificiranih proporcionalnih hazarda. Hazard ratio <1 je u korist abiraterona sa prednizonom.		

Slika 2: *Kaplan-Meier* grafički prikaz ukupnog preživljavanja; *Intent-to-treat* populacija (Studija PCR3011)



Analize podgrupa dosljedno ukazuju na prednost u terapiji abirateronom. Terapijski efekat AA-P na rPFS i OS u svim prethodno definisanim podgrupama je bio pozitivan i konzistentan u cjelokupnoj ispitivanoj populaciji, osim za podgrupu ECOG rezultata 2 gdje nije zabilježen trend koristi, međutim mala veličina uzorka (n=40) ograničava donošenje značajnog zaključka.

Pored uočenih poboljšanja ukupnog preživljavanja i rPFS, korist je dokazana za abirateron u odnosu na primjenu placeba u svim prospektivno definiranim sekundarnim parametrima praćenja

ishoda.

Studija 302 (pacijenti koji nisu primali hemoterapiju)

U ovu studiju su uključivani pacijenti koji nisu primali hemoterapiju i koji su bili asimptomatični ili su imali blage simptome i kod kojih hemoterapija još uvijek nije bila klinički indicirana. Rezultat od 0-1 na kratkom upitniku za bol (engl. *Brief Pain Inventory-Short Form*, BPI-SF) za najjaču bol u posljednja 24 sata se smatrao asimptomatskim, a rezultat od 2-3 je smatran blago simptomatskim.

U studiji 302, (n=1088) medijana starosti uključenih pacijenata je bila 71 godina za pacijente koji su uzimali abirateron uz prednizon ili prednizolon i 70 godina za pacijente koji su dobijali placebo uz prednizon ili prednizolon. Broj pacijenata koji su uzimali abirateron, prema rasnim grupama, bio je sljedeći: bijelci 520 (95,4%), crnci 15 (2,8%), azijati 4 (0,7%) i ostali 6 (1,1%). Funkcionalni status prema ECOG klasifikaciji je bio 0 za 76% pacijenata, i 1 za 24% pacijenata u obje grupe. Pedeset procenata pacijenata su imali samo metastaze na kostima, dodatnih 31% pacijenata je imalo metastaze na kostima i mekim tkivima ili limfnim nodusima i 19% pacijenata je imalo samo metastaze na mekom tkivu ili limfnom nodusu. Pacijenti sa visceralnim metastazama su bili isključeni. Primarni ko-parametri praćenja efikasnosti bili su ukupno preživljavanje i preživljavanje bez radiografske progresije (rPFS). Dodatno uz primarne ko-parametre praćenja ishoda, korist je takođe procjenjivana vremenom do uzimanja opijata za bol karcinomskog porijekla, vremenom do započinjanja citotoksične hemoterapije, vremenom do pogoršanja vrijednosti ECOG funkcionalnog statusa ≥ 1 i vremenom do progresije vrijednosti PSA zasnovanom na kriterijumu Radne Grupe za Karcinom Prostate 2 (engl. *Prostate Cancer Working Group-2*, PCWG2). Terapije u studiji su bile prekinute kada je nedvosmisleno došlo do kliničke progresije. Terapije su takođe bile prekinute u vrijeme potvrđene radiografske progresije po nahodanju istraživača.

Preživljavanje bez radiografske progresije (rPFS) je procijenjeno upotrebom studija sekvencijalnih slika (engl. *sequential imaging studies*), kao što je definisano PCWG2 kriterijima (za lezije na kostima) i modificiranim Kriterijima za evaluaciju odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*, RECIST) (za lezije na mekim tkivima). U analizi rPFS je korišten centralni pregled radiografske procjene progresije.

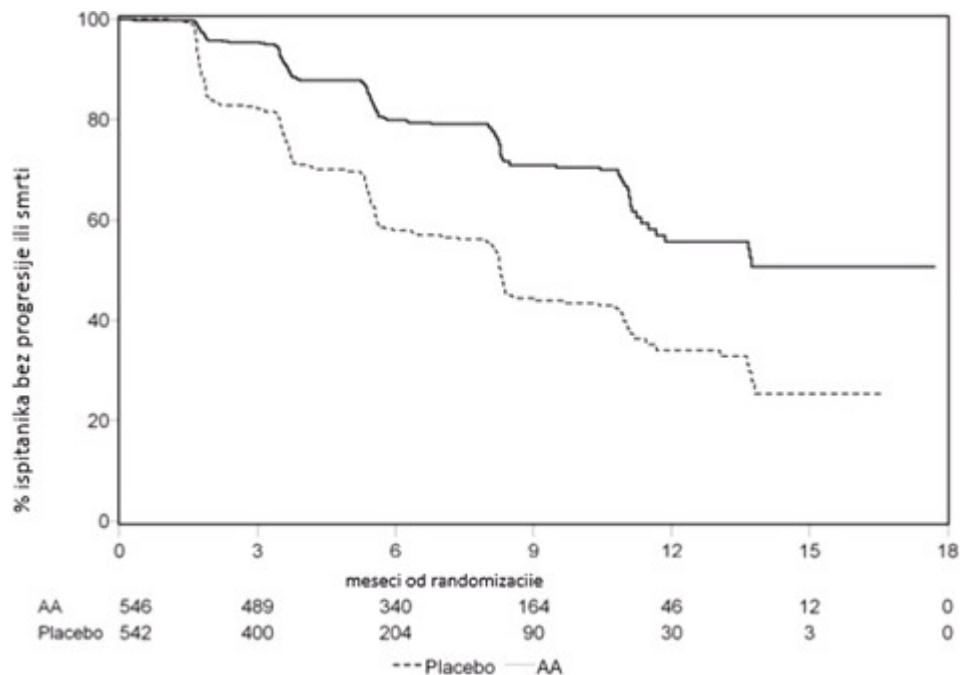
U planiranoj rPFS analizi bio je 401 događaj, 150 (28%) pacijenata koji su dobijali abirateron i 251 (46%) pacijenata su dobijali placebo su imali radiografske dokaze progresije ili su umrli. Primijećena je značajna razlika u rPFS između terapijskih grupa (pogledati Tabelu 4 i Sliku 3).

