

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. IME LIJEKA

NERIDE 500 mg film tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 500 mg supstance abirateron-acetat.

Pomoćne supstance sa poznatim dejstvom

Svaka filmom obložena tableta sadrži 253,2 mg laktoze i 13,5 mg natrija.

Za listu pomoćnih supstanci pogledajte Odjeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta

Ljubičaste film tablete ovalnog oblika (19 mm dužine sa 10 mm širine), s utisnutom oznakom „A7TN“ na jednoj strani i „500“ na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek NERIDE je indiciran u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom za:

- liječenje novodijagnosticiranog hormonski osjetljivog metastatskog karcinoma prostate visokog rizika (eng. *metastatic hormone sensitive prostate cancer*, mHSPC) kod odraslih muškaraca u kombinaciji sa terapijom deprivacije androgena (eng. *androgen deprivation therapy* ADT) (pogledajte Odjeljak 5.1)
- liječenje metastatskog karcinoma prostate rezistentnog na vazektomiju (eng. *metastatic castration resistant prostate cancer*, mCRPC) kod odraslih muškaraca koji nemaju simptome ili imaju blage simptome nakon neuspješne terapije deprivacije androgena, a kod kojih ne postoji još klinička indikacija za hemoterapiju (pogledajte Odjeljak 5.1)
- liječenje mCRPC kod odraslih muškaraca kod kojih je bolest napredovala tokom ili nakon hemoterapijskog protokola zasnovanog na docetakselu.

4.2 Doziranje i način primjene

Ovaj lijek mora biti propisan od strane odgovarajućeg zdravstvenog radnika.

Doziranje

Preporučena dnevna doza je 1.000 mg (2 tablete od 500 mg) kao pojedinačna dnevna doza koja se ne smije koristiti sa hranom (vidjeti ispod „Način primjene“). Korištenje tableta sa hranom povećava sistemsku izloženost abirateronu (pogledajte odjeljke 4.5 i 5.2).

Doziranje prednizona ili prednizolona

Kod mHSPC lijek NERIDE se koristi sa 5 mg prednizona ili prednizolona na dan.

Kod mCRPC lijek NERIDE se koristi sa 10 mg prednizona ili prednizolona na dan.

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

Preporučeno praćenje

Vrijednosti serumskih transaminaza potrebno je odrediti prije početka liječenja, svake dvije sedmice tokom prvih tri mjeseca liječenja, a nakon toga jednom mjesečno. Krvni pritisak, nivo kalija u serumu i retenciju tečnosti u organizmu potrebno je kontrolirati jednom mjesečno. Međutim, pacijente koji imaju rizik od kongestivnog srčanog zatajenja potrebno je kontrolirati na svake dvije sedmice tokom prvih tri mjeseca liječenja i jednom mjesečno nakon toga (pogledati Odjeljak 4.4).

Kod pacijenata s postojećom hipokalemijom ili kod onih kod kojih se hipokalemija razvije tokom terapije lijekom abirateron, kod takvih pacijenata treba razmotriti održavanje kalija u vrijednosti od ≥ 4 mmol.

Za pacijente koji razviju ≥ 3 stepena trovanja uključujući hipertenziju, hipokalemiju, edem i druga mineralokortikoidna trovanja, liječenje treba prekinuti i uvesti odgovarajuću medicinsku njegu. Terapiju lijekom abirateron ne treba ponovo uvoditi dok se simptomi trovanja ne povuku do prvog stepena ili početnih vrijednosti.

U slučaju da se propusti dnevna doza lijeka NERIDE, prednizon ili prednizolon, liječenje treba nastaviti sljedećeg dana uobičajenom dnevnom dozom.

Hepatotoksičnost

Kod pacijenata kod kojih se tokom liječenja razvije hepatotoksičnost (povišene vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) ili aspartat aminotransferaze (AST) više od 5x u odnosu na gornju referentnu vrijednost (GRV)), liječenje se mora odmah prekinuti (pogledati Odjeljak 4.4). Nakon povratka vrijednosti jetrih enzima na početne, liječenje može ponovo početi smanjenom dozom od 500 mg (jedna tableta) jednom dnevno. Kod pacijenata kod kojih je ponovo počelo liječenje, nivo transaminaza u serumu treba kontrolirati na svake dvije sedmice tokom prvih tri mjeseca, a nakon toga jednom mjesečno. Ako se i pri smanjenoj dozi od 500 mg dnevno pojavi hepatotoksičnost, liječenje treba prekinuti.

Ako se kod pacijenata u bilo kojem periodu terapije razvije teški oblik hepatotoksičnosti (ALT ili AST 20 puta veći od GRV), liječenje treba prekinuti i ne smije se ponovo počinjati.

Oštećenje jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu kod pacijenata s postojećim blagim oštećenjem jetre, Child-Pugh stadij A.

Pokazalo se da umjereno oštećenje jetre (Child-Pugh stadij B) povećava sistemska izloženost abirateronu približno četiri puta nakon primjene pojedinačnih peroralnih doza abirateron-acetata od 1.000 mg (pogledati Odjeljak 5.2). Nema podataka o kliničkoj sigurnosti i djelotvornosti primjene pojedinačnih doza abirateron-acetata kod pacijenata sa umjerenim i teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij B ili C). Nije moguće predvidjeti prilagođavanje doze. Primjena lijeka abirateron mora se pažljivo procijeniti kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem jetre kod kojih korist primjene mora jasno da nadvlada mogući rizik (pogledati odjeljke 4.2 i 5.2). Lijek abirateron se ne smije primjenjivati kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre (pogledati odjeljke 4.3, 4.4 i 5.2).

