

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Abirateron Teva

500 mg, filmom obložena tableta
abirateron acetat

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 500 mg abirateron acetata.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom

Svaka filmom obložena tableta sadrži 90 mg laktoza monohidrata.

Za kompletnu listu pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Žuta, ovalna filmom obložena tableta na kojoj je sa jedne strane utisnuta oznaka 'A436' i bez bilo kakve oznake sa druge strane. Dimenzije: Približno 19 mm x 8,2 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lijek Abirateron Teva je indikovano u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom za:

- liječenje novodijagnostikovanog hormonski osjetljivog metastatskog karcinoma prostate visokog rizika (*engl. Metastatic hormone sensitive prostate cancer, mHSPC*) kod odraslih muškaraca u kombinaciji sa terapijom deprivacije androgena (*engl. Androgen deprivation therapy, ADT*) (vidjeti dio 5.1)
- liječenje metastatskog karcinoma prostate rezistentnog na kastraciju (*engl. Metastatic castration resistant prostate cancer mCRPC*) kod odraslih muškaraca koji nemaju simptome ili imaju blage simptome nakon neuspješne terapije deprivacijom androgena, kod kojih hemoterapija još nije klinički indikovana (vidjeti dio 5.1)
- liječenje mCRPC kod odraslih muškaraca čija je bolest napredovala tokom ili nakon hemoterapijskog protokola baziranog na docetakselu.

4.2. Doziranje i način primjene

Ovaj lijek mora biti propisan od strane odgovarajućeg zdravstvenog radnika.

Doziranje

Preporučena doza je 1000 mg (dvije tablete od 500 mg) koje se primjenjuju u jednoj dnevnoj dozi koja se ne smije uzimati sa hranom (vidjeti "Način primjene" u nastavku). Uzimanje tableta sa hranom povećava sistemsku izloženost abirateronu (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

Doziranje prednizona ili prednizolona

Kod mHSPC, lijek Abirateron Teva se uzima sa 5 mg prednizona ili prednizolona na dan.

Kod mCRPC, lijek Abirateron Teva se uzima sa 10 mg prednizona ili prednizolona na dan.

Medicinska kastracija analogom hormona koji oslobađa luteinizirajući hormon (*engl. luteinising hormone releasing hormone, LHRH*) mora se nastaviti tokom liječenja kod pacijenata koji nisu kastrirani operativnim zahvatom.

Preporučeno praćenje

Vrijednosti serumskih transaminaza treba odrediti prije početka liječenja, svake dvije nedjelje tokom prva tri mjeseca liječenja, a nakon tog jednom mjesečno. Krvni pritisak, nivo kalijuma u serumu i retenciju tečnosti treba kontrolisati jednom mjesečno (vidjeti dio 4.4). Međutim, pacijente koji imaju značajan rizik od kongestivne srčane insuficijencije potrebno je kontrolisati na svake 2 nedjelje tokom prva tri mjeseca liječenja, a nakon toga jednom mjesečno (vidjeti dio 4.4).

Kod pacijenata sa prethodno prisutnom hipokalemijom ili kod onih kod kojih se razvije hipokalemija tokom liječenja lijekom Abirateron Teva, razmotrite održavanje nivoa kalijuma kod pacijenata na $\geq 4,0$ mM.

Kod pacijenata koji razviju toksičnosti stepena ≥ 3 uključujući hipertenziju, hipokalemiju, edem i druge nemineralokortikoidne toksičnosti, terapiju treba prekinuti i uvesti odgovarajuće medicinsko zbrinjavanje. Liječenje lijekom Abirateron Teva ne treba ponovno uvoditi dok se simptomi toksičnosti ne smanje do stepena 1, ili povuku na početne vrijednosti.

U slučaju da se propusti dnevna doza lijeka Abirateron Teva, prednizona ili prednizolona, terapiju treba nastaviti narednog dana uobičajenom dnevnom dozom.

Hepatotoksičnost

Kod pacijenata kod kojih se tokom terapije razvije hepatotoksičnost (povećanje nivoa alanin aminotransferaze [ALT] ili aspartat aminotransferaze [AST] više od 5 puta iznad gornje granice normale [GGN]), liječenje se mora odmah prekinuti (vidjeti dio 4.4). Nakon vraćanja vrijednosti enzima jetre na početne vrijednosti, liječenje se može ponovno započeti smanjenom dozom od 500 mg (jedna tableta) jednom dnevno. Kod pacijenata kod kojih se ponovno započinje liječenje, nivo transaminaza u serumu treba kontrolisati najmanje na svake dvije nedjelje tokom prva tri mjeseca, a nakon toga jednom mjesečno. Ako se i pri smanjenoj dozi od 500 mg na dan ponovno javi hepatotoksičnost, liječenje treba prekinuti.

Ako se kod pacijenata bilo kada tokom terapije razvije teška hepatotoksičnost (ALT ili AST 20 puta GGN), liječenje treba prekinuti i ne smije se ponovno započinjati.

Oštećenje jetre

Prilagođavanje doze nije potrebno kod pacijenata sa postojećim blagim oštećenjem jetre, Child-Pugh stadij A.

Pokazalo se da umjereno oštećenje jetre (Child-Pugh klasa B) povećava sistemsku izloženost abirateronu približno četiri puta nakon primjene pojedinačnih oralnih doza abirateron acetata od 1000 mg (vidjeti dio 5.2). Nema podataka o kliničkoj bezbjednosti i efikasnosti primjene višestrukih doza abirateron acetata kod pacijenata sa umjerenim ili teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh klasa B ili C). Primjenu lijeka Abirateron Teva treba pažljivo procijeniti kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem jetre kod kojih korist od primjene mora jasno da nadmaši mogući rizik, (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Lijek Abirateron Teva se ne smije primjenjivati kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

Oštećenje bubrega

Prilagođavanje doze nije potrebno kod pacijenata sa oštećenjem bubrega (vidjeti dio 5.2). Međutim, nema kliničkog iskustva kod pacijenata sa karcinomom prostate i teškim oštećenjem bubrega. Kod tih pacijenata se savjetuje oprez (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene abirateron acetata kod pedijatrijske populacije.

Način primjene

Lijek Abirateron Teva se primjenjuje peroralnim putem.

Tablete se moraju uzeti u jednoj dozi jedanput na dan na prazan želudac. Abirateron Teva se mora uzimati najmanje dva sata nakon jela, a hrana se ne smije jesti najmanje jedan sat nakon uzimanja lijeka Abirateron Teva.

Abirateron Teva tablete treba progutati cijele sa vodom.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.
- Žene koje su trudne ili bi mogle biti trudne (vidjeti dio 4.6).
- Teško oštećenje jetre [Child-Pugh klasa C (vidjeti odeljke 4.2, 4.4 i 5.2)].
- Lijek Abirateron Teva primjenjen sa prednizonom ili prednizolonom je kontraindikovano u kombinaciji sa Ra-223.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

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

Lijek Abirateron Teva može uzrokovati hipertenziju, hipokalemiju i retenciju tečnosti (vidjeti dio 4.8) kao posljedicu povećanog nivoa mineralokortikoida zbog inhibicije enzima CYP17 (vidjeti dio 5.1). Istovremena primjena kortikosteroida suprimira dejstvo adrenokortikotropnog hormona (ACTH), što dovodi do smanjene incidencije i težine ovih neželjenih reakcija. Potreban je oprez u liječenju pacijenata čije se postojeće bolesti mogu pogoršati zbog povećanja krvnog pritiska, hipokalemije (npr. pacijenti koji uzimaju srčane glikozide) ili retencije tečnosti (npr. pacijenti sa srčanom insuficijencijom, pacijenti sa teškom ili nestabilnom anginom pektoris, nedavnim infarktom miokarda ili ventrikularnom aritmijom, i pacijenti sa teškim oštećenjem bubrega).

Lijek Abirateron Teva treba primjenjivati oprezno kod pacijenata sa kardiovaskularnim bolestima u anamnezi. U studijama faze 3 provedenim sa abirateron acetatom nisu uključeni pacijenti sa nekontrolisanom hipertenzijom, klinički značajnom bolešću srca koja se manifestovala infarktom miokarda ili arterijskim trombotičkim događajima u prethodnih 6 mjeseci, pacijenti sa teškom ili nestabilnom anginom i pacijenti sa srčanom insuficijencijom stepena III i IV (studija 3011) ili sa srčanom insuficijencijom stepena II do IV (studija 3011 i 302), prema Njujorškoj asocijaciji za srce (New York Heart Association (NYHA)) ili ejectionom frakcijom srca < 50%. Iz studija 3011 i 302, su isključeni pacijenti sa atrijalnom fibrilacijom ili drugim srčanim aritmijama, koji zahtijevaju medicinsko liječenje. Nije bila ustanovljena bezbjednost primjene kod pacijenata sa lijevom ventrikularnom ejectionom frakcijom (LVEF) < 50% kao ni kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom NYHA stepena III ili IV (u studiji 301), niti sa srčanom insuficijencijom NYHA stepena II do IV (u studijama 3011 i 302) (vidjeti dio 4.8 i 5.1).

Prije liječenja pacijenata sa značajnim rizikom za nastanak kongestivne srčane insuficijencije (npr. srčana insuficijencija, nekontrolisana hipertenzija ili srčani događaji kao što su ishemijske bolesti srca u anamnezi), treba razmotriti procjenu srčane funkcije (npr. ultrazvuk srca). Prije liječenja lijekom Abirateron Teva, treba liječiti srčanu insuficijenciju i optimizirati funkciju srca. Hipertenziju, hipokalemiju i retenciju tečnosti treba korigovati i kontrolisati. Tokom liječenja treba kontrolisati krvni pritisak, kalijum u serumu, zadržavanje tečnosti (povećanje težine, periferni edem) i druge znake i simptome kongestivne srčane insuficijencije, na svake 2 nedjelje tokom tri mjeseca, a nakon toga jednom mjesečno i korigovati primijećena odstupanja. Produženje QT intervala je zabilježeno kod pacijenata sa hipokalemijom vezanom za liječenje abirateron acetatom. Procjenite srčanu funkciju, prema kliničkim indikacijama, uvedite adekvatno liječenje i razmotrite prekid ovog liječenja, ako dođe do klinički značajnog smanjenja srčane funkcije (vidjeti dio 4.2).

Hepatotoksičnost i oštećenje jetre

U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima liječenje je prekinuto u situacijama izrazitog povećanja nivoa enzima jetre (vidjeti dio 4.8). Nivo transaminaza u serumu treba izmjeriti prije terapije, na svake dvije nedjelje tokom prvih tri mjeseca liječenja, a nakon toga jednom mjesečno. Ako se razviju klinički simptomi ili znaci koji ukazuju na hepatotoksičnost, odmah treba izmjeriti nivo serumskih transaminaza. Ako se bilo kada tokom liječenja ALT ili AST povećaju više od 5 puta u odnosu na GGN, liječenje treba odmah prekinuti i pažljivo nadgledati funkciju jetre. Terapija se može ponovno započeti tek kada se vrijednosti enzima jetre vrata na početne, i to sa smanjenom dozom (vidjeti dio 4.2).

Ako se kod pacijenata bilo kada tokom liječenja razvije ozbiljna hepatotoksičnost (ALT ili AST 20 puta više u odnosu na GGN), liječenje treba prekinuti i ne smije se ponovno započinjati.

Pacijenti sa aktivnim ili simptomatskim virusnim hepatitisom su isključeni iz kliničkih ispitivanja; stoga, nema podataka koji bi opravdali primjenu abirateron acetata kod te populacije.