Tabela 4: Studija 302: Preživljavanje bez radiografske progresije kod pacijenata koji su dobijali abirateron ili placebo u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodnu orhiektomiju

	ABIRATERON (N=546)	Placebo (N=542)
Preživljavanje bez radiografske progresije (rPFS)		
Progresija ili smrtni ishod	150 (28%)	251 (46%)
Medijana rPFS u mjesecima (95% CI)	nije dostignuto (11,66; NP)	8,3 (8,12; 8,54)
p-vrijednost*	< 0,0001	
<i>Hazard ratio</i> ** (95% CI)	0,425 (0,347; 0,522)	
NP=nije procijenjeno *p-vrijednost se izvodi iz log-rank testa stratificiranog prema početnom ECOG statusu (0 ili 1)		

**Hazard ratio <1 je u korist abiraterona

Slika 3: *Kaplan-Meier* krive preživljavanja bez radiografske progresije kod pacijenata koji su uzimali ili abirateron ili placebo u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodnu orhiektomiju



A AA= abirateron

Ipak, nastavljeno je prikupljanje podataka o ispitanicima do druge *interim* analize ukupnog preživljavanja (OS). Radiografska procjena rPFS od strane istraživača izvršena je kao analiza praćenja osjetljivosti i prikazana je u Tabeli 5 i na Slici 4.

Šest stotina i sedam (607) ispitanika je imalo radiografsku progresiju ili su umrli: 271 (50%) u grupi koja je uzimala abirateron-acetat i 336 (62%) u grupi koja je dobijala placebo. Terapija abirateron-acetatom smanjuje rizik od radiografske progresije ili smrti za 47% u odnosu na placebo (HR=0,530; 95% interval pouzdanosti (CI): 0,451; 0,623; $p < 0,0001$). Medijana rPFS je 16,5 mjeseci u grupi koja je uzimala abirateron-acetat i 8,3 mjeseca u grupi koja je dobijala placebo.

Tabela 5: Studija 302: Preživljavanje bez radiografske progresije kod pacijenata koji su primali abirateron ili placebo u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodnu orhiektomiju (Druga *interim* analiza ukupnog preživljavanja (OS) - Procjena istraživača)

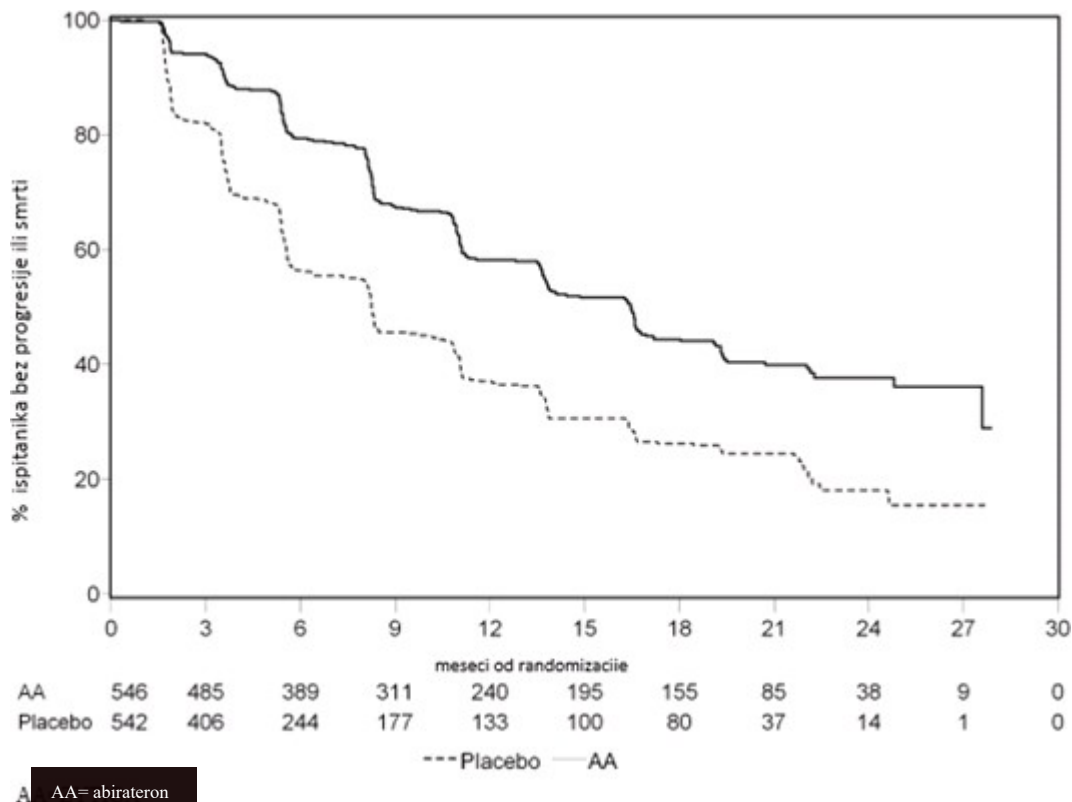
	ABIRATERON (N=546)	Placebo (N=542)
Preživljavanje bez radiografske progresije (rPFS)		
Progresija ili smrtni ishod	271 (50%)	336 (62%)
Medijana rPFS u mjesecima (95% CI)	16,5 (13,80; 16,79)	8,3 (8,05; 9,43)
p-vrijednost*	$< 0,0001$	
Hazard ratio** (95% CI)	0,530 (0,451; 0,623)	