Oštećenje bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu kod pacijenata s oštećenjem bubrega (pogledati Odjeljak 5.2). Međutim, ne postoje klinička iskustva sa pacijentima koji imaju karcinom prostate i teško oštećenje bubrega. Kod tih pacijenata savjetuje se oprez (pogledati Odjeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantnih podataka o primjeni lijeka abirateron kod pedijatrijske populacije.

Način primjene

Lijek NERIDE koristi se peroralno.

Tablete se moraju koristiti najmanje jedan sat prije ili najmanje dva sata nakon jela. Tablete progutati cijele s vodom.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u Odjeljku 6.1.
- Žene koje su trudne ili postoji mogućnost da su trudne (pogledati Odjeljak 4.6).
- Teško oštećenje jetre (Child-Pugh stadij C, pogledati odjeljke 4.2, 4.4 i 5.2).
- Lijek NERIDE sa prednizonom ili prednizolonom je kontraindiciran u kombinaciji sa Ra-223.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza za upotrebu

Hipertenzija, hipokalemija, zadržavanje tečnosti i srčano zatajenje zbog prekomjernog nivoa mineralokortikoida

Lijek abirateron može uzrokovati hipertenziju, hipokalemiju i zadržavanje tečnosti (pogledati Odjeljak 4.8) koje nastaju kao posljedica povećanog nivoa mineralokortikoida usljed inhibicije enzima CYP17 (pogledati Odjeljak 5.1). Istovremena primjena kortikosteroida suprimira dejstvo adrenokortikotropnog hormona (ACTH), što dovodi do smanjenja incidence i ozbiljnosti neželjenih dejstava. Potreban je poseban oprez kod pacijenata čije se postojeće bolesti mogu pogoršati usljed povišenog krvnog pritiska, hipokalemije (npr. kod pacijenata koji koriste srčane glikozide) ili zadržavanje tečnosti (npr. pacijenti sa srčanim zatajenjem, teškom ili nestabilnom anginom pektoris, nedavnim infarktom miokarda ili ventrikularnom aritmijom ili kod onih sa teškim oštećenjem bubrega).

Lijek abirateron se treba koristiti uz oprez kod pacijenata s anamnezom kardiovaskularnih bolesti. U ispitivanjima faze 3 provedenim s lijekom abirateron isključeni su pacijenti sa nekontroliranim krvnim pritiskom, klinički značajnom bolešću srca koja se ispoljila u vidu infarkta miokarda ili arterijskom trombozom u prethodnih šest mjeseci, pacijenti s teškom ili nestabilnom anginom, te pacijenti sa srčanim zatajenjem III ili IV stadijuma (ispitivanje 301) ili sa srčanim zatajenjem II do IV stadijuma (ispitivanja 3011 i 302) prema New York Association (NYHA) ili sa ejectionom frakcijom srca < 50%. Iz ispitivanja 3011 i 302 isključeni su pacijenti s atrijalnom fibrilacijom ili drugim srčanim aritmijama koje zahtijevaju medicinsko liječenje. Nije ustanovljena sigurnost primjene kod pacijenata s ejectionom frakcijom lijeve srčane komore (LSKEF) < 50%, niti kod pacijenata sa srčanim zatajenjem III ili IV stadija prema NYHA (ispitivanje 301) ili kod pacijenata sa srčanim zatajenjem stadiji II do IV (ispitivanje 3011 i 302) (pogledati Odjeljak 4.8 i 5.1).

Prije liječenja pacijenata sa visokim rizikom za nastanak kongestivnog srčanog zatajenja (npr. srčano zatajenje, nekontrolirana hipertenzija ili srčane reakcije kao što je ishemijska bolest srca u anamnezi) razmotrite procjenu srčane funkcije (npr. ultrazvuk srca). Prije liječenja lijekom abirateron potrebno je liječiti zatajenje srca i optimizirana srčana funkcija. Hipertenziju, hipokalemiju i zadržavanje tečnosti treba korigirati i kontrolirati. Tokom liječenja treba kontrolirati krvni pritisak, nivo kalija u serumu, zadržavanje tečnosti (povećanje mase, periferni edem) te druge znakove i simptome kongestivnog srčanog zatajenja na svake dvije sedmice tokom tri mjeseca, a nakon toga jednom mjesečno, te korigirati sve primijećene nepravilnosti. Kod pacijenata sa hipokalemijom koja je povezana sa terapijom lijekom abirateron zabilježen je produžen QT talas. Procijenite srčanu funkciju prema kliničkim indikacijama, uvedite prikladan tretman i uzmite u obzir prekid ovog liječenja ako dođe do klinički značajnog smanjenja srčane funkcije (pogledati Odjeljak 4.2).

Hepatotoksičnost i oštećenje jetre

U klinički kontroliranim ispitivanjima liječenje je prekinuto u slučajevima izrazitog povećanja vrijednosti jetrih enzima (pogledati Odjeljak 4.8). Vrijednosti serumskih transaminaza potrebno je odrediti prije početka liječenja, svake dvije sedmice tokom prva tri mjeseca liječenja, a nakon toga jednom mjesečno. Ako se razviju klinički simptomi i znaci hepatotoksičnosti, potrebno je odmah izmjeriti vrijednosti serumskih transaminaza. Ako bilo kad tokom liječenja dođe do povećanja vrijednosti ALT ili AST 5x više od GRV, liječenje treba odmah prekinuti i pažljivo kontrolirati funkciju jetre. Liječenje se može nastaviti ponovo tek kad se nivo jetrih enzima vrati na početne vrijednosti i to sa smanjenom dozom (pogledati Odjeljak 4.2).