Nema podataka o kliničkoj bezbjednosti i efikasnosti višestrukih doza abirateron acetata kada se primjenjuje kod pacijenata sa umjerenim ili teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh klasa B ili C). Primjenu lijeka Abirateron Teva treba pažljivo procijeniti kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem jetre, kod kojih korist od primjene mora jasno da nadmaši mogući rizik, (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Lijek Abirateron Teva ne treba primjenjivati kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 5.2).

Nakon stavljanja lijeka u promet rijetko su prijavljeni akutna insuficijencija jetre i fulminantni hepatitis, neki sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8).

Prekid primjene kortikosteroida i pokrivanje stresnih situacija

Savjetuje se oprez i potrebno je praćenje zbog moguće adrenokortikalne insuficijencije ako pacijent prestane da uzima prednizon ili prednizolon. Ako se terapija lijekom Abirateron Teva nastavi pošto se prekine primjena kortikosteroida, pacijente treba pratiti kako bi se uočili simptomi prekomjernih nivoa mineralokortikoida (vidjeti informacije gore u tekstu).

Kod pacijenata na prednizonu ili prednizolonu koji su izloženi neuobičajenom stresu, može biti indikovana primjena viših doza kortikosteroida pre, za vrijeme i nakon stresne situacije.

Gustina kostiju

Kod muškaraca sa metastatskim uznapredovalim karcinomom prostate može doći do smanjenja gustine kostiju. Primjena lijeka Abirateron Teva u kombinaciji sa glukokortikoidom može pojačati to dejstvo.

Prethodna upotreba ketokonazola

Kod pacijenata kod kojih je karcinom prostate prethodno liječen ketokonazolom mogu se očekivati niže stope odgovora na liječenje.

Hiperglikemija

Upotreba glukokortikoida može povećati hiperglikemiju, stoga pacijentima sa dijabetesom treba redovno mjeriti šećer u krvi.

Hipoglikemija

Prijavljeni su slučajevi hipoglikemije kada je abirateron acetat plus prednizon/prednizolon primjenjivan kod pacijenata sa prethodno prisutnim dijabetesom, koji su uzimali pioglitazon ili repaglinid (vidjeti dio 4.5); stoga kod pacijenata sa dijabetesom treba pratiti šećer u krvi.

Primjena sa hemoterapijom

Bezbjednost i efikasnost istovremene primjene lijeka Abirateron Teva sa citotoksičnom hemoterapijom nije ustanovljena (vidjeti dio 5.1).

Nepodnošenje pomoćnih supstanci

Ovaj lijek sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po tableti tj. zanemarive količine natrija.

Mogući rizici

Kod muškaraca sa metastatskim karcinomom prostate, uključujući i one koji se liječe lijekom Abirateron Teva, mogu se javiti anemija i seksualna disfunkcija.

Učinci na poprečno prugaste mišiće

Kod pacijenata liječenih abirateron acetatom prijavljeni su slučajevi miopatije i rbdomiolize. Većina tih slučajeva se razvila tokom prvih 6 mjeseci liječenja, a do oporavka je došlo nakon prekida primjene abirateron acetata. Preporučuje se oprez kod pacijenata koji se istovremeno liječe lijekovima za koje se zna da su povezani sa miopatijom/rbdomiolizom

Interakcije s drugim lijekovima

Primjenu snažnih induktora CYP3A4 tokom liječenja treba izbjegavati, osim ukoliko nema terapijske alternative, s obzirom na rizik od smanjenja izloženosti abirateronu (vidjeti dio 4.5).

Kombinacija abiraterona i prednizona/prednizolona sa Ra-223

Liječenje abirateronom i prednizonom/prednizolonom u kombinaciji sa Ra-223 je kontraindikovano (vidjeti dio 4.3) radi povećanog rizika od fraktura i trenda povećane smrtnosti među asimptomatskim ili blago simptomatskim pacijentima sa karcinomom prostate, kako je zabilježeno u kliničkim ispitivanjima.

Preporučuje se da se naknadno liječenje sa Ra-223 ne započinje najmanje 5 dana nakon posljednje primjene lijeka Abirateron Teva u kombinaciji sa prednizonom/prednizolonom.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Uticaj hrane na abirateron acetat

Primjena sa hranom značajno povećava apsorpciju abirateron acetata. Efikasnost i bezbjednost kada se lijek uzima sa hranom nisu ustanovljene, stoga se ovaj lijek ne smije uzimati sa hranom (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Interakcije s drugim lijekovima

Mogući uticaj drugih lijekova na izloženost abirateronu

U kliničkom ispitivanju farmakokinetičkih interakcija, kod zdravih ispitanika koji su prethodno primali snažan CYP3A4 induktor rifampicin u dozi od 600 mg dnevno tokom 6 dana, zatim jednokratnu dozu abirateron acetata od 1000 mg, prosečna AUC_∞, abiraterona u plazmi je smanjena za 55%.

Primjenu snažnih induktora CYP3A4 (npr. fenitoina, karbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbitala, kantariona [*Hypericum perforatum*]) tokom liječenja treba izbjegavati, osim ukoliko nema terapijske alternative.

U odvojenom kliničkom ispitivanju farmakokinetičkih interakcija kod zdravih ispitanika, istovrijemena primjena ketokonazola, snažnog CYP3A4 inhibitora, nije imala klinički značajan učinak na farmakokinetiku abiraterona.

Mogući uticaj na izloženost drugim lijekovima

Abirateron je inhibitor enzima jetre koji učestvuju u biotransformaciji lijekova, CYP2D6 i CYP2C8. U jednoj studiji u kojoj je trebalo utvrditi učinke abirateron acetata (uz prednizon) na jednu dozu dekstrometorfana, supstrata CYP2D6, sistemska izloženost (AUC) dekstrometorfanu povećala se približno 2,9 puta. AUC₂₄ dekstrometorfana, aktivnog metabolita dekstrometorfana, povećala se za približno 33%.

Preporučuje se oprez kada se primjenjuje sa lijekovima koji se aktiviraju ili metabolišu putem CYP2D6, a posebno sa lijekovima koji imaju uzak terapijski indeks. Treba razmotriti smanjenje doze lijekova sa uskim terapijskim indeksom koji se metabolišu putem CYP2D6. Neki od lijekova koji se metabolišu putem CYP2D6 su metoprolol, propranolol, dezipramin, venlafaksin, haloperidol, risperidon, propafenon, flekainid, kodein, oksikodon i tramadol (za posljednja tri lijeka CYP2D6 je potreban za stvaranje njihovih aktivnih metabolita koji imaju analgetičko dejstvo).

U ispitivanju interakcija lijekova koji se metabolišu putem CYP2C8 kod zdravih ispitanika, kada je pioglitazon primjenjivan zajedno sa jednom dozom od 1000 mg abirateron acetata, AUC pioglitazona je bila povećana za 46%, a AUC M-III i M-IV, aktivnih metabolita pioglitazona, smanjena za po 10%. Kada se primjenjuju istovrijemeno, pacijente treba pratiti radi znakova toksičnosti povezanih sa CYP2C8 supstratom sa uskim terapijskim indeksom. Primjeri lijekova koji se metabolišu putem CYP2C8 uključuju pioglitazon i repaglinid (vidjeti dio 4.4).

In vitro je pokazano da glavni metaboliti abirateron sulfat i N-oksid abirateron sulfat inhibiraju hepatičko preuzimanje OATP1B1 transportera što posljedično može povećati koncentracije lijekova koji se eliminišu putem OATP1B1. Nema dostupnih kliničkih podataka koji potvrđuju interakcije zasnovane na transporteru.

Primjena sa lijekovima za koje se zna da produžavaju QT interval

Budući da liječenje androgenom deprivacijom može produžiti QT interval, savetuje se oprez kada se lijek Abirateron Teva primjenjuje sa lijekovima za koje se zna da produžavaju QT interval ili sa lijekovima koji mogu da indukuju *torsades de pointes* poput antiaritmika klase IA (npr. kinidin,

dizopiramid) ili klase III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadona, moksifloksacina, antipsihotika, itd.

Primjena sa spironolaktonom

Spironolakton se vezuje za androgene receptore i može povećati nivo specifičnog antigena prostate (PSA). Primjena sa lijekom Abirateron Teva se ne preporučuje (vidjeti dio 5.1).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Nema podataka o primjeni lijeka Abirateron Teva u trudnoći kod ljudi, a ovaj lijek nije namijenjen za primjenu kod žena reproduktivne dobi.

Kontracepcija kod muškaraca i žena

Nije poznato da li su abirateron ili njegovi metaboliti prisutni u spermi. Treba koristiti kondom ukoliko pacijent ima spolni odnos sa trudnicom. Ako pacijent ima spolni odnos sa ženom u reproduktivnoj dobi, treba koristiti kondom zajedno sa još nekom efikasnom metodom kontracepcije. Ispitivanja na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Trudnoća

Lijek Abirateron Teva nije namenjen za primjenu kod žena a kontraindikovano je kod žena koje su trudne ili bi mogle biti trudne (vidjeti dijelove 4.3 i 5.3).

Dojenje

Lijek Abirateron Teva nije namenjen za primjenu kod žena.

Plodnost

Abirateron acetat je uticao na plodnost kod mužjaka i ženki pacova, ali taj učinak je bio potpuno reverzibilan (vidjeti dio 5.3).

4.7. Uticaj lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lijek Abirateron Teva ne utiče ili zanemarivo utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbjedonosnog profila

U analizi neželjenih reakcija u studijama faze 3 sa lijekom abirateron acetat, neželjene reakcije koje su zabilježene kod $\geq 10\%$ pacijenata bile su periferni edem, hipokalemija, hipertenzija, infekcija mokraćnih puteva i povišena alanin aminotransferaza i/ili povišena aspartat aminotransferaza.

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

Kao farmakodinamsku posljedicu mehanizma djelovanja lijeka, abirateron acetat može izazvati hipertenziju, hipokalemiju i retenciju tečnosti. U studijama faze 3 očekivane neželjene reakcije na mineralokortikoide zabilježene su češće kod pacijenata liječenih abirateron acetatom nego kod pacijenata koji su primali placebo: hipokalemija 18% u odnosu na 8%, hipertenzija 22% u odnosu na 16% i retencija tečnosti (periferni edem) 23% u odnosu na 17%. Kod pacijenata liječenih abirateron acetatom u odnosu na pacijente koji su primali placebo: hipokalemija stepena 3 i 4 prema Zajedničkim kriterijima terminologije za neželjene reakcije (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE (verzija 4.0)) zabilježena je kod 6% u odnosu na 1%, hipertenzija stepena 3 i 4 prema CTCAE (verzija 4.0) zabilježena je kod 7% u odnosu na 5%, a retencija tečnosti (periferni edem) stepena 3 i 4 prema CTCAE (verzija 4.0) zabilježena je kod 1% u odnosu na 1% pacijenata. Mineralokortikoidne reakcije je generalno bilo moguće uspješno liječiti. Istovremena primjena kortikosteroida smanjuje incidenciju i težinu tih neželjenih reakcija (vidjeti dio 4.4).

Tabelarna lista neželjenih reakcija

U studijama pacijenata sa metastatskim uznapredovalim karcinomom prostate koji su liječeni analogom LHRH, ili su ranije podvrgnuti orhiektomiji, abirateron acetat je primjenjivan u dozi od 1000 mg na dan u kombinaciji sa niskom dozom prednizona ili prednizolona (5 ili 10 mg na dan u zavisnosti od indikacije).

Neželjene reakcije zabilježene u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet su navedene prema kategorijama učestalosti. Kategorije učestalosti su definisane na sljedeći način: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznata učestalost (učestalost se ne može procijeniti na osnovu dostupnih podataka).