**Odobreno
ALMBIH
17.1.2024.**

*p-vrijednost je izvedena iz log-rang testa stratificiranog prema početnoj vrijednosti ECOG funkcionalnog statusa (0 ili 1)

** Hazard ratio <1 je u korist abiraterona

Slika 4: Kaplan-Meier krive preživljavanja bez radiografske progresije kod pacijenata koji su uzimali ili abirateron ili placebo u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodnu orhiektomiju (Druga *interim* analiza ukupnog preživljavanja (OS) - Procjena istraživača)



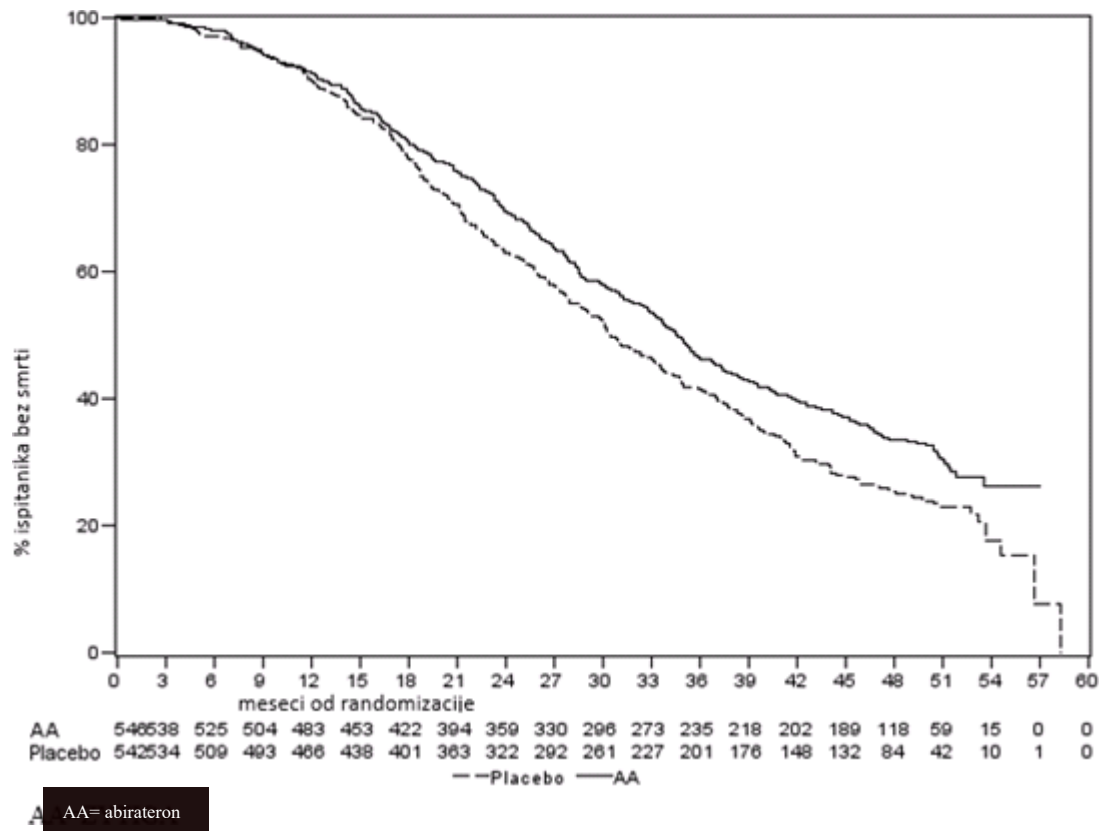
Planirana *interim* analiza (IA) ukupnog preživljavanja (OS) je provedena nakon 333 zabilježena smrtna ishoda. Studija je bila otkrivena (engl. *unblinded*) na osnovu uočene značajne kliničke koristi i pacijentima iz placebo grupe bila je ponuđena terapija abirateronom. Ukupno preživljavanje je bilo duže sa abirateronom nego sa placebom, sa smanjenjem rizika od smrti od 25% (HR=0,752; 95% CI: [0,606; 0,934], p=0,0097), ali rezultati za ukupno preživljavanje (OS) nisu bili kompletni i rezultati *interim* analize nisu dostigli unaprijed utvrđenu granicu obustavljanja za statističku značajnost (vidjeti Tabelu 4). Nastavlja se praćenje preživljavanja nakon ove *interim* analize (IA).

Planirana završna analiza ukupnog preživljavanja (OS) je provedena nakon 741 zabilježena smrtna ishoda (medijana praćenja od 49 mjeseci). Umrlo je 65% (354 od 546) pacijenata koji su uzimali abirateron, u poređenju sa 71% (387 od 542) pacijenata koji su dobijali placebo. Pokazana je statistički značajna korist ukupnog preživljavanja u korist grupe koja je uzimala abirateron kroz smanjenje rizika od smrti od 19,4% (HR=0,806; 95% CI: [0,697; 0,931], p=0,0033) i poboljšanjem medijane OS od 4,4 mjeseca (abirateron 34,7 mjeseca; placebo 30,3 mjeseca) (pogledati Tabelu 6 i Sliku 5). Ovo poboljšanje je pokazano iako je 44% pacijenata u placebo grupi dobilo abirateron kao narednu terapiju.