Ako se kod pacijenata u bilo kojem periodu terapije razvije teški oblik hepatotoksičnosti (ALT ili AST 20 puta veći od GRV), liječenje treba prekinuti i ne smije se ponovo počinjati.

Pacijenti s aktivnim ili simptomatskim virusnim hepatitisom isključeni su iz kliničkog ispitivanja, pa zbog toga nema podataka koji bi opravdali primjenu lijeka abirateron u toj populaciji.

Nema podataka o kliničkoj sigurnosti i djelotvornosti primjene višestrukih doza abirateron-acetata kod pacijenata sa umjerenim i teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij B ili C). Primjena lijeka abirateron mora se pažljivo procijeniti kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem jetre kod kojih korist primjene mora jasno da nadvlada mogući rizik (pogledati odjeljke 4.2 i 5.2). Lijek abirateron se ne smije primjenjivati kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre (pogledati odjeljke 4.2, 4.3 i 5.2).

Nakon stavljanja lijeka u promet rijetko su prijavljeni slučajevi akutnog zatajenja jetre i fulminantnog hepatitisa, neki od njih sa smrtnim ishodom (pogledati Odjeljak 4.8).

Ukidanje kortikosteroida i pokrivanje stresnih situacija

Preporučuje se oprez i nadzor zbog moguće adrenokortikalne insuficijencije ako bolesnik prestane koristiti prednizon ili prednizolon. Ako se liječenje lijekom abirateron nastavi nakon ukidanja kortikosteroida, potrebno je redovno kontrolirati pacijente kako bi se na vrijeme uočili simptomi prekomjernog nivoa mineralokortikoida (vidjeti gore u tekstu).

Kod pacijenata koji koriste prednizon ili prednizolon, a izloženi su nesvakidašnjem stresu, može biti indicirana upotreba kortikosteroida prije, za vrijeme i nakon stresne situacije.

Gustoća kostiju

Kod muškaraca sa uznapredovalim karcinomom prostate može doći do smanjenja gustoće kostiju. Do toga može doći naročito kada se u kombinaciji koriste lijek abirateron i glukokortikoid.

Prethodna primjena ketokonazola

Kod pacijenata koji su ranije liječeni ketokonazolom u terapiji karcinoma prostate može se očekivati smanjena brzina odgovora na liječenje.

Hiperglikemija

Korištenje glukokortikoida može povećati hiperglikemiju, pa iz toga razloga kod pacijenata sa šećernom bolesti treba redovno kontrolirati nivo šećera u krvi.

Hipoglikemija

Prijavljeni su slučajevi hipoglikemije kada je primjenjivan lijek abirateron u kombinaciji sa prednizonom/prednizolonom kod pacijenata sa ranije utvrđenom šećernom bolesti koji su koristili pioglitazon ili repaglinid (pogledati Odjeljak 4.5). Kod ovih pacijenata neophodno je kontrolirati nivo šećera u krvi.

Primjena s hemoterapijom

Sigurnost i djelotvornost istovremene primjene lijeka abirateron s citotoksičnom hemoterapijom nije utvrđena (pogledati Odjeljak 5.1).

Netolerancija pomoćnih supstanci

Ovaj lijek sadrži laktozu. Pacijenti sa rijetkim nasljednim poremećajima netolerancija na glukozu, nedostatkom laktaze ili glukozo-galaktoznim malapsorpcionim sindromom ne bi trebali koristiti ovaj lijek. Ovaj lijek sadrži više od 1,18 mmol natrija (ili 27 mg) u dozi od dvije tablete. To treba imati u vidu kod pacijenata koji su na režimu prehrane s kontroliranim unosom natrija.

Mogući rizici

Kod muškaraca sa metastatskim karcinomom prostate tokom korištenja lijeka abirateron mogu se javiti anemija i seksualna disfunkcija.

Dejstvo na skeletnu muskulaturu

Prijavljeni su slučajevi miopatije i rabdomiolize kod pacijenata koji su liječeni lijekom abirateron. Većina tih slučajeva se razvila tokom prvih 6 mjeseci liječenja uz oporavak nakon prekida korištenja lijeka abirateron.

Preporučeno je oprez kod pacijenata koji se liječe s lijekovima koji se dovode u vezu s miopatijom/rabdomiolizom.

Interakcije s drugim lijekovima

Tokom liječenja treba izbjegavati primjenu snažnih induktora CYP3A4, osim u slučajevima kada ne postoji terapijska alternativa, s obzirom na rizik smanjenja izloženosti abirateronu (pogledati Odjeljak 4.5).

Kombinacija abiraterona i prednizona/prednizolona sa Ra-223

Liječenje abirateronom i prednizonom/prednizolonom u kombinaciji sa Ra-223 je kontraindicirano (pogledati Odjeljak 4.3) zbog povećanog rizika od preloma i povećane stope smrtnosti kod pacijenata sa karcinomom prostate bez simptoma ili sa blagim simptomima, kako je zabilježeno u kliničkim ispitivanjima.

Naredno liječenje s Ra-223 nije preporučeno počinjati barem 5 dana od posljednje primjene lijeka abirateron u kombinaciji sa prednizonom/prednizolonom.