U okviru svake grupe učestalosti neželjene reakcije su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tabela 1: Neželjene reakcije zabilježene u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet

Klasifikacija organskih sistema	Neželjena reakcija i učestalost
Infekcije i infestacije	vrlo često: infekcija mokraćnih puteva često: sepsa
Poremećaji imunološkog sistema	nepoznato: anafilaktičke reakcije
Endokrini poremećaji	manje često: adrenalna insuficijencija
Poremećaji metabolizma i ishrane	vrlo često: hipokalemija često: hipertrigliceridemija
Srčani poremećaji	često: srčana insuficijencija*, angina pectoris, atrijalna fibrilacija, tahikardija manje često: ostale aritmije nepoznata učestalost: infarkt miokarda, produženje QT intervala (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5)
Vaskularni poremećaji	vrlo često: hipertenzija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	rijetko: alergijski alveolitis ^a
Gastrointestinalni poremećaji	vrlo često: proljev često: dispepsija
Poremećaji jetre i žuči	vrlo često: povišena alanin aminotransferaza i/ili povišena aspartat aminotransferaza ^b rijetko: fulminantni hepatitis, akutna insuficijencija jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često: osip
Poremećaji mišićno-skeletnog sistema i vezivnog tkiva	manje često: miopatija, rabdomioliza
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema	često: hematurija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primjene	vrlo često: periferni edem
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	često: frakture**

* Srčana insuficijencija uključuje i kongestivnu srčanu insuficijenciju, lijevu ventrikularnu disfunkciju i smanjenu ejakcionu frakciju.

** Frakture uključuju osteoporozu i sve frakture sa izuzetkom patoloških fraktura.

^a Spontane prijave iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet

^b Povišen nivo alanin aminotransferaze i/ili povišen nivo aspartat aminotransferaze uključuje povišen ALT, povišen AST i poremećaj funkcije jetre.

Kod pacijenata liječenih abirateron acetatom javile su se sljedeće neželjene reakcije stepena 3 prema CTCAE (verzija 4.0): hipokalemija kod 5%; infekcija mokraćnih puteva kod 2%; povišen nivo alanin aminotransferaze i/ili povišen nivo aspartat aminotransferaze kod 4%; hipertenzija kod 6%; frakture kod 2%; periferni edemi, srčana insuficijencija i atrijalna fibrilacija, svaka kod 1% pacijenata.

Hipertrigliceridemija i angina pectoris stepena 3 prema CTCAE (verzija 4.0) javile su se kod < 1% pacijenata. Infekcija mokraćnih puteva, povišen nivo alanin aminotransferaze i/ili povišen nivo aspartat aminotransferaze, hipokalemija, srčana insuficijencija, atrijska fibrilacija i frakture stepena 4 CTCAE (verzija 4.0) javile su se kod < 1% pacijenata.

Viša incidencija hipertenzije i hipokalemije bila je zabilježena kod hormon-osjetljive populacije (studija 3011). Hipertenzija je prijavljena kod 36,7% pacijenata u hormon-osjetljivoj populaciji (studija 3011) u poređenju sa 11,8% i 20,2% u studijama 301 odnosno 302. Hipokalemija je bila zabilježena kod 20,4% pacijenata u hormon osjetljivoj populaciji (studija 3011) u poređenju sa 19,2% i 14,9% u studijama 301, odnosno 302).

Incidencija i težina neželjenih događaja bila je veća u podgrupi pacijenata sa početnom vrijednosti 2 funkcionalnog statusa prema skali Istočne kooperativne grupe za onkologiju (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG), te takođe i kod starijih pacijenata (≥ 75 godina).

Opis odabranih neželjenih reakcija

Kardiovaskularne reakcije

Ni u jedno od tri ispitivanja faze 3 nisu uključivani pacijenti sa nekontrolisanom hipertenzijom, klinički značajnom bolešću srca koja se manifestovala infarktom miokarda ili arterijskim trombotičkim događajima u prethodnih 6 mjeseci, pacijenti sa teškom ili nestabilnom anginom kao ni pacijenti sa srčanom insuficijencijom NYHA klase III i IV (studija 301) ili srčanom insuficijencijom klase II do IV (studije 3011 i 302) ili ejakcionom frakcijom srca < 50%. Svi uključeni pacijenti (i oni koji su primali lijek i oni koji su primali placebo) istovremeno su liječeni androgenom deprivacijom, najčešće primjenom LHRH analoga, a ta terapija je bila povezana sa dijabetesom, infarktom miokarda, cerebrovaskularnim događajima i slučajevima iznenadne srčane smrti. Incidencije kardiovaskularnih neželjenih reakcija u ispitivanjima faze 3 kod pacijenata koji uzimaju abirateron acetat u odnosu na pacijente koji uzimaju placebo bile su sljedeće: atrijska fibrilacija 2,6% u odnosu na 2,0%, tahikardija 1,9% u odnosu na 1,0%, angina pectoris 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 nivoima ALT, AST i ukupnog bilirubina zabilježena je kod pacijenata liječenih abirateron acetatom. Hepatotoksičnosti stepena 3 i 4 (npr. ALT ili AST povišen > 5 x iznad gornje granice normale (GGN) ili bilirubin povišen > 1,5 x u odnosu na GGN) zabilježene su kod približno 6% pacijenata koji su primali abirateron acetat ukupno u kliničkim studijama faze 3, a tipično su se javljale tokom prva 3 mjeseca od započinjanja liječenja. U studiji 3011, hepatotoksičnosti stepena 3 i 4 bile su zabilježene kod 8,4% pacijenata liječenih abirateron acetatom. Kod deset pacijenata koji su uzimali abirateron acetat, primjena lijeka je prekinuta zbog hepatotoksičnosti; kod dva pacijenta je bila prisutna hepatotoksičnost stepena 2, kod 6 hepatotoksičnost stepena 3, dok je kod dva pacijenta zabilježena hepatotoksičnost stepena 4. Ni jedan pacijent iz studije 3011 nije umro zbog hepatotoksičnosti. U kliničkim studijama faze 3 bilo je vjerovatnije da će se kod pacijenata sa povišenim vrijednostima ALT ili AST na početku studije javiti povećane vrijednosti testova funkcije jetre nego kod pacijenata kod kojih su početne vrijednosti bile normalne. Kad je uočen porast ALT ili AST > 5 x GGN, ili povećanje vrijednosti bilirubina > 3 x GGN, terapija abirateron acetatom je privremeno ili trajno prekinuta. U dva slučaja se javilo izrazito povećanje vrijednosti testova funkcije jetre (vidjeti dio 4.4). Kod ta dva pacijenta, koja su na početku imala normalnu funkciju jetre, došlo je do povećanja ALT ili AST 15 do 40 x GGN, a bilirubina 2 do 6 x GGN. Nakon prekida terapije kod oba pacijenta su se vrijednosti testova funkcije jetre normalizovale, a kod jednog pacijenata je terapija ponovo uvedena bez ponovnog povećanja vrijednosti testova funkcije jetre. U studiji 302 kod 35 (6,5%) pacijenata liječenih abirateron acetatom, zabilježeno je povećanje nivoa ALT ili AST stepena 3 ili 4. Povećanje aminotransferaza se povuklo kod svih osim kod 3 pacijenata (2 su imala nove višestruke metastaze u jetri, a kod 1 je zabilježeno povećanje AST približno 3 nedjelje nakon posljednje doze abirateron acetata). U kliničkim studijama faze 3, prekidi terapije zbog povećanja ALT i AST ili poremećaja funkcije jetre prijavljeni su kod 1,1% pacijenata liječenih abirateron acetatom odnosno 0,6% pacijenata koji su primali placebo; nije prijavljena ni jedna smrt zbog hepatotoksičnosti.

U kliničkim ispitivanjima je rizik od hepatotoksičnosti umanjen isključivanjem pacijenata sa postojećim hepatitisom ili značajnim abnormalnostima testova funkcije jetre na početku studije. Iz studije 3011, isključeni su pacijenti sa početnom vrednošću ALT i AST > 2,5 X GGN, bilirubina > 1,5 X GGN ili oni sa aktivnim ili simptomatskim virusnim hepatitisom ili hroničnom bolešću jetre, ascitesom ili poremećajima krvarenja sekundarnim u odnosu na disfunkcije jetre. Iz studije 301, isključeni su

pacijenti sa početnim vrijednostima ALT i AST $\geq 2,5 \times$ GGN ako nije bilo metastaza u jetri, odnosno $> 5 \times$ GGN ako su bile prisutne metastaze u jetri. U studiji 302, pacijenti sa metastazama u jetri nisu bili podobni za uključivanje, a pacijenti sa početnim vrijednostima ALT i AST $\geq 2,5 \times$ GGN, bili su isključeni. Povećanje vrijednosti testova funkcije jetre kod pacijenata koji su učestvovali u kliničkim ispitivanjima rješavalo se odlučno prekidanjem liječenja, a ponovno uvođenje lijeka dozvoljeno je tek pošto su se vrijednosti testova funkcije jetre vratile na one koje je pacijent imao prije početka studije (vidjeti dio 4.2). Kod pacijenata kod kojih su ALT ili AST bili povišeni $> 20 \times$ GGN liječenje nije ponovno započeto. Nije poznata bezbjednost ponovne primjene lijeka kod tih pacijenata. Mehanizam nastanka hepatotoksičnosti nije razjašnjen.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnje na neželjene reakcije 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 neželjene reakcije lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjenu reakciju lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih reakcija 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 neželjenu reakciju 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 Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Iskustva kod ljudi vezano za predoziranje abirateron acetatom su ograničena.

Ne postoji specifičan antidot. U slučaju predoziranja, primjenu lijeka treba prekinuti i primijeniti opšte potporne mjere, uključujući praćenje zbog moguće pojave aritmije, hipokalemije i znakova i simptoma retencije tečnosti. Funkciju jetre takođe treba procijeniti.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: endokrina terapija, ostali antagonisti hormona i srodni lijekovi
ATC šifra: L02BX03

Mehanizam djelovanja

Abirateron acetat se *in vivo* pretvara u abirateron, inhibitor biosinteze androgena. Specifično, abirateron selektivno inhibira enzim 17 α -hidroksilazu/C17,20-liazu (CYP17). Ovaj enzim je aktivan i potreban je za biosintezu androgena u tkivu tumora testisa, nadbubrežne žlijezde i prostate. CYP17 katalizuje konverziju pregnenolona i progesterona u prekursore testosterona, i to 17 α -hidroksilacijom u prekursor DHEA odnosno cijepanjem veze C17,20 u prekursor androstenedion. Inhibicija CYP17 dovodi i do povećanog stvaranja mineralokortikoida u nadbubrežnim žlijezdama (vidjeti dio 4.4).

Karcinom prostate osjetljiv na androgene reaguje na liječenje kojim se snižavaju nivoi androgena. Liječenje androgenom deprivacijom, poput terapije analogima LHRH ili orhiektomija, smanjuju stvaranje androgena u testisima, ali ne utiču na stvaranje androgena u nadbubrežnim žlijezdama niti u tumoru. Liječenje abirateron acetatom snižava koncentracije testosterona u serumu ispod nivoa detekcije (komercijalno dostupnim testovima) kada se primjenjuje zajedno sa analogima LHRH (ili orhiektomijom).

Farmakodinamska dejstva

Abirateron acetat snižava nivo testosterona i drugih androgena u serumu na vrijednosti niže od onih koje se postižu primjenom samo LHRH-analoga ili orhiektomijom. To je rezultat selektivne inhibicije enzima CYP17, potrebnog za biosintezu androgena. 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 liječenih abirateron acetatom i kod 10% pacijenata koji su primali placebo zabilježeno je najmanje 50%-tno sniženje nivoa PSA u odnosu na početne vrijednosti.