Tabela 6: Studija 302: Ukupno preživljavanje kod pacijenata koji su uzimali ili abirateron ili placebo u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodnu orhiektomiju

	ABIRATERON (N=546)	Placebo (N=542)
Interim analiza preživljavanja		
Smrtni ishod (%)	147 (27%)	186 (34%)
Medijana (mjeseci) (95% CI)	nije dostignuto (NP; NP)	27,2 (25,95; NP)
p-vrijednost*	0,0097	
<i>Hazard ratio</i> ** (95% CI)	0,752 (0,606; 0,934)	
Završna analiza preživljavanja		
Smrtni ishodi	354 (65%)	387 (71%)
Medijana ukupnog preživljavanja u mjesecima (95% CI)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
p-vrijednost*	0,0033	
<i>Hazard ratio</i> ** (95% CI)	0,806 (0,697; 0,931)	
NP=nije procijenjeno *p-vrijednost se izvodi iz log-rank testa stratificiranog prema početnom ECOG statusu (0 ili 1) **Hazard ratio <1 je u korist abiraterona		

Slika 5: *Kaplan-Meier* krive preživljavanja kod pacijenata koji su uzimali ili abirateron ili placebo u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodnu orhiektomiju, završna analiza



Pored uočenih poboljšanja u ukupnom preživljavanju i rPFS, korist terapije abirateronom u odnosu na placebo je pokazana u svim sekundarnim parametrima praćenja ishoda, kako slijedi:

Vrijeme do progresije vrijednosti PSA zasnovano na kriterijima PCWG2: Medijana vremena do progresije vrijednosti PSA je bila 11,1 mjesec za pacijente koji su uzimali abirateron i 5,6 mjeseci za pacijente koji su dobijali placebo (HR=0,488; 95% CI: [0,420; 0,568], $p < 0,0001$). Vrijeme do progresije vrijednosti PSA je bilo približno udvostručeno sa terapijom abirateronom (HR=0,488). Udio ispitanika sa potvrđenim PSA odgovorom je bio veći u grupi koja je uzimala abirateron nego u grupi koja je dobijala placebo (62% prema 24%; $p < 0,0001$). Od ispitanika sa mjerljivim oboljenjem mekog tkiva koji su uzimali abirateron značajno je povećan broj potpunih ili djelimičnih tumorskih odgovora.

Vrijeme do upotrebe opijata za kancerski bol: Medijana vremena do upotrebe opijata za bol karcinoma prostate, u vrijeme završne analize, bila je 33,4 mjeseca za pacijente koji su uzimali abirateron dok je u grupi koja je dobijala placebo bila 23,4 mjeseca (HR=0,721; 95% CI: [0,614; 0,846], $p < 0,0001$).

Vrijeme do započinjanja citotoksične hemoterapije: Medijana vremena do započinjanja citotoksične hemoterapije je bila 25,2 mjeseca kod pacijenata koji su uzimali abirateron i 16,8 mjeseci kod pacijenata koji su dobijali placebo (HR=0,580; 95% CI: [0,487; 0,691], $p < 0,0001$).

Vrijeme do pogoršanja vrijednosti ECOG funkcionalnog statusa ≥ 1 : Medijana vremena do pogoršanja vrijednosti ECOG funkcionalnog statusa ≥ 1 je bila 12,3 mjeseca kod pacijenata koji su uzimali abirateron i 10,9 mjeseci kod pacijenata koji su dobijali placebo (HR=0,821; 95% CI: [0,714; 0,943], $p = 0,0053$).

Sljedeći parametri efikasnosti studije su pokazali statistički značajnu prednost u korist terapije abirateronom:

Objektivni odgovor: Objektivni odgovor je definiran kao udio ispitanika sa mjerljivom bolešću (prisustvo najmanje jedne mjerljive lezije, engl. *measurable disease*) koji su dostigli potpun ili djelimičan odgovor prema RECIST kriterijima (bilo je potrebno da polazna veličina limfnog nodusa bude ≥ 2 cm, da bi se smatrao ciljnom lezijom). Udio ispitanika sa mjerljivom bolešću na početku terapije koji su imali objektivni odgovor bio je 36% u grupi koja je uzimala abirateron i 16% u grupi koja je dobijala placebo ($p < 0,0001$).

Bol: Terapija abirateronom značajno je smanjila rizik od progresije intenziteta prosječnog bola za 18% u poređenju sa placebom ($p=0,0490$). Medijana vremena do progresije je bila 26,7 mjeseci u grupi pacijenata koja je uzimala abirateron i 18,4 mjeseca u grupi koja je dobijala placebo.

Vrijeme do smanjenja FACT-P (engl. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*) (ukupan rezultat): Terapija abirateronom smanjila je rizik od smanjenja FACT-P (ukupan rezultat) za 22% u poređenju sa placebom ($p=0,0028$). Medijana vremena do pada FACT-P (ukupan rezultat) je bila 12,7 mjeseci u grupi koja je uzimala abirateron i 8,3 mjeseca u grupi koja je dobijala placebo.

Studija 301 (pacijenti koji su prethodno primili hemoterapiju)

Studija 301 je uključila pacijente koji su prethodno primali docetaksel. Nije bilo potrebno da kod pacijenta koji su primali docetaksel dođe do progresije bolesti, jer je toksičnost ove hemoterapije mogla da dovede do prekida terapije. Pacijenti su održavani na studijskoj terapiji sve do progresije vrijednosti PSA (potvrđeni rast od 25% u odnosu na početne/najniže vrijednosti za svakog pacijenta) uz protokolom definisanu radiografsku progresiju i simptomatsku ili kliničku progresiju. Iz ove studije isključeni su pacijenti koji su prethodno primali ketokonazol kao terapiju za karcinom prostate. Primarni parametar praćenja efikasnosti bio je ukupno preživljavanje.

Medijana starosti uključenih pacijenata bila je 69 godina (raspon 39-95). Broj pacijenata koji su uzimali abirateron, prema rasnim grupama bio je sljedeći: bijelci 737 (93,2%), crnci 28 (3,5%), azijati 11 (1,4%) i ostali 14 (1,8%). Prema ECOG klasifikaciji, 11% uključenih pacijenata imalo je rezultat 2; 70% pacijenata su imali radiografske dokaze progresije bolesti sa ili bez progresije vrijednosti PSA; 70% pacijenata su prethodno primili jednu citotoksičnu terapiju, a 30% pacijenata su primili dvije. Metastaze na jetri su bile prisutne kod 11% pacijenata koji su uzimali abirateron.