4.5 Interakcija s drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Uticaj hrane na abirateron acetat

Primjena sa hranom značajno povećava apsorpciju abirateron acetata. Dejstvo i sigurnost kada se koristi sa hranom nisu ustanovljene, pa se zbog toga lijek ne smije koristiti sa hranom.

Interakcije s drugim lijekovima

Mogući uticaj lijekova na izloženost abirateronu

U kliničkom ispitivanju farmakokinetičkih interakcija kod zdravih ispitanika koji su prethodno koristili snažni CYP3A4 induktor rimfampicin, 600 mg dnevno tokom 6 dana, zatim jednokratnu dozu od 1.000 mg abirateron-acetata, prosječna izloženost PIK_{∞} abiraterona u plazmi je smanjena za 55%.

Primjenu snažnih induktora CYP3A4 (npr. fenitoina, karbamazepina, rimfampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbitona, kantariona (*Hypericum perforatum*)) tokom liječenja treba izbjegavati, osim ako nema terepijske alternative.

U odvojenom kliničkom ispitivanju farmakokinetičkih interakcija na zdravim ispitanicima istovremena primjena ketokonazola, snažnog inhibitora CYP3A4 nije imala značajno dejstvo na farmakokinetiku abiraterona.

Mogući uticaj na izloženost drugim lijekovima

Abirateron je inhibitor jetrih enzima koji učestvuju u biotransformaciji lijekova, CYP2D6 i CYP2C8. U ispitivanju u kojem su se trebala utvrditi dejstva abirateron-acetata (uz prednizon) na jednu dozu dekstrometorfana, supstrata CYP2D6, sistemska izloženost (PIK) dekstrometorfanu povećala se približno 2,9 puta. PIK_{24} dekstrometorfana, aktivnog metabolita dekstrometorfana, povećao se za približno 33%.

Preporučuje se oprez kada se koristi sa lijekovima koji se aktiviraju ili metaboliziraju putem CYP2D6, a naročito sa lijekovima koji imaju uzak terapijski indeks. Treba razmotriti smanjivanje doze kod lijekova koji imaju uzak terapijski indeks, a koji se metaboliziraju putem CYP2D6. Neki od lijekova koji se metaboliziraju putem CYP2D6 su metoprolol, propranolol, dezipramin, venlafaksin, haloperidol, risperidon, propafenon, flekainid, kodein, oksikodon i tramadol (posljednja tri navedena lijeka trebaju CYP2D6 za stvaranje svojih aktivnih metabolita koji imaju analgetičko dejstvo).

U ispitivanju interakcija lijekova koji se metaboliziraju putem CYP2C8 kod zdravih ispitanika kada se pioglitazon davao zajedno s jednom dozom od 1.000 mg abirateron-acetata, PIK pioglitazona je bio povećan za 46%, a PIK za M-III i M-IV, aktivnih metabolita pioglitazona, svaki smanjen za 10%. Kada se istovremeno koriste, kod pacijenata se moraju redovno kontrolirati znakovi toksičnosti koji su povezani sa CYP2C8 supstratom sa uskim terapijskim indeksom. Primjeri lijekova koji se metaboliziraju putem CYP2C8 uključuju pioglitazon i repaglinid (pogledati Odjeljak 4.4). *In vitro* je pokazano da glavni metaboliti abirateronsulfat i N-oksid abirateronsulfat inhibi OATP1B1 transporter unosa u jetru što posljedično može povećati koncentraciju lijekova koji se eliminiraju putem OATP1B1. Nema dostupnih kliničkih podataka koji potvrđuju interakcije zasnovane na transporteru.

Primjena s lijekovima poznatim po tome što produžavaju QT interval

Budući da liječenje androgenom deprivacijom može produžiti QT interval savjetuje se oprez kad se lijek abirateron primjenjuje s lijekovima za koje se zna da produžavaju QT interval ili s lijekovima koji mogu inducirati razvoj polimorfne ventrikularne tahikardije (*torsades de pointes*) poput antiaritmika grupe IA (npr. kinidin, dizopiramid) ili grupe III (npr. amjodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadona, moksifloksacina, antipsihotika, itd.

Primjena sa spironolaktonom

Spironolakton se veže na androgene receptore i može povećati nivo prostata specifičnog antigena (PSA). Primjena s lijekom abirateron se ne preporučuje (pogledati Odjeljak 5.1).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu

Nema podataka o primjeni lijeka abirateron u trudnoći kod ljudi, a lijek nije namijenjen za primjenu kod žena u reproduktivnom periodu.

Kontracepcija kod muškaraca i žena

Nije poznato jesu li abirateron ili njegovi metaboliti prisutni u spermi. Potrebno je koristiti kondom ako pacijent ima seksualni odnos s trudnicom. Ako pacijent ima seksualni odnos s ženom u reproduktivnom periodu, potrebno je da koristi kondom zajedno s još nekom djelotvornom metodom kontracepcije. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (pogledati Odjeljak 5.3).

Trudnoća

Neride nije namijenjena za korištenje kod žena i kontraindicirana je kod žena koje su trudne ili bi mogle biti trudne (pogledati odjeljke 4.3 i 5.3).

Dojenje

NERIDE nije namijenjena za primjenu kod žena.

Plodnost

Abirateron je uticao na plodnost kod mužjaka i ženki pacova, ali to dejstvo je bilo potpuno reverzibilno (pogledati Odjeljak 5.3).