Klinička efikasnost i bezbjednost

Efikasnost je ustanovljena u tri randomizovane placebo kontrolisane multicentrične kliničke studije faze 3 (studija 3011, 302 i 301), provedene kod pacijenata sa mHSPC i mCRPC. U studiji 3011 su bili uključeni pacijenti sa novodijagnostikovanim mHSPC (u roku od 3 mjeseca od randomizacije) koji su imali prognostičke faktore visokog rizika. Prognoza visokog rizika bila je definisana kao prisustvo najmanje 2 od sljedeća 3 faktora rizika: (1) Gleasonov skor ≥ 8 ; (2) prisustvo 3 ili više lezija na snimku kostiju; (3) prisustvo mjerljivih visceralnih (isključujući bolest limfnih čvorova) metastaza. U aktivnoj grupi, abirateron acetat je primjenjivan u dozi od 1000 mg na dan u kombinaciji sa niskom dozom prednizona od 5 mg jednom na dan dodatno uz terapiju deprivacijom androgena, ADT (LHRH agonist ili orhiektomija), što je predstavljalo standardnu terapiju. Pacijenti u kontrolnoj grupi primili su ADT i placebo umesto abirateron acetata i prednizona. U studiju 302 su uključeni pacijenti koji nisu prethodno primali docetaksel, dok su u studiju 301 uključeni pacijenti koji su prethodno primali docetaksel. Pacijenti su primali neki LHRH-analog ili su prethodno podvrgnuti orhiektomiji. U grupi koja je aktivno liječena, abirateron acetat je primjenjivan u dozi od 1000 mg na dan u kombinaciji sa niskom dozom prednizona ili prednizolona od 5 mg dva puta na dan. Pacijenti u kontrolnoj grupi primali su placebo i nisku dozu prednizona ili prednizolona od 5 mg dva puta na dan.

Same promjene koncentracije PSA u serumu ne predviđaju uvijek kliničku korist. Stoga je u svim studijama preporučeno da pacijenti nastave sa liječenjem u ispitivanju dok se ne ustanove kriterijumi za prekid primjene, koji su niže navedeni za svako ispitivanje.

U svim studijama primjena spironolaktona nije bila dozvoljena, budući da se spironolakton vezuje na androgene receptore i može povećati nivo PSA.

Studija 3011 (pacijenti sa novodijagnostikovanim mHSPC visokog rizika)

U studiji 3011, (n=1199) medijan starosti uključenih pacijenata bio je 67 godina. Broj pacijenata liječenih abirateron acetatom prema rasnoj pripadnosti bio je sljedeći: 832 bijelca (69,4%), 246 azijata (20,5%), 25 crne rase ili afroamerikanaca (2,1%) i 80 ostalih (6,7%), nepoznata učestalost/neprijavljeno 13 (1,1%) i 3 američka indijanca ili domorodaca sa Aljaske (0,3%). ECOG performans status je kod 97% pacijenata bio 0 ili 1. Pacijenti sa utvrđenim metastazama na mozgu, nekontrolisanom hipertenzijom, značajnom bolešću srca ili srčanom insuficijencijom NYHA stepena II-IV bili su isključeni. Pacijenti koji su bili prethodno liječeni farmakoterapijom, radioterapijom ili hirurškim zahvatom radi metastatskog karcinoma prostate bili su isključeni sa izuzetkom od najviše 3 mjeseca ADT ili 1 ciklusa palijativnog zračenja ili hirurškog zahvata radi liječenja simptoma koji su bili rezultat metastatske bolesti. Koprimaryne krajnje tačke efikasnosti bile su ukupno preživljavanje (engl. *overall survival*, OS) i preživljavanje bez radiografske progresije (od engl. *Radiographic progression-free survival*, rPFS) Medijan početne vrijednosti rezultata bola, mjenog prema Kratkom upitniku o bolu (od engl. *Brief Pain Inventory Short Form*, BPI-SF) bio je 2,0 i u liječenoj i u placebo grupi. Dodatno uz koprimaryne krajnje tačke, korist je procjenjivana i pomoću vremena do pojave skeletnih događaja, vremena do sljedeće terapije za karcinom prostate, vremena do započinjanja hemoterapije, vremena do progresije boli i vremena do progresije PSA. Terapija je nastavljena do progresije bolesti, povlačenja pristanka, javljanja neprihvatljive toksičnosti ili smrti.

Preživljavanje bez radiografske progresije bilo je definisano kao vrijeme od randomizacije do pojave radiografske progresije ili smrti iz bilo kog uzroka. Radiografska progresija je podrazumijevala progresiju na osnovu snimka kostiju (prema modifikovanim PCWG2 kriterijumima) ili progresiju lezija mekog tkiva prema na osnovu CT ili MR snimka (prema RECIST 1,1 kriterijumima).

Bila je zabilježena značajna razlika u rPFS između dvije terapijske grupe (vidjeti Tabelu 2 i Sliku 1).

Tabela 2: Preživljavanje bez radiografske progresije - Stratifikovana analiza; Populacija planirana za liječenje (Studija PCR3011)

	AA-P	Placebo
Randomizovani ispitanici	597	602

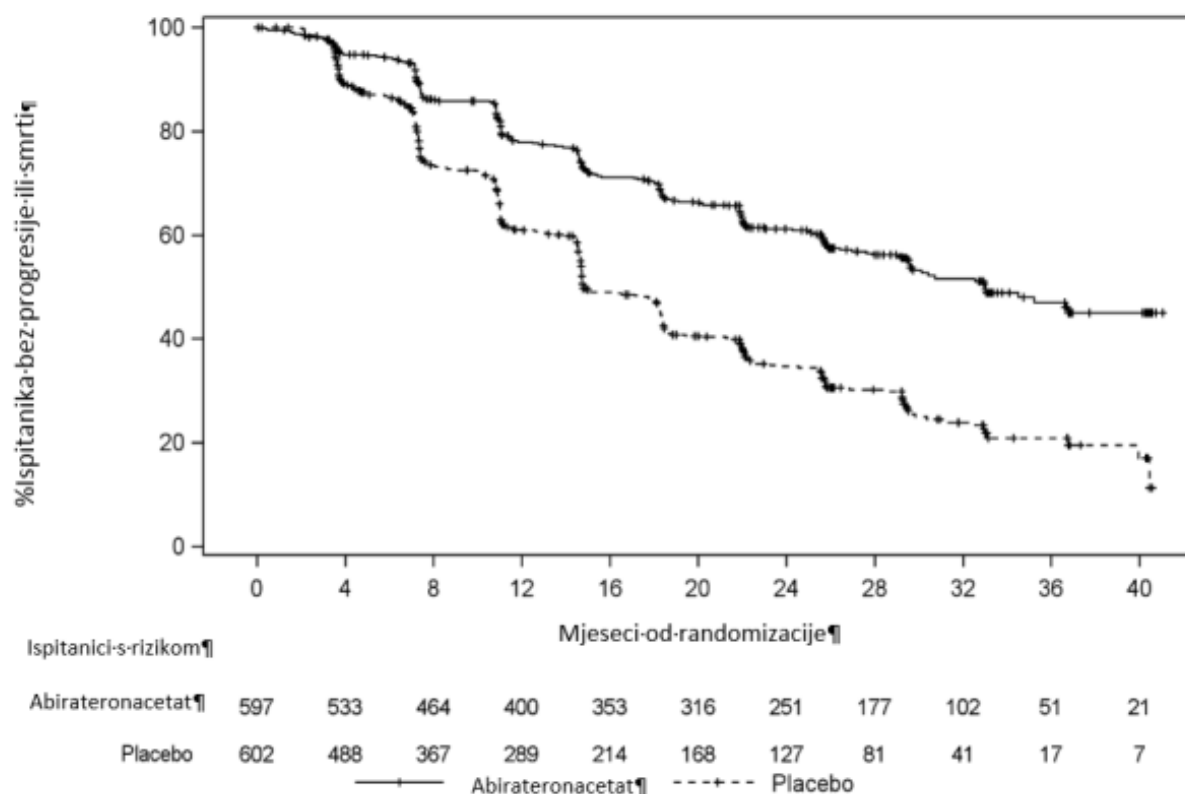
Događaj	239 (40,0%)	354 (58,8%)
Cenzurisano	358 (60,0%)	248 (41,2%)
Vrijeme do događaja (mjeseci)		
Medijana (95% CI)	33,02 (29,57, NP)	14,78 (14,69, 18,27)
Raspon	(0,0+, 41,0+)	(0,0+, 40,6+)
p-vrijednost ^a	< 0,0001	
Odnos hazarda (95% CI) ^b	0,466 (0,394, 0,550)	

Napomena: += cenzurisano opažanje, NP = ne može se procjeniti. Radiografska progresija i smrt uzeti su u obzir pri definisanju rPFS događaja. AA-P = ispitanici koji su primili abirateron acetat i prednizon.

^a p vrijednost je iz log-rang testa stratifikovanog prema ECOG funkcionalnom stanju (0/1 ili 2) i visceralnim lezijama (odsutne ili prisutne).

^b Odnos hazarda je iz stratifikovanog modela proporcionalnih hazarda. Odnos hazarda <1 u korist AA-P.

Slika 1: Kaplan-Meierov grafički prikaz preživljavanja bez radiografske progresije; Populacija planirana za liječenje (Studija PCR3011)



Statistički značajno poboljšanje OS u korist AA-P plus ADT bilo je zabilježeno uz 34%-tno smanjenje rizika od smrti u poređenju sa placebom plus ADT (HR=0,66; 95% CI: 0,56; 0,78; p<0,0001), (vidjeti Tabelu 3 i Sliku 2).

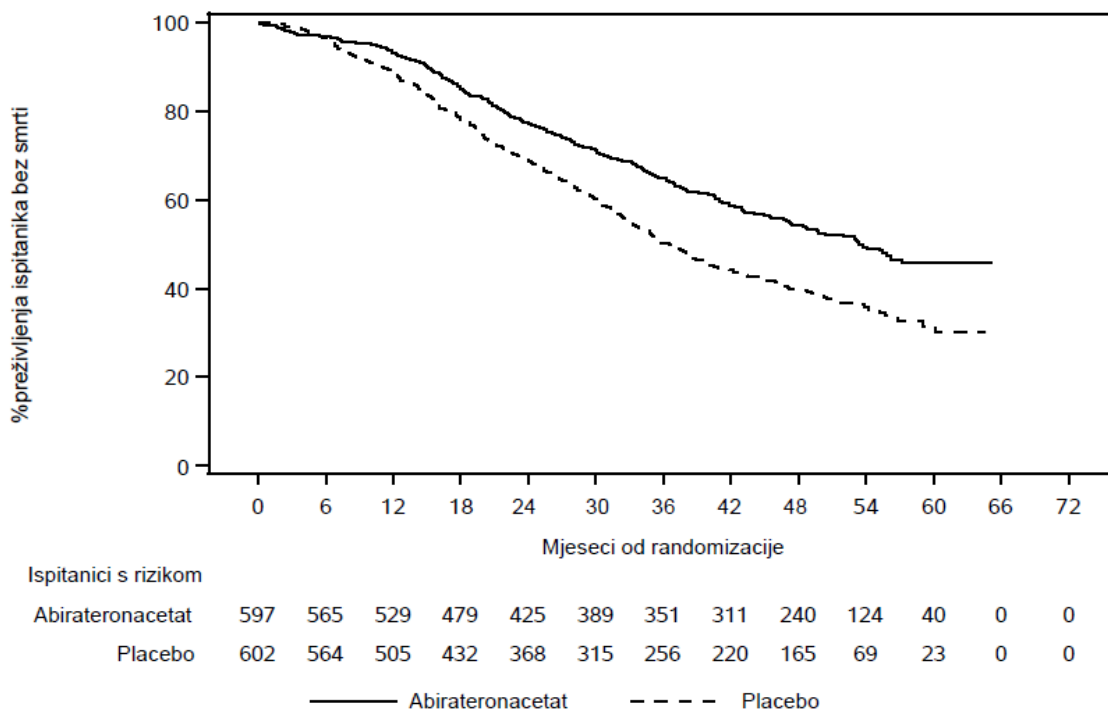
Tabela 3:	Ukupno preživljavanje pacijenata liječenih ili abirateron acetatom ili placebom u studiji PCR311 (analiza podataka pacijenata planiranih za liječenje)	
Ukupno preživljavanje	Abirateron acetat sa prednizonom (N=597)	Placebo (N=602)