U planiranoj analizi provedenoj nakon 552 zabilježena smrtna ishoda, umrlo je 42% (333 od 797) pacijenata koji su uzimali abirateron u poređenju sa 55% (219 od 398) pacijenata koji su dobijali placebo. Kod pacijenata koji su uzimali abirateron zabilježeno je statistički značajno poboljšanje u medijani ukupnog preživljavanja (vidjeti Tabelu 7).

Tabela 7: Ukupno preživljavanje pacijenata koji su uzimali ili abirateron ili placebo u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodnu orhiektomiju

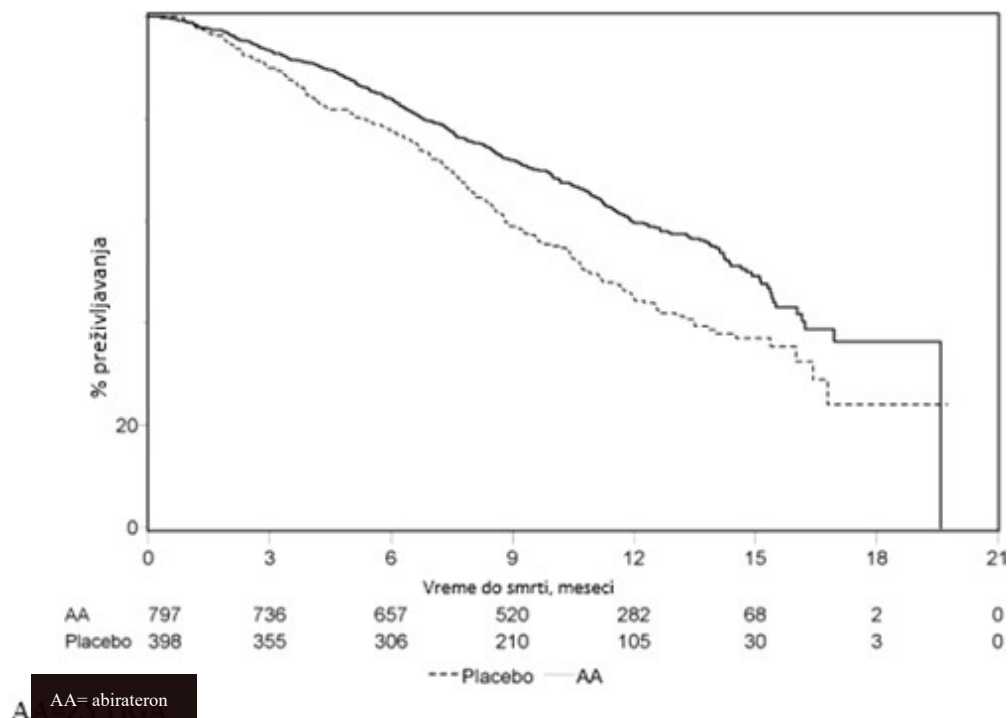
	ABIRATERON (N=797)	Placebo (N=398)
Primarna analiza preživljavanja		
Smrtni ishodi (%)	333 (42%)	219 (55%)
Medijana preživljavanja (mjeseci) (95% CI)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
p-vrijednost ^a	< 0,0001	
Hazard ratio (95% CI) ^b	0,646 (0,543; 0,768)	
Ažurirana analiza preživljavanja		
Smrtni ishodi (%)	501 (63%)	274 (69%)
Medijana preživljavanja (mjeseci) (95% CI)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
Hazard ratio (95% CI) ^b	0,740 (0,638; 0,859)	

^a p-vrijednost je izvedena iz log-rang testa stratificiranog prema vrijednosti ECOG funkcionalnog statusa (0-1 ili 2), rezultatu bola (prisutan ili odsutan), broju prethodnih režima hemoterapije (1 ili 2), i tipu progresije bolesti (samo PSA ili radiografska progresija).

^b Hazard ratio je izveden iz stratificiranog modela proporcionalne hazardnosti. Hazard ratio < 1 daje prednost abirateronu

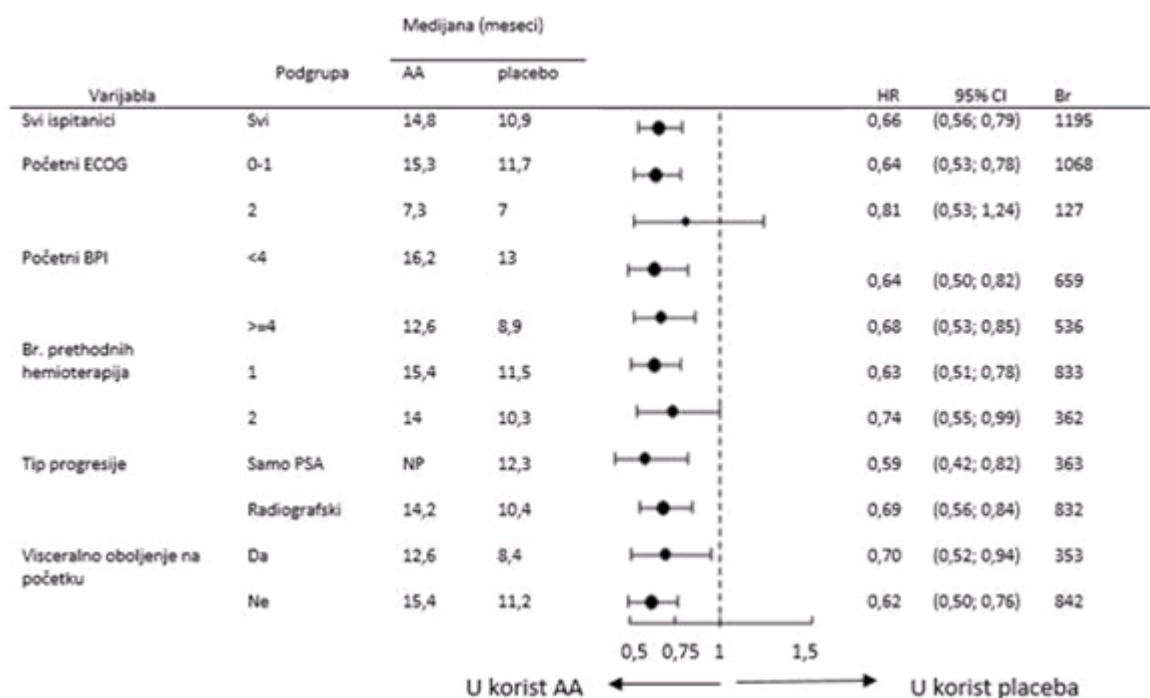
U svim vremenskim tačkama u kojima su rađene procjene poslije nekoliko početnih mjeseci terapije, preživio je veći udio pacijenata koji su uzimali abirateron u poređenju sa udjelom pacijenata koji su dobijali placebo (pogledati Sliku 6).