4.7 Uticaj na sposobnost vožnje i rukovanje mašinama

Abirateron ne utiče ili je uticaj zanemariv na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanje mašinama

4.8 Neželjena dejstva

Sažetak sigurnosnog profila

Analizom neželjenih dejstava u ispitivanjima faze 3 s lijekom abirateron, neželjena dejstva koja su zabilježena kod $\geq 10\%$ pacijenata su periferni edem, hipokalemija, hipertenzija, infekcija mokraćnih

puteva i povišen nivo aminotransferaze i/ili aspartat aminotransferaze. Druga važna neželjena dejstva uključuju srčane poremećaje, hepatotoksičnost, prelome i alergijski alveolitis.

Kao farmakodinamičku posljedicu mehanizma djelovanja lijeka abirateron može prouzrokovati hipertenziju, hipokalemiju i zadržavanje tečnosti. U ispitivanjima faze 3 očekivana mineralokortikoidna neželjena dejstva zabilježena su češće kod pacijenata liječenih abirateron-acetatom nego kod pacijenata koji su primali placebo: hipokalemija (18% prema 8%), hipertenzija (22% prema 16%) i zadržavanje tečnosti (periferni edem) (23% prema 17%). Kod pacijenata liječenih abirateron-acetatom prema pacijentima koji su primali placebo: hipokalemija 3 i 4 stepena zabilježena u 6% prema 1% prema Zajedničkim kriterijima terminologije za neželjena dejstva (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE (verzija 4.0)), hipertenzija 3. i 4. stepena prema CTCAE (verzija 4.0) zabilježena je u 7% prema 5%, a zadržavanje tečnosti (periferni edem) 3. i 4. stepena prema CTCAE (verzija 4.0) zabilježena je u 1% prema 1% pacijenata. Mineralokortikoidna dejstva uopšteno su se mogla uspješno liječiti. Istovremena primjena kortikosteroida smanjuje incidencu i težinu tih neželjenih dejstava (pogledati Odjeljak 4.4).

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

U ispitivanjima pacijenata s metastatskim uznapređovanim karcinomom prostate koji su liječeni analogom LHRH-a ili su ranije podvrgnuti hirurškom odstranivanju testisa, abirateron je primijenjena u dozi od 1.000 mg na dan u kombinaciji s niskom dozom prednizona ili prednizolona (bilo 5 ili 10 mg na dan što zavisi od indikacije).

Neželjena dejstva zabilježena tokom kliničkih studija i nakon stavljanja lijeka u promet su ispod navedena prema učestalosti. Kategorije učestalosti su definirane na sljedeći način: veoma 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 $< 1/1.000$); veoma rijetko ($< 1/10.000$) i nepoznato (učestalost se ne može utvrditi iz dostupnih podataka).

Unutar svake kategorije učestalosti neželjena dejstva su prikazana u opadajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tabela 1: Neželjena dejstva zabilježena u kliničkim studijama i nakon stavljanja lijeka u promet

Klasifikacija organskih sistema	Neželjena dejstva i učestalost
Infekcije i infestacije	vrlo često: infekcija mokraćnih puteva često: sepsa
Poremećaji imunog sistema	nepoznato: anafilaktičke reakcije
Endokrini poremećaji	manje često: adrenalna insuficijencija
Poremećaji metabolizma i ishrane	vrlo često: hipokalemija često: hipertrigliceridemija
Srčani poremećaji	često: srčano zatajenje*, angina pektoris, fibrilacija atriya, tahikardija manje često: ostale aritmije nepoznato: infarkt miokarda, produžen QT interval (pogledati odjeljke 4.4 i 4.5)
Vaskularni poremećaji	vrlo često: hipertenzija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	rijetko: alergijski alveolitis ^a
Gastrointestinalni poremećaji	vrlo često: proliv često: dispepsija

Hepatobilijarni poremećaji	vrlo često: povišen nivo alanin aminotransferaze i/ili povišen nivo aspartat aminotransferaze ^b rijetko: fulminantni hepatitis, akutno zatajenje jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često: osip
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	manje često: miopatija, rabdomioliza
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema	često: hematurija
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često: periferni edem
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	često: prelomi**

* Srčano zatajenje uključuje i kongestivno zatajenje srca, poremećaj funkcije lijeve komore i smanjenu ejectionu frakciju

** Prelomi uključuju osteoporozu i sve prelome uz izuzetak patoloških preloma

^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 nastupile su sljedeća neželjena dejstva 3. stepena prema CTCAE (verzija 4.0): hipokalemija kod 5%, infekcija mokraćnih puteva kod 2%, povišena koncentracija alanin aminotransferaze i/ili povišena koncentracija aspartat aminotransferaze kod 4%, hipertenzija kod 6%, prelomi kod 2%, periferni edemi, zatajenje srca i fibrilacija atrija, svaka kod 1% pacijenata. Hipertrigliceridemija i angina pectoris 3. stepena prema CTCAE (verzija 4.0) javile su se kod < 1% pacijenata. Infekcija mokraćnih puteva, povišena koncentracija alanin aminotransferaze i/ili povišena koncentracija aspartat aminotransferaze, hipokalemija, zatajenje srca, atrijska fibrilacija i prelomi 4. stepena prema CTCAE (verzija 4.0) javile su se kod < 1% pacijenata. Viša incidencija hipertenzije i hipokalemije bila je zabilježena u hormon osjetljivoj populaciji (ispitivanje 3011). Hipertenzija je bila prijavljena kod 36,7% pacijenata u hormon osjetljivoj populaciji (ispitivanje 3011) u poređenju s 11,8% i 20,2% u ispitivanjima 301, odnosno 302. Hipokalemija je bila prijavljena kod 20,4% pacijenata u hormon osjetljivoj populaciji (ispitivanje 3011) u poređenju s 19,2% i 14,9% u ispitivanjima 301, odnosno 302.