Smrt (%)	275 (46%)	343 (57%)
Medijan preživljavanja (mjeseci) ¹ (95% CI) ¹	53,3 (48,2; NP)	36,5 (33,5; 40,0)
Odnos hazarda (95% CI) ¹	0,66 (0,56; 0,78)	

NP = ne može se procijeniti

¹ Odnos hazarda je iz stratifikovanog modela proporcionalnih hazarda. Odnos hazarda <1 u korist lijeka abirateron acetat sa prednizonom

Slika 2: Kaplan-Meierov grafički prikaz sveukupnog preživljavanja; Populacija planirana za liječenje u analizi ispitivanja PCR3011)



Analize podgrupa su dosljedno dale prednost terapiji lijekom abirateron acetat. Uticaj AA-P liječenja na rPFS i OS kod svih unaprijed definisanih podgrupa bio je povoljan i konzistentan u sveukupnoj ispitivanoj populaciji, osim za podgrupu sa ECOG rezultatom 2 gdje nije zabilježen povoljan trend, međutim mala veličina uzorka (n=40) ograničava donošenje značajnog zaključka.

Osim zabilježenih poboljšanja ukupnog preživljavanja i rPFS, korist je dokazana za abirateron acetat u odnosu na tretman placebo u svim prospektivno definisanim sekundarnim krajnjim tačkama.

Studija 302 (pacijenti koji prethodno nisu primali hemoterapiju)

U ovu studiju su uključeni pacijenti koji prethodno nisu primali hemoterapiju, koji su bili asimptomatski ili sa blagim simptomima i pacijenti kod kojih hemoterapija još nije bila klinički indikovana. Rezultat 0-1 na Kratkom upitniku o boli (BPI-SF, od engl. Brief Pain Inventory-Short Form) za najjači bol tokom posljednja 24 sata smatrao se asimptomatskim, a rezultat 2-3 blago simptomatskim.

U studiji 302, (n=1088) medijan starosti uključenih pacijenata bio je 71 godina za pacijente koji su liječeni abirateron acetatom plus prednizon ili prednizolon i 70 godina za pacijente koji su liječeni placebo plus prednizon ili prednizolon. Broj pacijenata liječenih lijekom abirateron acetat prema rasnoj pripadnosti bio je sljedeći: 520 belaca (95,4%), 15 crnaca (2,8%), 4 azijata (0,7%) i 6 ostalih (1,1%). Funkcionalno stanje prema skali Istočne kooperativne grupe za onkologiju (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) bio je 0 kod 76% pacijenata i 1 kod 24% pacijenata u obe grupe. Pedeset procenata pacijenata imalo je metastaze samo na kostima, dodatnih 31% pacijenata imalo je metastaze na kostima i mekim tkivima ili metastaze u limfnim čvorovima, a 19% pacijenata

imalo je metastaze jedino u mekim tkivima ili limfnim čvorovima. Pacijenti sa visceralnim metastazama bili su isključeni. Koprimaryne krajnje tačke efikasnosti bile su ukupno preživljavanje i preživljavanje bez radiografske progresije (rPFS, od engl. Radiographic progression-free survival). Osim koprimarynih krajnjih tačaka, korist od terapije je takođe procjenjivana prema vremenu potrebnom za primjenu opijata za bol izazvan karcinomom, i prema vremenu do početka citotoksične hemoterapije, prema vremenu do pogoršanja ECOG skora performansi za ≥ 1 poen, kao i prema vremenu do progresije PSA zasnovane na kriterijima Radne grupe za karcinom prostate-2 (PCWG2, od engl. Prostate Cancer Working Group-2). Liječenja su u ispitivanjima prekinuta u momentu nedvosmislene kliničke progresije. Liječenja su takođe mogla biti prekinuta u vrijeme potvrđene radiografske progresije prema odluci ispitivača.

Preživljavanje bez radiografske progresije (engl. *Radiographic progression free survival*, rPFS) bilo je procjenjivano primjenom studija sekvencijalnih snimaka (od engl. sequential imaging studies), kako je definisano prema kriterijima PCWG2 (za lezije na kostima) i modifikovanim Kriterijumom za procjenu odgovora kod solidnih tumora (RECIST, od engl. Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) (za lezije u mekim tkivima). U analizi rPFS korišten je centralni pregled radiografske procjene progresije.

Pri planiranoj rPFS analizi bilo je 401 događaj; 150 (28%) pacijenata liječenih lijekom abirateron acetat i 251 (46%) pacijenta liječenih placebo imalo je radiografski dokaz o progresiji ili je kod njih došlo do smrtnog ishoda. Zabilježena je značajna razlika u rPFS između terapijskih grupa (vidjeti Tabelu 4 i Sliku 3).

Tabela 4:		
Studija 302: Preživljavanje bez radiografske progresije pacijenata liječenih abirateron acetatom ili placebo u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodnu orhiektomiju		
	Abirateron acetat (N=546)	Placebo (N=542)
Preživljavanje bez radiografske progresije (rPFS)		
Progresija ili smrt	150 (28%)	251 (46%)
Medijana rPFS u mjesecima (95% CI)	Nije dostignuta (11,66; NP)	8,3 (8,12; 8,54)
p-vrijednost	<0,0001	
Odnos hazarda** (95% CI)	0,425 (0,347; 0,522)	

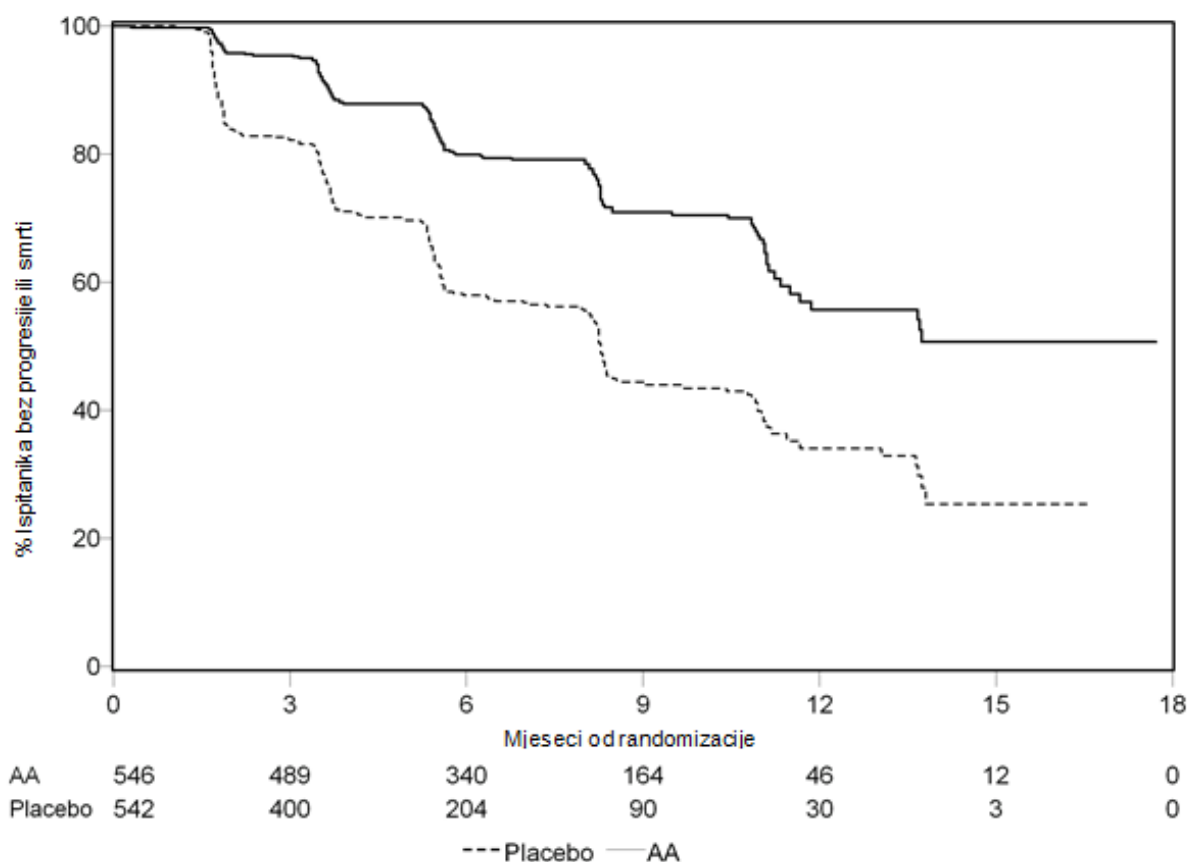
NP=Nije procenjivano

* p-vrijednost je dobijena log-rang testom stratifikovanim prema početnoj vrijednosti ECOG skora (0 ili 1)

** Odnos hazarda < 1 ide u korist abirateron acetata

Slika 3:

Kaplan-Meierove krive preživljavanja bez radiografske progresije kod pacijenata liječenih abirateron acetatom ili placebo u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodnu orhiektomiju



AA= abirateron acetat

Međutim, podaci iz ispitivanja su i dalje prikupljeni sve do datuma druge interim analize ukupnog preživljavanja (engl. overall survival). Radiografski pregled rPFS od strane ispitivača sproveden kao kontrolna analiza osetljivosti, prikazan je u Tabeli 5 i na Slici 4.

Kod 607 ispitanika došlo je do radiografske progresije ili smrti: 271 (50%) u grupi koja je primala abirateron acetat i 336 (62%) u grupi koja je primala placebo. Liječenje abirateron acetatom smanjilo je rizik od radiografske progresije ili smrti za 47% u poređenju sa placebo (HR=0,530; 95% CI: [0,451; 0,623], $p < 0,0001$). Medijan rPFS bio je 16,5 mjeseci u grupi koja je primala abirateron acetat i 8,3 mjeseci u grupi koja je primala placebo.