Slika 6: Kaplan-Meier krive preživljavanja pacijenata koji su uzimali ili abirateron ili placebo u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodnu orhiektomiju



Analize preživljavanja po podgrupama pokazale su dosljednu korist terapije abirateronom, kada se radi o preživljavanju (vidjeti Sliku 7).

Slika 7: Ukupno preživljavanje, po podgrupama: Hazard ratio i interval pouzdanosti 95%



AA=abirateron; BPI=Kratki upitnik za bol; CI= interval pouzdanosti; ECOG=Funkcionalni status prema klasifikaciji Istočne kooperativne onkološke grupe (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG); HR=*Hazard ratio*; NP=nije procjenjivo

Uz zabilježeno poboljšanje u ukupnom preživljavanju, svi sekundarni parametri praćenja efikasnosti studije dali su prednost abirateronu i bili su statistički značajni nakon podešavanja za višestruka testiranja kako slijedi:

Pacijenti koji su uzimali abirateron pokazali su značajno veću stopu odgovora na terapiju, mjerenu preko vrijednosti ukupnog PSA (koja se definira kao smanjenje $\geq 50\%$ u odnosu na početnu vrijednost), u poređenju sa pacijentima koji su dobijali placebo, 38% naspram 10%, $p < 0,0001$.

Medijana vremena do progresije vrijednosti PSA iznosila je 10,2 mjeseci za pacijente koji su uzimali abirateron i 6,6 mjeseci za pacijente koji su dobijali placebo (HR=0,580; 95% CI: [0,462; 0,728], $p < 0,0001$).

Medijana preživljavanja bez radiografske progresije iznosila je 5,6 mjeseci za pacijente koji su uzimali abirateron i 3,6 mjeseci za pacijente koji su dobijali placebo (HR=0,673; 95% CI: [0,585; 0,776], $p < 0,0001$).

Bol

Udio pacijenata sa ublaženim bolom bio je statistički značajno veći u grupi koja je uzimala abirateron nego onaj koja je dobijala placebo (44% naspram 27%, $p=0,0002$). Pacijent koji reaguje na ublažavanje bola definiše se kao onaj kod koga se postiže smanjenje intenziteta najjačeg bola za najmanje 30% u odnosu na početnu vrijednost dobijenu prema kratkom upitniku za bol (BPI-SF), tokom protekla 24 sata, bez ikakvog povećanja upotrebe analgetika u dva uzastopna ocjenjivanja u razmaku od četiri sedmice. Analiza ublažavanja bola rađena je samo kod pacijenata kod kojih je početni intenzitet bola ≥ 4 i pri najmanje još jednom rezultatu procjene intenziteta bola nakon početka terapije (N=512).

Manji udio pacijenata koji su uzimali abirateron imao je progresiju bola u poređenju sa onima koji su dobijali placebo poslije 6 mjeseci (22% naspram 28%), 12 mjeseci (30% naspram 38%) i 18 mjeseci (35% naspram 46%). Progresija bola je definirana kao porast intenziteta najjačeg bola za $\geq 30\%$ u odnosu na početnu vrijednost dobijenu prema kratkom upitniku za bol (BPI-SF), tokom protekla 24 sata, bez smanjenja upotrebe analgetika u dva uzastopna ocjenjivanja, ili povećanje upotrebe analgetika za $\geq 30\%$ zabilježeno u dva uzastopna ocjenjivanja. Vrijeme do progresije bola na 25-om percentilu iznosilo je 7,4 mjeseci u grupi koja je uzimala abirateron, prema 4,7 mjeseci u grupi koja je dobijala placebo.

Događaji povezani sa koštanim sistemom

Manji udio pacijenata u grupi koja je uzimala abirateron imao je događaje u vezi sa koštanim sistemom u poređenju sa grupom koja je dobijala placebo poslije 6 mjeseci (18% naspram 28%), 12 mjeseci (30% naspram 40%), i 18 mjeseci (35% naspram 40%). Vrijeme do prvog događaja povezanog sa koštanim sistemom na 25. percentilu u grupi koja je uzimala abirateron bilo je dva puta duže nego kod kontrolne grupe, odnosno 9,9 mjeseci naspram 4,9 mjeseci. Događaj povezan sa koštanim sistemom definiran je kao patološka fraktura, kompresija kičmene moždine, palijativno zračenje kosti, ili hirurška intervencija na kosti.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lijekove izuzela je od obaveze podnošenja rezultata ispitivanja abiraterona u svim podgrupama pedijatrijske populacije u uznapredovalom karcinomu prostate. Pogledati dio 4.2 za informacije o primjeni u pedijatrijskoj populaciji.