Incidencija i težina neželjenih dejstava bila je veća u podgrupi pacijenata s početnom vrijednosti funkcionalnog stanja prema ljestvici Istočne kooperativne grupe za onkologiju (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) jednakoj 2, te također i kod pacijenata starije životne dobi (≥75 godina).

Opis odabranih neželjenih reakcija

Kardiovaskularne reakcije

U ispitivanjima faze 3 provedenim s lijekom abirateron isključeni su pacijenti sa nekontroliranim krvnim pritiskom, klinički značajnom bolešću srca koja se ispoljila u vidu infarkta miokarda ili arterijskom trombozom u prethodnih šest mjeseci, pacijenti s teškom ili nestabilnom anginom, te pacijenti sa srčanim zatajenjem III ili IV stadijum (ispitivanje 301) ili sa srčanim zatajenjem II do IV stadijuma (ispitivanja 3011 i 302), prema NYHA ili ejectionom 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 je terapija bila povezana s dijabetesom, infarktom miokarda, cerebrovaskularnim događajima i slučajevima iznenadne srčane smrti. Incidencija

kardiovaskularnih neželjenih dejstava u ispitivanjima faze 3 kod pacijenata koji koriste abirateron-acetat u odnosu na bolesnike koji koriste placebo bile su sljedeće: atrijska fibrilacija 2,6% prema 2,0%, tahikardija 1,9% prema 1,0%, angina pektoris 1,7% prema 0,8%, zatajenje srca 0,7% prema 0,2% i aritmija 0,7% prema 0,5%.

Hepatotoksičnost

Kod pacijenata liječenih abirateron-acetatom zabilježena je hepatotoksičnost koju karakteriziraju povišene vrijednosti ALT-a, AST-a i ukupnog bilirubina. Hepatotoksičnosti 3. i 4. stepena (npr. ALT ili AST povišen > 5 x iznad gornje granice referentnih vrijednosti (GRV) ili bilirubin povišen > 1,5 x u odnosu na GRV) zabilježene su kod približno 6% pacijenata koji su primali abirateron-acetat ukupno u kliničkim ispitivanjima faze 3, a tipično bi se javljale tokom prva 3 mjeseca od trenutka početka liječenja. U ispitivanju 3011, hepatotoksičnosti 3. i 4. stepena bile su zabilježene kod 8,4% pacijenata liječenih lijekom abirateron. Kod deset pacijenata koji su koristili lijek abirateron lijek je ukinut iz terapije zbog hepatotoksičnosti; dvoje ih je imalo hepatotoksičnost 2. stepena, šest ih je imalo hepatotoksičnost 3. stepena, a dvoje ih je imalo hepatotoksičnost 4. stepena. Niko od pacijenata nije umro zbog hepatotoksičnosti u ispitivanju 3011 u kliničkoj studiji faze 3, kod pacijenata čije su početne vrijednosti ALT ili AST bile povišene, postoji veća vjerovatnoća da će doći do povišenih vrijednosti testova funkcije jetre nego kod onih sa normalnim početnim vrijednostima. Kad je uočen porast ALT-a ili AST-a > 5 x GRV ili povećane vrijednosti bilirubina > 3 x GRV, liječenje abirateron-acetatom je privremeno ili trajno prekinuto. Kod dva slučaja došlo je do povećanja vrijednosti testova funkcije jetre (pogledati Odjeljak 4.4). Kod ta dva pacijenta koja su na početku imala normalnu funkciju jetre došlo je do porasta ALT-a ili AST-a 15 do 40 x u odnosu na GRV, a bilirubina 2 do 6 x u odnosu na GRV. Nakon prekida liječenja, kod oba su se pacijenta vratile u normalu vrijednosti testova funkcije jetre, a kod jednog pacijenta je lijek abirateron ponovo uveden u liječenje, bez naknadnog porasta vrijednosti testova funkcije jetre. U studiji 302 kod 35 (6,5%) pacijenata liječenih abirateron-acetatom primijećen je porast vrijednosti ALT ili AST 3. ili 4. stepena. Porast aminotransferaza povukao se kod svih osim kod 3 pacijenta (2 su imala nove višestruke metastaze u jetri, a 1 porast AST približno 3 sedmice nakon posljednje doze abirateron-acetata). U kliničkim studijama faze 3, prekidi liječenja zbog porasta 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 prijavljen nijedan smrtni slučaj zbog hepatotoksičnosti.