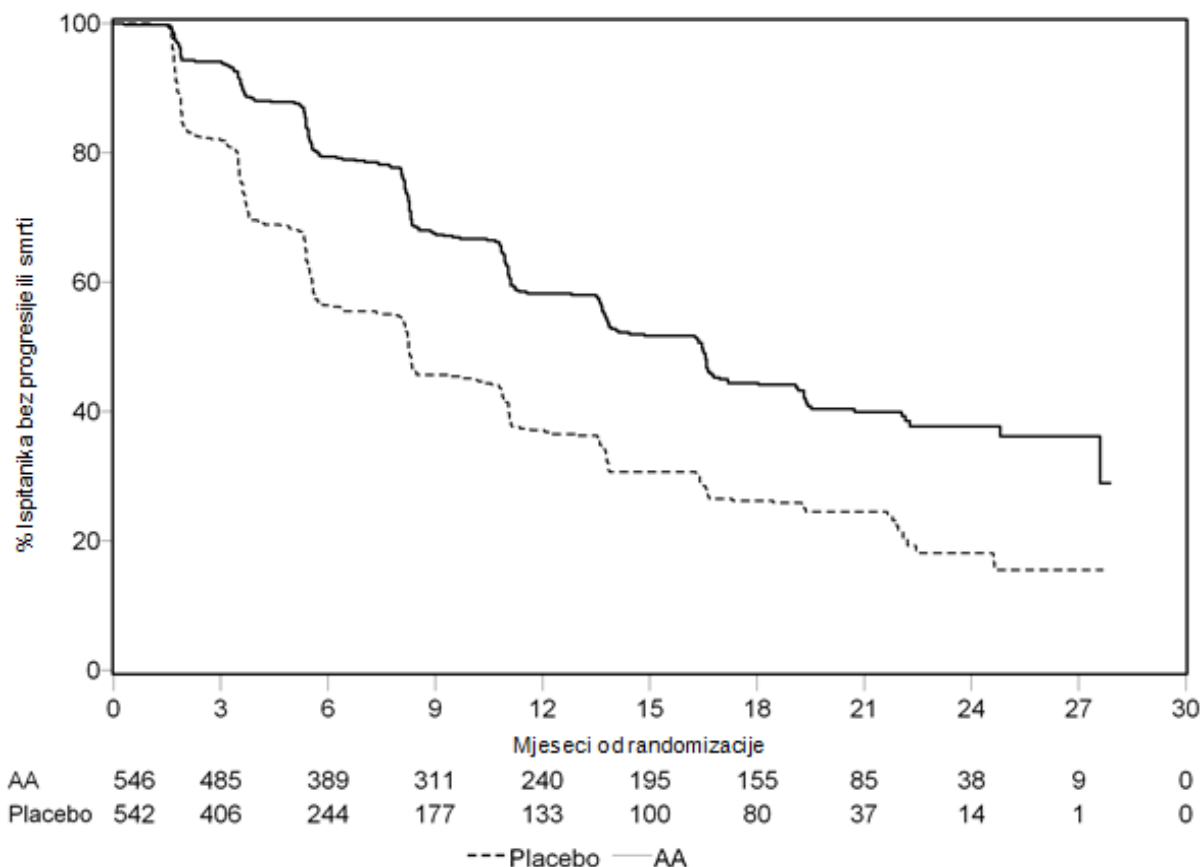
Tabela 5:		Studija 302: Preživljavanje bez radiografske progresije kod pacijenata liječenih abirateron acetatom ili placebo u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodnu orhiektomiju (pri drugoj interim analizi OS - pregled od strane ispitivača)	
	Abirateron acetat (N=546)	Placebo (N=542)	
Preživljavanje bez radiografske progresije (rPFS)			
Progresija ili smrt	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

Odnos hazarda** (95% CI)	0,530 (0,451; 0,623)
--------------------------	----------------------

* p-vrijednost je dobijena log-rang testom stratifikovanim prema početnoj vrijednosti ECOG rezultata (0 ili 1)

** Odnos hazarda <1 ide u korist abirateron acetata

Slika 4: Kaplan-Meierove krive preživljavanja bez radiografske progresije kod pacijenata liječenih abirateron acetatom ili placebo u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodnu orhiektomiju (na drugoj interim analizi OS - pregled od strane ispitivača)



AA = abirateron acetat

Planirana interim analiza (IA) ukupnog preživljavanja (engl. *overall survival*, OS) sprovedena je nakon zabilježene 333 smrti. Ispitivanje je bilo otkriveno (engl. *unblinded*) radi značaja zabilježene kliničke koristi, pa je pacijentima u placebo grupi ponuđena terapija abirateron acetatom. Ukupno preživljavanje bilo je duže pri primjeni abirateron acetata nego placebo sa smanjenjem rizika od smrti za 25% (HR=0,752; 95% CI: [0,606; 0,934], p=0,0097), ali podaci za ukupno preživljavanje nisu bili zreli i rezultati interim analize nisu dostigli unapred definisanu granicu prekida za statističku značajnost (vidjeti Tabelu 6). Praćenje preživljavanja se nastavlja nakon ove privremene analize.

Planirana završna analiza za ukupno preživljavanje provedena je nakon što je zabilježena 741 smrt (medijana praćenja od 49 mjeseci). Umrlo je šezdeset i pet procenata (354 od 546) pacijenata liječenih abirateron acetatom u poređenju sa 71% (387 od 542) pacijenata koji su primali placebo. Pokazana je statistički značajna korist ukupnog preživljavanja u korist grupe liječene abirateron acetatom sa smanjenjem rizika od smrti od 19,4% (HR=0,806; 95% CI: [0,697; 0,931], p=0,0033) i poboljšanje medijana ukupnog preživljavanja od 4,4 mjeseca (abirateron acetat 34,7 mjeseci, placebo 30,3 mjeseca) (vidjeti Tabelu 6 i Sliku 5). Ovo poboljšanje je pokazano uprkos tome što je 44% pacijenata u placebo grupi dobilo abirateron acetat kao nastavno liječenje.

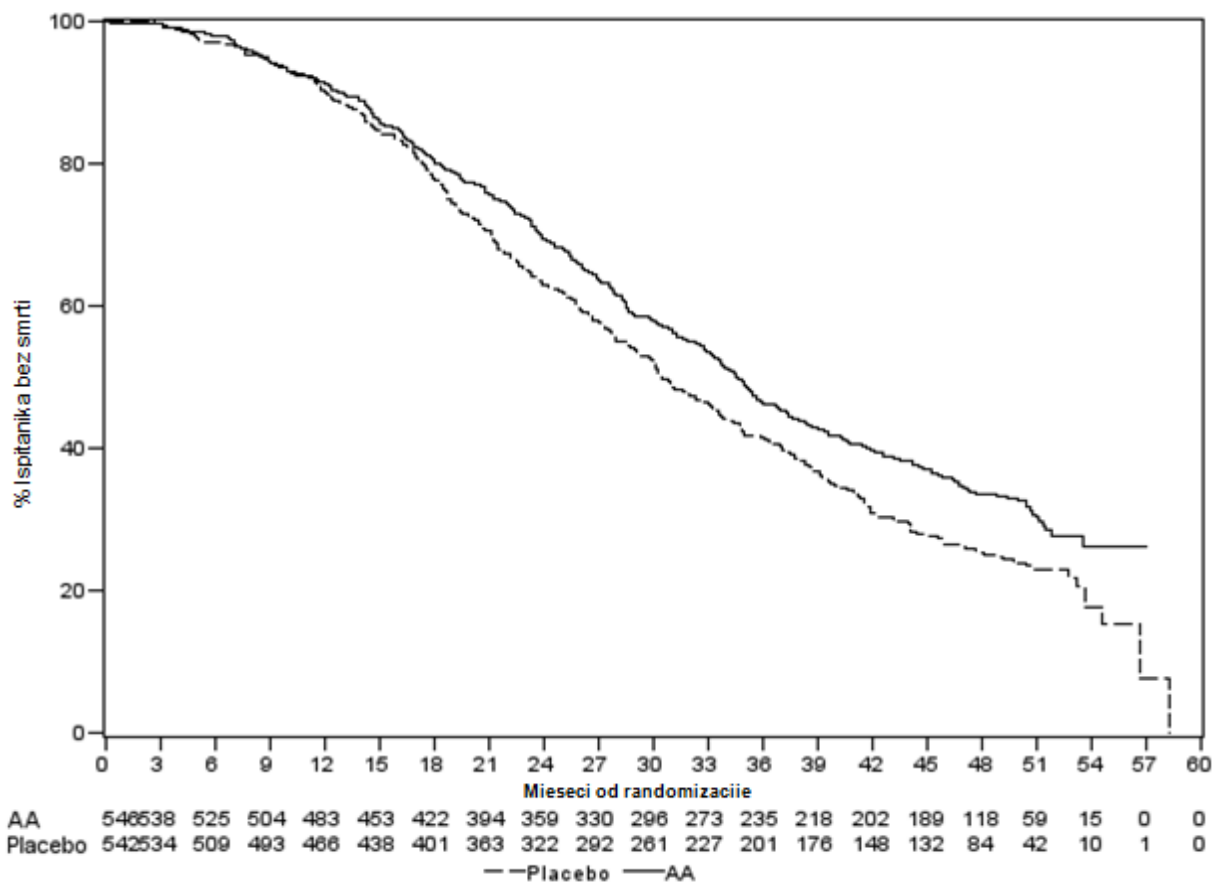
Tabela 6:		Studija 302: Ukupno preživljavanje pacijenata liječenih lijekom abirateron acetat ili placebo u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodnu orhiektomiju	
	Abirateron acetat (N=546)	Placebo (N=542)	
Interim analiza preživljavanja			
smrt (%)	147 (27%)	186 (34%)	
medijan preživljavanja (mjeseci) (95% CI)	nije dostignuto (NP; NP)	27,2 (25,95; NP)	
p-vrijednost*	0,0097		
odnos hazarda** (95% CI)	0,752 (0,606; 0,934)		
Završna analiza preživljavanja			
Smrt	354 (65%)	387 (71%)	
medijana ukupnog preživljavanja izražena u mjesecima (95% CI)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)	
p-vrijednost*	0,0033		
odnos hazarda** (95% CI)	0,806 (0,697; 0,931)		

NP=Nije procenjavano

* p-vrijednost je dobijena log-rang testom stratifikovanim prema početnoj vrijednosti ECOG rezultata (0 ili 1)

** Odnos hazarda <1 ide u korist lijeka abirateron acetat

Slika 5. Kaplan-Meierove krive preživljavanja pacijenata liječenih lijekom abirateron acetat ili placebo u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodnu orhiektomiju, završna analiza



AA = abirateron acetat

Osim zabilježenih poboljšanja ukupnog preživljavanja i rPFS, pri primjeni lijeka abirateron acetat je u odnosu na terapiju placebom, zabilježena korist u svim sljedećim mjerilima krajnjih tačaka:

Vrijeme do progresije PSA zasnovano na kriterijumima PCWG2: medijan vremena do progresije PSA bio je 11,1 mjeseci kod pacijenata liječenih abirateron acetatom, a 5,6 mjeseci kod pacijenata koji su primali placebo (HR=0,488; 95% CI: [0,420; 0,568], $p < 0,0001$). Vrijeme do progresije PSA bilo je približno udvostručeno pri terapiji abirateron acetatom (HR=0,488). Udio ispitanika sa potvrđenim PSA odgovorom bio je veći u grupi koja je dobijala abirateron acetat nego u placebo grupi (62% u odnosu na 24%; $p < 0,0001$). Kod pacijenata sa mjerljivim bolestima mekih tkiva, liječenje abirateron acetatom dovela je do značajnog povećanja broja potpunih i parcijalnih tumorskih odgovora na liječenje.

Vrijeme do primjene opioidnih lijekova za bol izazvan karcinomom: medijan vremena do primjene opijata zbog bola izazvanog karcinomom u vrijeme završne analize bilo je 33,4 mjeseca kod pacijenata koji dobijaju abirateron acetat i 23,4 mjeseca kod pacijenata koji dobijaju placebo (HR=0,721; 95% CI: [0,614; 0,846], $p < 0,0001$).

Vrijeme do početka citotoksične hemoterapije: medijan vremena do početka citotoksične hemoterapije iznosio je 25,2 mjeseca za pacijente koji dobijaju abirateron acetat i 16,8 mjeseci za pacijente koji dobijaju placebo (HR=0,580; 95% CI: [0,487; 0,691], $p < 0,0001$).

Vrijeme do pogoršanja ECOG skora performans statusa zdo tačke ≥ 1 : medijan vremena do pogoršanja ECOG skora performans statusa do tačke ≥ 1 iznosilo je 12,3 mjeseci za pacijente koji primaju abirateron acetat a 10,9 mjeseci za pacijente koji primaju placebo (HR=0,821; 95% CI: [0,714; 0,943], $p=0,0053$).