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Nakon primjene abirateron-acetata farmakokinetika abiraterona i abirateron-acetata ispitivana je kod zdravih ispitanika, pacijenata sa metastatskim uznapredovalim karcinomom prostate i ispitanicima bez karcinoma sa insuficijencijom bubrega ili jetre. Abirateron-acetat se *in vivo* brzo pretvara u abirateron, inhibitor biosinteze androgena (pogledati dio 5.1).

Apsorpcija

Nakon oralne primjene abirateron-acetata na tašte, vrijeme do postizanja maksimalne koncentracije abiraterona u plazmi iznosi približno 2 sata.

Primjena abirateron-acetata sa hranom, u poređenju sa primjenom na tašte dovodi do povećanja srednje sistemske izloženosti abirateronu, do 10 puta (PIK) i do 17 puta (C_{max}), zavisno od sadržaja masti u obroku. Obzirom na uobičajene razlike u sadržaju i sastavu obroka, uzimanje abiraterona uz obroke može dovesti do velikih varijacija u izloženosti lijeku. Prema tome, abirateron se ne smije uzimati sa hranom. Abirateron tablete se trebaju uzeti u jednoj, pojedinačnoj dozi jednom dnevno na prazan stomak. Tablete treba uzeti najmanje dva sata nakon jela i hrana se ne smije jesti najmanje jedan sat nakon uzimanja lijeka. Tablete treba progutati cijele, sa vodom (pogledati dio 4.2).

Distribucija

Veživanje ^{14}C -abiraterona za proteine plazme u humanoj plazmi iznosi 99,8%. Prividan volumen distribucije približno iznosi 5,630 L, što ukazuje da se abirateron obimno distribuira u periferna tkiva.

Metabolizam

Nakon oralne primjene ^{14}C -abirateron-acetata u obliku kapsula, abirateron-acetat se hidrolizira u abirateron, koji potom podliježe metabolizmu, prvenstveno u jetri, što uključuje sulfaciju, hidroksilaciju i oksidaciju. Većina radioaktivnosti u cirkulaciji (približno 92%) nalazi se u obliku metabolita abiraterona. Od 15 metabolita koji se mogu pronaći, svaki od 2 glavna metabolita, abirateron-sulfat i N-oksid abirateron-sulfat, čini približno 43% ukupne radioaktivnosti.

Eliminacija

Srednje poluvrijeme eliminacije abiraterona u plazmi iznosi približno 15 sati na osnovu podataka dobijenih na zdravim ispitanicima. Nakon oralne primjene 1000 mg ^{14}C -abirateron-acetata, približno 88% radioaktivne doze pronađeno je u fecesu, a 5% u urinu. Glavna jedinjenja prisutna u

fecesu su nepromijenjeni abirateron-acetat i abirateron (oko 55% odnosno 22% od primijenjene doze).

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika abirateron-acetata ispitivana je kod ispitanika koji su već imali blago do umjereno oštećenje funkcije jetre (*Child-Pugh* klase A, odnosno B) i kod zdravih ispitanika u kontrolnoj grupi. Sistemska izloženost abirateronu nakon pojedinačne oralne doze od 1000 mg povećala se za oko 11% kod ispitanika sa već postojećim blagim oštećenjem jetre, a 260% kod onih koji čija je funkcija jetre već umjereno oštećena. Srednje poluvrijeme eliminacije abiraterona produženo je na oko 18 sati kod ispitanika sa blagim oštećenjem funkcije jetre i na oko 19 sati kod ispitanika sa umjerenim oštećenjem funkcije jetre.

U drugom ispitivanju, ispitivana je farmakokinetika abiraterona kod ispitanika sa već postojećim teškim (n=8) oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klase C) i kod 8 zdravih ispitanika u kontrolnoj grupi sa normalnom funkcijom jetre. Sistemska izloženost (PIK) abirateronu je bila povećana za oko 600% i frakcija slobodnog lijeka je bila povećana za oko 80% kod ispitanika sa teškim oštećenjem funkcije jetre u odnosu na ispitanike sa normalnom funkcijom jetre.

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa već postojećom blagim oštećenjem funkcije jetre.

Primjenu abirateron-acetata treba precizno ocijeniti kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem funkcije jetre kod kojih korist jasno prevazilazi mogući rizik (pogledati dijelove 4.2 i 4.4). Abirateron-acetat ne treba davati pacijentima sa teškim oštećenjem funkcije jetre (pogledati dijelove 4.2, 4.3, 4.4).

Za pacijente kod kojih se tokom terapije razvije hepatotoksičnost, može biti potrebno da se prekine terapija i da se prilagodi doza (pogledati dijelove 4.2 i 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika abirateron-acetata upoređena je kod pacijenata sa terminalnom fazom bubrežnog oboljenja koji su na redovnoj hemodijalizi sa ispitanicima u kontrolnoj grupi čija je funkcija bubrega normalna. Sistemska izloženost abirateronu nakon pojedinačne oralne doze od 1000 mg nije se povećala kod ispitanika u terminalnoj fazi bubrežnog oboljenja koji su na dijalizi. Primjena ovog lijeka kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, uključujući i teško oštećenje funkcije bubrega, ne iziskuje smanjenje doze (pogledati dio 4.2). Međutim, nema kliničkih iskustava kod pacijenata sa karcinomom prostate i teškim oštećenjem funkcije bubrega. Stoga se kod ovih pacijenata savjetuje oprez.