U kliničkim ispitivanjima rizik od hepatotoksičnosti umanjen je činjenicom da nisu uključivani pacijenti s postojećim hepatitisom ili značajnim abnormalnostima testova jetrih funkcija. Iz studije 3011 bili su isključeni pacijenti s početnom vrijednosti ALT-a i AST-a > 2,5 puta u odnosu na GRV, bilirubin > 1,5 puta u odnosu na GRV ili oni s aktivnim ili simptomatskim virusnim hepatitisom ili hroničnom bolesti jetre; ascitesom ili poremećajima krvarenja sekundarnima u odnosu na disfunkciju jetre. Iz studije 301 isključeni su pacijenti s početnim vrijednostima ALT-a i AST-a $\geq 2,5$ x u odnosu na GRV ako nije bilo metastaza u jetri, odnosno > 5 x u odnosu na GRV ako su bile prisutne metastaze u jetri. U studiji 302 pacijenti s metastazama u jetri nisu bili podobni, a pacijenti s početnim vrijednostima ALT-a i AST-a $\geq 2,5$ x u odnosu na GRV bili su isključeni. Porast vrijednosti testova jetrih funkcija kod pacijenata koji su učestvovali u kliničkim studijama rješavalo se striktnim prekidom liječenja, a ponovno uvođenje lijeka dozvoljeno je tek nakon što su se vrijednosti testova jetrih funkcija vratile na one koje je pacijent imao prije početka ispitivanja (pogledati Odjeljak 4.2). Kod pacijenata kod kojih su ALT ili AST bili povišeni > 20 x u odnosu na GRV liječenje nije ponovo počelo. Nije poznata sigurnost primjene lijeka ponovo kod tih pacijenata. Mehanizam nastanka hepatotoksičnosti nije razjašnjen.

Prijavlivanje sumnji na nuspojavu

Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstava 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 koja se povezuju sa predoziranjem lijekom abirateron kod ljudi su ograničena.

Ne postoji specifični antidot. U slučaju predoziranja treba zaustaviti primjenu lijeka i primijeniti opšte mjere podrške, uključujući nadzor zbog moguće pojave aritmije, hipokalemije te znakova i simptoma zadržavanja tečnosti. Treba procijeniti i funkciju jetre.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska grupa: hormonska terapija, ostali antagonisti hormona i srodni lijekovi.

ATC kod: L02BX03.

Mehanizam dejstva

Abirateron-acetat pretvara se *in vivo* u abirateron, inhibitor biosinteze androgena. Specifično, abirateron selektivno inhibira enzim 17 α -hidroksilazu/C17,20-liazu (CYP17). Taj je enzim aktivan i potreban za biosintezu androgena u tkivu tumora testisa, nadbubrežne žlijezde i prostate. CYP17 vrši katalizu konverzije pregnenolona i progesterona u prekursora 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 (pogledati Odjeljak 4.4).

Karcinom prostate osjetljiv na androgene odgovara na terapiju kojom se smanjuje nivo androgena. Liječenje androgenom deprivacijom, poput liječenja analogima LHRH ili hirurškim uklanjanjem testisa, smanjuju stvaranje androgena u testisima, ali ne utiču na stvaranje androgena u nadbubrežnim žlijezdama, niti u tumoru. Terapija lijekom abirateron smanjuje koncentraciju testosterona u serumu ispod nivoa detekcije (komercijalno dostupnim testovima) kad se primjenjuje zajedno s analogima LHRH (ili hirurškim uklanjanjem testisa).

Farmakodinamičko dejstvo

Abirateron smanjuje nivo testosterona i drugih androgena u serumu na vrijednosti niže od onih koje se postižu primjenom samo LHRH-analoga ili hirurškim uklanjanjem testisa. To je rezultat selektivne inhibicije enzima CYP17 potrebnog za biosintezu androgena. PSA služi kao tumor marker kod pacijenata s karcinomom prostate. U kliničkom ispitivanju faze 3 kod pacijenata koji nisu odgovorili na prethodnu hemoterapiju taksanom, kod 38% pacijenata liječenih abirateron-acetatom te kod 10% pacijenata koji su primali placebo zabilježeno je najmanje 50-procentno smanjenje vrijednosti PSA u odnosu na početne vrijednosti.

Klinička efikasnost i sigurnost

Efikasnost je ustanovljena u tri randomizirana placebo kontrolirana multicentrična klinička ispitivanja faze 3 (ispitivanja 3011, 302 i 301), provedena kod pacijenata s mHSPC-om i mCRPC-om. U studiji 3011 bili su uključeni pacijenti s novodijagnosticiranim mHSPC-om (u toku 3 mjeseca od randomizacije) koji su imali prognostičke faktore visokog rizika. Prognoza visokog rizika bila je definirana s najmanje 2 od sljedeća 3 faktora rizika: (1) Gleasonov zbir ≥ 8 ; (2) prisutnost 3 ili više lezija na snimku kostiju; (3) prisutnost mjerljivih visceralnih (isključujući bolest limfnih čvorova) metastaza. U aktivnoj grupi, lijek abirateron je primijenjen u dozi od 1.000 mg na dan u kombinaciji s niskom dozom prednizona od 5 mg jednom dnevno uz dodatnu terapiju deprivacijom androgena, ADT

(LHRH agonist ili hirurško uklanjanje testisa), što je bilo standardno liječenje. Pacijenti u kontrolnoj grupi primili su ADT i placebo umjesto lijeka abirateron i prednizona. U studiju 302 uključeni su pacijenti koji nisu prethodno primali docetaksel, dok su u studiju 301 uključeni pacijenti koji su prethodno primali docetaksel. Bolesnici su primali neki LHRH-analog ili su prethodno podvrgnuti hirurškom uklanjanju testisa. U aktivnoj grupi liječenja, abirateron je primijenjena u dozi od 1.000 mg na dan u kombinaciji s 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. Promjene koncentracije PSA u serumu ne predviđaju uvijek kliničku korist. Stoga je u svim ispitivanjima preporučeno da pacijenti nastave s liječenjem u ispitivanju dok se ne ustanove kriteriji za prekid primjene, prema specifičnim zahtjevima za pojedino ispitivanje koji su navedeni niže.