Sljedeće krajnje tačke ispitivanja pokazale su statistički značajnu prednost u korist terapije abirateron acetatom:

Objektivni odgovor: Objektivni odgovor definisan je kao udio ispitanika sa mjerljivom bolešću, koji postižu potpuni ili parcijalni odgovor prema kriterijumima RECIST (da bi se limfni čvor promatrao kao ciljna lezija, njegova veličina na početku je trebala da bude ≥ 2 cm). Udeo ispitanika sa mjerljivom bolešću na početku, koji su imali objektivni odgovor bio je 36% u grupi koja je dobijala abirateron acetat i 16% u placebo grupi ($p < 0,0001$).

Bol: Terapija abirateron acetatom značajno je smanjila rizik od pojave progresije intenziteta prosječnog bola za 18% u poređenju sa placebom ($p=0,0490$). Medijan vremena do progresije bio je 26,7 mjeseci u grupi koja je dobijala abirateron acetat i 18,4 mjeseci u placebo grupi.

Vrijeme do smanjenja FACT-P (od engl. Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate) (ukupni rezultat): Terapija abirateron acetatom je smanjila rizik od degradacije FACT-P (ukupan rezultat) za 22% u poređenju sa placebom ($p=0,0028$). Medijan vremena do degradacije FACT-P (ukupan rezultat) bio je 12,7 mjeseci u grupi koja je dobijala abirateron acetat i 8,3 mjeseci u placebo grupi.

Studija 301 (pacijenti koji su prethodno primili hemoterapiju)

U studiji 301 su uključeni pacijenti koji su prethodno primali docetaksel. Nije bilo neophodno da pacijenti ispolje progresiju bolesti dok su bili na docetakselu, jer je zbog toksičnosti ove hemoterapije moglo doći do prekida primjene lijeka. Pacijenti su održavani na ispitivanim tretmanima do progresije PSA (potvrđeno 25% povećanje u odnosu na početne vrijednosti/nadir kod pacijenta) zajedno sa protokolom definisanom radiografskom progresijom i simptomatskom ili kliničkom progresijom. Pacijenti koji su karcinom prostate prethodno liječili ketokonazolom nisu uključivani u ovu studiju. Primarna krajnja tačaka efikasnosti bila je ukupno preživljavanje.

Medijana starosti uključenih pacijenata bila je 69 godina (raspon 39-95). Broj pacijenata liječenih abirateron acetatom prema rasnoj pripadnosti bio je sljedeći: bijela rasa 737(93,2%), crna rasa 28(3,5%), azijska rasa 11(1,4%) i 14 ostale rase (1,8%). Opšte stanje 11% uključenih pacijenata ocijenjeno je je ocjenom 2 na ECOG ljestvici; 70% pacijenata imalo je radiografski dokaz progresije bolesti sa ili bez progresije PSA; 70% pacijenata prethodno je primilo jednu, a 30% dvije citotoksične hemoterapije. Metastaze na jetri bile su prisutne kod 11% pacijenata liječenih abirateron acetatom.

U planiranoj analizi sprovedenoj nakon 552 zabeležena smrtna ishoda, ustanovljeno je da je umrlo 42% (333 od 797) pacijenata liječenih abirateron acetatom u odnosu na 55% (219 od 398) pacijenata koji su primali placebo. Kod pacijenata liječenih abirateron acetatom zabilježeno je statistički značajno poboljšanje medijane ukupnog preživljavanja (vidjeti Tabelu 7).

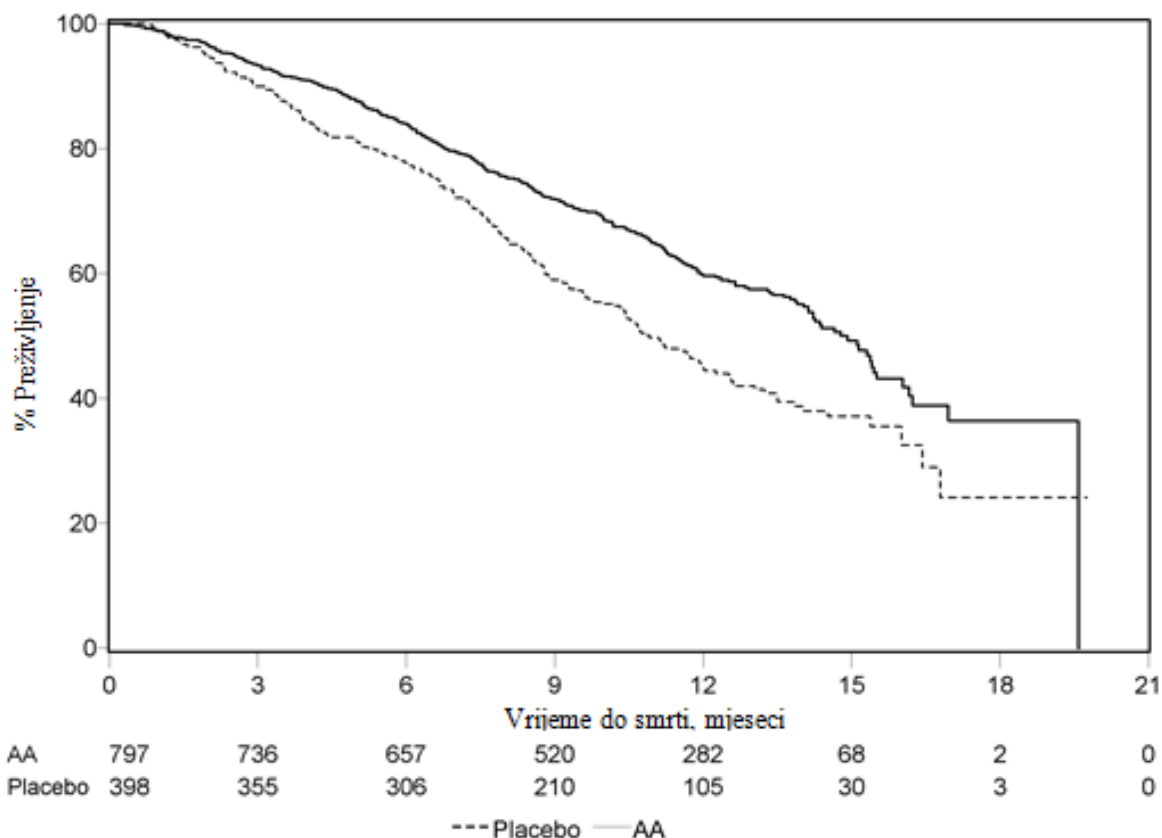
Tabela 7: Ukupno preživljavanje pacijenata liječenih lijekom abirateron acetatom ili placebom u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodnu orhiektomiju		
	Abirateron acetat (N=797)	Placebo (N=398)
Primarna analiza preživljavanja		
smrt (%)	333 (42%)	219(55%)
Medijana preživljavanja (mjeseci) (95% CI)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
p-vrijednost ^a	<0,0001	
Odnos hazarda (95% CI) ^b	0,646 (0,543; 0,768)	
Dopunjena analiza preživljavanja		
smrt (%)	501 (63%)	274 (69%)
Medijan preživljavanja (mjeseci) (95% CI)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
Odnos hazarda (95% CI) ^b	0,740 (0,638; 0,859)	

^a p-vrijednost je dobijena log-rang testom stratifikovanim prema funkcionalnom stanju bolesnika po ECOG ljestvici (0-1 ili 2), bola (odsutan ili prisutan), broju prethodnih režima hemoterapije (1 ili 2) i vrsti progresije bolesti (samo PSA ili i radiografska)

^bOdnos hazarda je izveden iz stratifikovanog modela proporcionalnih hazarda. Odnos hazarda <1 ide u korist abirateron acetata.

U svim vremenskim tačkama procjene poslije inicijalnih nekoliko mjeseci liječenja, preživio je veći udio pacijenata liječenih lijekom abiratron acetat u odnosu na udio pacijenata koji su primali placebo(vidjeti Sliku 6).

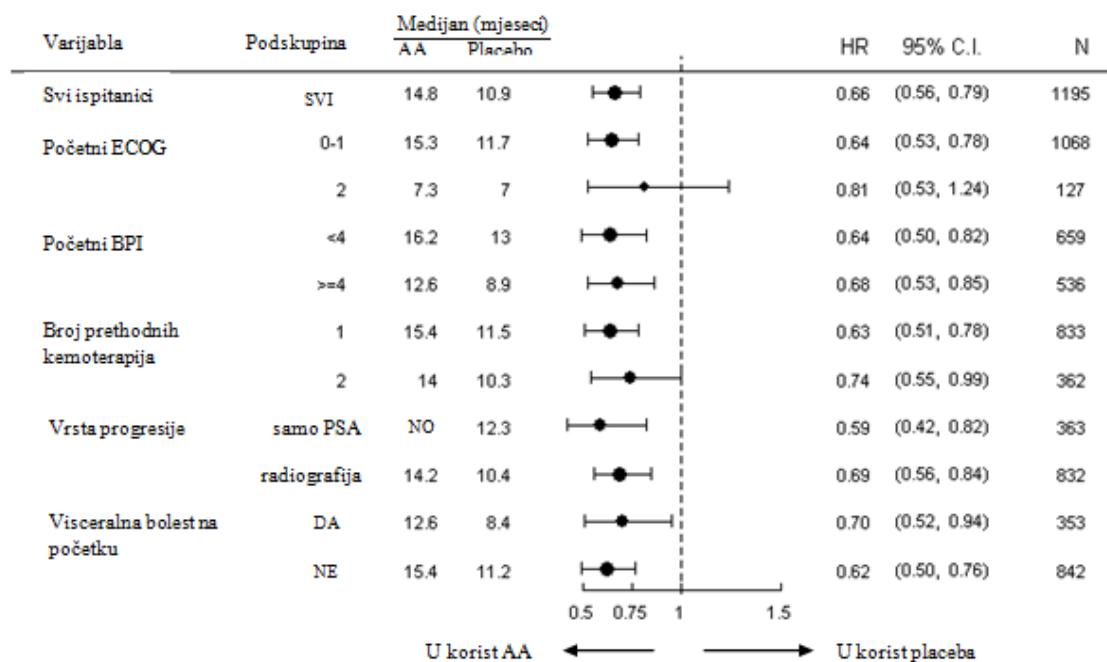
Slika 6: Kaplan-Meierove krive preživljavanja pacijenata liječenih abirateron acetatom ili placebom u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodnu orhiektomiju



AA = abirateron acetat

Analiza preživljavanja podgrupa pokazala je dosljednu korist vezanu za preživljavanje pri terapiji abirateron acetatom (vidjeti Sliku 7)

Slika 7: Ukupno preživljavanje po podgrupama: odnos hazarda i 95% interval pouzdanosti



AA=abirateron acetat; BPI=Kratak upitnik o bolu; C.I.= interval pouzdanosti; ECOG = opšt stanje pacijenata prema skali Eastern Cooperative Oncology Group; HR=odnos hazarda; NO =nije moglo da se ocijeni

Osim zabilježenog poboljšanja ukupnog preživljavanja, sve sekundarne krajnje tačke išle su u korist abirateron acetata i bile su statistički značajne nakon prilagođavanja za višestruke testove, kako slijedi:

Pacijenti koji su primali abirateron acetat imali su značajno veći odgovor na terapiju mjeren vrijednošću PSA (definisano kao smanjenje $\geq 50\%$ u odnosu na početne vrijednosti), u poređenju sa pacijentima koji su primali placebo, 38% u odnosu na 10%, $p < 0,0001$.

Medijan vremena do progresije PSA bio je 10,2 mjeseca kod pacijenata liječenih abirateron acetatom, a 6,6 mjeseci kod pacijenata koji su primali placebo (HR=0,580; 95% CI: [0,462; 0,728], $p < 0,0001$).