5.3 Preklinički podaci o sigurnosti

U svim ispitivanjima toksičnosti na životinjama, koncentracije testosterona u krvi su bile značajno smanjene. Kao rezultat, bile su uočene promjene u vidu smanjene težine organa i morfoloških i/ili histopatoloških promjena u reproduktivnim organima i nadbubrežnim žlijezdama, hipofizi i mliječnim žlijezdama. Sve promjene su bile potpuno ili djelimično reverzibilne. Promjene u reproduktivnim organima i androgen-senzitivnim organima su u skladu sa farmakologijom abiraterona. Sve hormonske promjene koje su bile povezane sa terapijom su bile reverzibilne ili je pokazana tendencija poboljšanja nakon 4-sedmičnog perioda oporavka.

U studijama ispitivanja plodnosti kod ženki i mužjaka pacova, abirateron-acetat je smanjio plodnost, što je bilo potpuno reverzibilno u toku 4 do 16 sedmica nakon prestanka primjene abirateron-acetata.

U ispitivanjima razvojne toksičnosti kod pacova, abirateron-acetat je uticao na trudnoću uključujući smanjenje fetalne težine i preživljavanje. Uočeni su efekti na vanjske genitalije, iako abirateron-acetat nije bio teratogen.

U ovim ispitivanjima plodnosti i razvojne toksičnosti koje su rađene na pacovima, svi efekti su bili povezani sa farmakološkom aktivnošću abiraterona.

Izuzev promjena na reproduktivnim organima koje su zabilježene u svim toksikološkim ispitivanjima na životinjama, neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na osnovu konvencionalnih ispitivanja farmakološke sigurnosti, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala. Abirateron-acetat nije bio karcinogen u 6-mjesečnom ispitivanju na transgenskim (engl. Tg.rasH2) miševima. U 24-mjesečnom ispitivanju karcinogenosti kod pacova, abirateron-acetat je povećao incidencu neoplazmi intersticijalnih ćelija u testisima. Ovaj slučaj se smatra povezanim sa farmakološkom akcijom abiraterona i specifičnim za pacove. Abirateron-acetat nije bio kancerogen kod ženki pacova.

Procjena rizika za okolinu

Aktivna supstanca, abirateron, pokazuje ekološki rizik po vodenu sredinu, naročito po ribu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete

Kroskarmeloza-natrijum;

Natrijum laurilsulfat

Povidon (E1201)

Celuloza, mikrokristalna (E460)

Laktoza, monohidrat

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni (E551)

Magnezijum-stearat (E470b)

Film ovojnica

Polivinilalkohol (E1203)

Titan-dioksid (E171)

Makrogol (E1521)

Talk (E553b)

Samo za 500

mg

Željezo oksid, crveni (E172)

Željezo oksid, crni (E172)

6.2 Inkompatibilnost

Nije primjenjivo.

6.3 Rok upotrebe

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju

Lijek čuvati na temperaturi do 30°C, zaštićeno od svjetlosti i vlage.

6.5 Priroda i sadržaj spremnika

Abirateron Sandoz, 250 mg filmom obložene tablete su bijele do gotovo bijele ovalne filmom obložene tablete, sa utisnutom oznakom „250“ s jedne strane, dimenzija 14,2 mm x 7,2 mm.

Abirateron Sandoz, 500 mg filmom obložene tablete su ružičaste, ovalne filmom obložene tablete, sa utisnutom oznakom „500“ s jedne strane, dimenzija 18,9 mm x 9,5 mm.

Tablete su dostupne u

250 mg.

Aluminijskim-OPA-Alu/PVC ili aluminijskim-PVC/PE/PVDC blisterima koji sadrže 120 filmom obloženih tableta

500 mg.

Aluminijskim-OPA-Alu/PVC ili aluminijskim-PVC/PE/PVDC blistera koji sadrže 60 filmom obloženih tableta

6.6 Posebne mjere opreza pri odlaganju i drugom rukovanju

Na osnovu njegovog mehanizma djelovanja, ovaj medicinski proizvod može biti štetan za fetus u razvoju, zbog toga, žene koje su trudne ili mogu biti trudne ne bi trebale da rukuju sa ovim lijekom bez zaštitne opreme, npr. rukavica.

Svu neiskorištenu količinu lijeka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim lokalnim propisima. Ovaj lijek može predstavljati rizik po vodenu sredinu (pogledati dio 5.3).

6.7. Režim izdavanja

ZU/Rp - Lijek se upotrebljava u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa; izuzetno se izdaje uz recept za potrebe nastavka bolničkog liječenja

7. NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o.

Fra Anđela Zvizdovića, 71000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina

IME I ADRESA PROIZVOĐAČA (ADMINISTRATIVNO SJEDIŠTE)

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Verovškova 57, Ljubljana, Slovenija

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (PUŠTANJE LIJEKA U PROMET)

Lek Pharmaceuticals d.d.

Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

REMEDICA Ltd, Aharnon Street, Limassol Industrial Estate, 3056

Limassol, Kipar

8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ABIRATERON SANDOZ, 250 mg/1 tableta, filmom obložena tableta, 120 filmom obloženih tableta (12 ALU/OPA/ALU/PVC blistera sa 10 tableta), u kutiji; broj dozvole: 04-07.3-1-10474/21 od 17.01.2024. god.

ABIRATERON SANDOZ, 250 mg/1 tableta, filmom obložena tableta, 120 filmom obloženih tableta (12 ALU /PVC /PE /PVDC blistera sa 10 tableta), u kutiji; broj dozvole: 04-07.3-1-10475/21 od 17.01.2024. god.

ABIRATERON SANDOZ, 500 mg/1 tableta, filmom obložena tableta, 60 filmom obloženih tableta (6 ALU /PVC /PE /PVDC blistera sa 10 tableta), u kutiji; broj dozvole: 04-07.3-1-10476/21 od 17.01.2024. god.

ABIRATERON SANDOZ, 500 mg/1 tableta, filmom obložena tableta, 60 filmom obloženih tableta (6 ALU /OPA /ALU /PVC blistera sa 10 tableta), u kutiji; broj dozvole: 04-07.3-1-10477/21 od 17.01.2024. god.