Medijan preživljavanja bez radiografski dokazane progresije bolesti iznosio je 5,6 mjeseci kod pacijenata liječenih abirateron acetatom i 3,6 mjeseci kod pacijenata koji su primali 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 liječenoj abirateron acetatom nego u grupi koja je primala placebo (44% u odnosu na 27%, $p=0,0002$). Pacijent koji je odgovorio na ublažavanje bola definisan je kao onaj pacijent koji je tokom prethodna 24 sata osjetio najmanje 30%-tno smanjenje najjačeg bola u odnosu na početni rezultat Kratkog upitnika o bolu bez povećanja doze analgetika u dvije uzastopne posjete u razmaku od četiri nedjelje. Ublažavanje bola analizirano je samo kod pacijenata sa početnim intenzitetom bola ≥ 4 i najmanje jednim rezultatom procjene bola nakon početka terapije (N=512).

Do progresije bola došlo je kod manjeg udjela pacijenata liječenih abirateron acetatom u poređenju sa pacijentima koji su primali placebo nakon 6 (22% u odnosu na 28%), 12 (30% u odnosu na 38%) i 18 mjeseci (35% u odnosu na 46%). Progresija bola definisana je kao povećanje najjačeg intenziteta bola $\geq 30\%$ tokom prethodna 24 sata u odnosu na početni rezultat Kratkog upitnika o bolu bez smanjenja doze analgetika zabilježen u dvije uzastopne posjete, ili povećanje doze analgetika $\geq 30\%$ zabilježeno u dvije uzastopne posjete. Vrijeme do progresije bola na 25. percentilu bilo je 7,4 mjeseca u grupi liječenoj abirateron acetatom u odnosu na 4,7 mjeseci u grupi koja je primala placebo.

Koštani događaji

Manji udio pacijenata u grupi liječenoj abirateron acetatom nego u grupi koja je primala placebo imao je koštane događaje nakon 6 mjeseci (18% u odnosu na 28%), 12 mjeseci (30% u odnosu na 40%) i 18 mjeseci (35% u odnosu na 40%). Vrijeme do javljanja prvog koštanog događaja na 25. percentilu u grupi liječenoj abirateron acetatom bilo je dva puta duže nego u kontrolnoj grupi - 9,9 mjeseci u odnosu na 4,9 mjeseci. Koštani događaj definisan je kao patološka fraktura, kompresija kičmene moždine, palijativno zračenje kosti ili hirurški zahvat na kostima.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lijekove izuzela je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja sa referentnim proizvodom koji sadrži abirateron acetat u svim podgrupama pedijatrijske populacije sa karcinomom prostate u uznapređovalom stadijumu. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

5.2. Farmakokinetički podaci

Nakon primjene abirateron acetata, farmakokinetika abiraterona ispitivana je kod zdravih dobrovoljaca, pacijenata sa metastatskim uznapređovanim karcinomom prostate kao i kod osoba sa oštećenjem jetre ili bubrega koje ne boluju od karcinoma. Abirateron acetat se *in vivo* brzo konvertuje u abirateron, inhibitor biosinteze androgena (vidjeti dio 5.1).

Resorpcija

Nakon oralne primjene abirateron acetata natište vrijeme do postizanja maksimalne koncentracije abiraterona u plazmi iznosi približno 2 sata.

Primjena abirateron acetata sa hranom, u poređenju sa primjenom natašte, dovodi do povećanja i do 10 puta (AUC), odnosno do 17 puta (C_{max}) srednje sistemske izloženosti abirateronu, u zavisnosti od sadržaja masti u obroku. S obzirom na uobičajene razlike u sadržaju i sastavu obroka, uzimanje abirateron acetata sa hranom može dovesti do veoma različitih nivoa izloženosti lijeku. Stoga se abirateron acetat ne smije uzimati sa hranom. Lijek se mora uzeti najmanje jedan sat pre ili najmanje dva sata nakon jela. Tablete se moraju progutati cijele sa vodom (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

Vezanje ^{14}C -abiraterona za proteine plazme kod ljudi iznosi 99,8%. Prividni volumen distribucije je približno 5,630 L, što ukazuje da se abirateron u velikoj mjeri raspodjeljuje u periferna tkiva.

Biotransformacija

Nakon oralne primjene ^{14}C -abirateron acetata u obliku kapsula, abirateron acetat se hidrolizuje u abirateron, koji se zatim primarno metaboliše u jetri sulfacijom, hidroksilacijom i oksidacijom. Većina radioaktivnosti u cirkulaciji (oko 92%) nalazi se u obliku metabolita abiraterona. Od 15 metabolita koji se mogu pronaći, svaki od 2 glavna metabolita, abirateron sulfat i N-oksid abirateronsulfat, predstavlja približno 43% ukupne radioaktivnosti.

Eliminacija

Srednji poluživot abiraterona u plazmi iznosi oko 15 sati, na osnovu podataka prikupljenih kod zdravih ispitanika. Nakon oralne primjene ^{14}C -abirateron acetata u dozi od 1000 mg, približno 88% radioaktivne doze se nalazi u fecesu, a približno 5% u urinu. Glavna jedinjenja prisutna u fecesu su nepromenjeni abirateron acetat i abirateron (približno 55%, odnosno 22% primjenjene doze).

Oštećenje jetre

Farmakokinetika abirateron acetata je ispitivana kod ispitanika sa postojećim blagim ili umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh klasa A, odnosno B) i kod zdravih ispitanika u kontrolnoj grupi. Sistemska izloženost abirateronu nakon pojedinačne oralne doze od 1000 mg povećala se za približno 11% kod ispitanika sa prethodno prisutnim blagim i za približno 260% kod ispitanika sa prethodno prisutnim umjerenim oštećenjem jetre. Srednje poluvrijeme eliminacije abiraterona je produženo na oko 18 sati kod ispitanika sa blagim oštećenjem jetre, odnosno na oko 19 sati kod ispitanika sa umjerenim oštećenjem jetre.

U drugom ispitivanju, farmakokinetika abiraterona je ispitivana kod ispitanika sa prethodno prisutnim teškim ($n=8$) oštećenjem jetre (Child Pugh klasa C) i kod 8 zdravih ispitanika kontrolne grupe sa normalnom funkcijom jetre. AUC abiraterona se povećala za približno 600%, pa je slobodna frakcija lijeka povećana približno 80% kod ispitanika sa teškim oštećenjem jetre u odnosu na ispitanike sa normalnom funkcijom jetre.

Prilagođavanje doze nije potrebno kod pacijenata sa postojećim blagim oštećenjem jetre. Primjenu abirateron acetata treba pažljivo procjeniti kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem jetre kod kojih korist od primjene mora jasno da nadmašuje mogući rizik (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Abirateron acetat se ne smije primjenjivati kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.4).

Kod pacijenata kod kojih se tokom terapije razvije hepatotoksičnost može biti potreban prekid terapije i prilagođavanje doze (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Oštećenje bubrega

Farmakokinetika abirateron acetata je ispitivana kod ispitanika u terminalnom stadijumu bubrežne bolesti na redovnoj hemodijalizi i kod ispitanika sa normalnom bubrežnom funkcijom. Sistemska izloženost abirateronu se nije povećala nakon primjene pojedinačne oralne doze od 1000 mg kod ispitanika u terminalnom stadijumu bubrežne bolesti na dijalizi. Smanjivanje doze nije potrebno pri primjeni lijeka kod pacijenata sa oštećenjem bubrega, uključujući i teško oštećenje bubrega (vidjeti dio 4.2). Međutim, nema kliničkog iskustva kod pacijenata sa karcinomom prostate i teškim oštećenjem bubrega. Kod tih pacijenata se savjetuje oprez.

5.3. Preklinički podaci o bezbjednosti lijeka

U svim istraživanjima toksičnosti na životinjama cirkulišući nivoi testosterona bili su znatno sniženi. Kao rezultat toga zabilježeno je smanjenje težine organa kao i morfološke i/ili histopatološke promjene reproduktivnih organa, hipofize, nadbubrežnih i mliječnih žlijezda. Sve promjene su bile potpuno ili djelimično reverzibilne. Promjene na reproduktivnim organima i organima osjetljivim na androgene su

u skladu sa farmakologijom abiraterona. Sve hormonske promjene povezane terapijom su se povukle ili se poboljšanje vidjelo nakon četvoronedjeljnog perioda oporavka.

U *studijama* plodnosti, i kod mužjaka i kod ženki pacova abirateron acetat je smanjio plodnost, što je u potpunosti bilo reverzibilno 4 do 16 nedjelje nakon prekida primjene abirateron acetata.

U studiji razvojne toksičnosti kod pacova, abirateron acetat je uticao na trudnoću uključujući smanjenje fetalne težine i preživljavanje. Uočena su dejstva na spoljašnje genitalije, iako abirateron acetat nije bio teratogen.

U ovim ispitivanjima plodnosti i ispitivanjima razvojne toksičnosti koje su provedene na pacovima, sva dejstva su bila povezana sa farmakološkom aktivnošću abiraterona.

Osim promjena na reproduktivnim organima koje su zabilježene u toksikološkim studijama na životinjama, preklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na osnovu konvencionalnih studija bezbjedonosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala. Abirateron acetat nije bio kancerogen u 6-mjesečnoj studiji kod transgenih (Tg.rasH2) miševa. U jednoj 24-mjesečnoj studiji kancerogenosti kod pacova, abirateron acetat je povećao incidenciju neoplazmi intersticijalnih ćelija u testisima. Smatra se da je ovaj nalaz, specifičan za pacove, povezan sa farmakološkim dejstvom abiraterona. Abirateron acetat nije bio kancerogen kod ženki pacova.

Procjena rizika za okolinu

Aktivna supstanca, abirateron, predstavlja rizik za vodenu sredinu, posebno za ribu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete

Laktoza monohidrat (200)

Natrijum lauril sulfat

Kroskarmeloza natrijum (ADS)

Mikrokristalna celuloza (Avicel PH 101 i 200)

Povidon (K-30)

Magnezijum stearat (LIGAMED MF-2-V)

Silicijum dioksid , koloidni bezvodni (Carbosil M-5P)

Film omotač (Opadry 20A120018 žuti)

Hipromeloza (E464)

Hidroksipropil celuloza (E463)

Titan dioksid (E171)

Gvožđe oksid žuti (E172)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primjenljivo

6.3. Rok upotrebe

2 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lijek čuvati na temperaturi do 30°C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

60 filmom obloženih tableta (4 PVC/ACLAR/PVC-Aluminijumska blisteri po 15 tableta).

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka (i druga uputstva za rukovanje lijekom)

Sav neiskorišteni lijek ili otpadni materijal treba zbrinjavati u skladu sa lokalnim propisima. Ovaj lijek može predstavljati rizik za vodenu sredinu (vidjeti dio 5.3).

6.7. Režim izdavanja

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

7. Naziv i adresa nosioca dozvole za stavljanje lijeka u promet

PLIVA d.o.o. Sarajevo

Trg heroja 10, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

Naziv i adresa proizvođača (administrativno sjedište):

Teva Pharmaceuticals Europe B.V

Piet Heinkade 107, 1019 GM Amsterdam, Nizozemska

Proizvođači gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet):

Teva Operations Poland Sp. z.o.o

ul. Mogilska 80, 31546 Krakow, Poljska

Merckle GmbH

Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm , Baden-Wuerttemberg, Njemačka

Balkanpharma-Dupnitsa AD

3 Samokovsko Shosse Str. 2600 Dupnitsa, Bugarska

8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

04-07.3-1-3747/21 od 22.12.2022.