U svim ispitivanjima primjena spironolaktona nije bila dopuštena, budući da se spironolakton veže na androgene receptore i može povisiti vrijednost PSA.

Studija 3011 (pacijenti s novodijagnosticiranim mHSPC-om visokog rizika)

U studiji 3011 (n=1199) srednja vrijednost starosti uključenih pacijenata bila je 67 godina. Raspodjela pacijenata na terapiji lijekom abirateron prema rasnoj pripadnosti bila je sljedeća: 832 bijelca (69,4%), 246 Azijata (20,5%), 25 crne rase ili Afroamerikanaca (2,1%) i 80 ostalih (6,7%), nepoznato/neprijavljeno 13 (1,1%) i 3 američka Indijanca ili domoročana s Aljaske (0,3%). Za 97% pacijenata ECOG funkcionalno stanje bilo je 0 ili 1. Pacijenti s utvrđenim metastazama na mozgu, nekontroliranom hipertenzijom, značajnom bolesti srca ili zatajenjem srca NYHA II-IV stepena bili su isključeni. Pacijenti koji su bili prethodno liječeni farmakoterapijom, radioterapijom ili hirurškim zahvatom metastatskog raka prostate bili su isključeni s izuzetkom od najviše 3 mjeseca ADT-a ili 1 ciklusa palijativne radijacije ili hirurškog zahvata za liječenje simptoma koji su rezultat metastatske bolesti. Ko-primarne mjere ishoda efikasnosti bile su ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS) i preživljenje bez radiografske progresije (engl. *radiographic progression-free survival*, rPFS). Prosječna početna vrijednost rezultata boli, mjereno prema Kratkom upitniku o boli (engl. *Brief Pain Inventory Short Form*, BPI-SF) bila je 2,0 i u liječenoj i u placebo grupi. Dodatno uz ko-primarne mjere ishoda, korist je procijenjena i pomoću vremena do pojave koštanih reakcija, vremena do sljedeće terapije za rak prostate, vremena do početka hemoterapije, vremena do progresije bola i vremena do progresije PSA. Liječenje je nastavljeno do progresije bolesti, povlačenja pristanka, pojave neprihvatljive toksičnosti ili smrti.

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

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

Tabela 2: Preživljenje bez radiografske progresije - Diferencijalna analiza; Populacija s namjerom liječenja (Studija PCR3011)

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

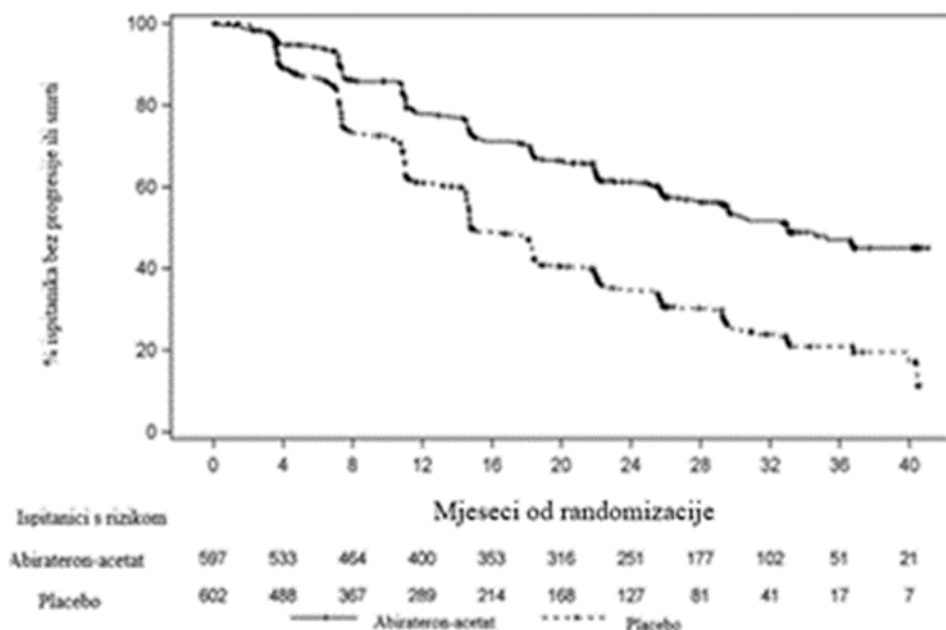
Srednja vrijednost-medijana (95% CI)	33.02 (29.57, NR)	14,78(14,69, 18,27)
Raspon	(0,0+, 41,0+)	(0,0+, 40,6+)
p vrijednost ^a	< 0,0001	
Omjer hazarda (95% CI) ^b	0,466(0,394, 0,550)	

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

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

^b Omjer hazarda je iz diferenciranog modela proporcionalnih hazarda. Omjer hazarda <1 u korist AA-P.

Slika 1: Kaplan-Meierov grafički prikaz preživljenja bez radiografske progresije; Populacija s namjerom liječenja (StudijaPCR3011)



Statistički značajno poboljšanje za OS u korist za AA-P uz ADT bilo je zabilježeno uz 34-procentno smanjenje rizika od smrti u poređenju s placebo uz ADT 0,56;0,78; p<0,0001 (vidjeti Tabelu 3 i Sliku 2).

Tabela 3: Ukupno preživljenje pacijenata liječenih ili lijekom abirateron ili placebo u studiji PCR3011 (analiza podataka pacijenata s namjerom liječenja)

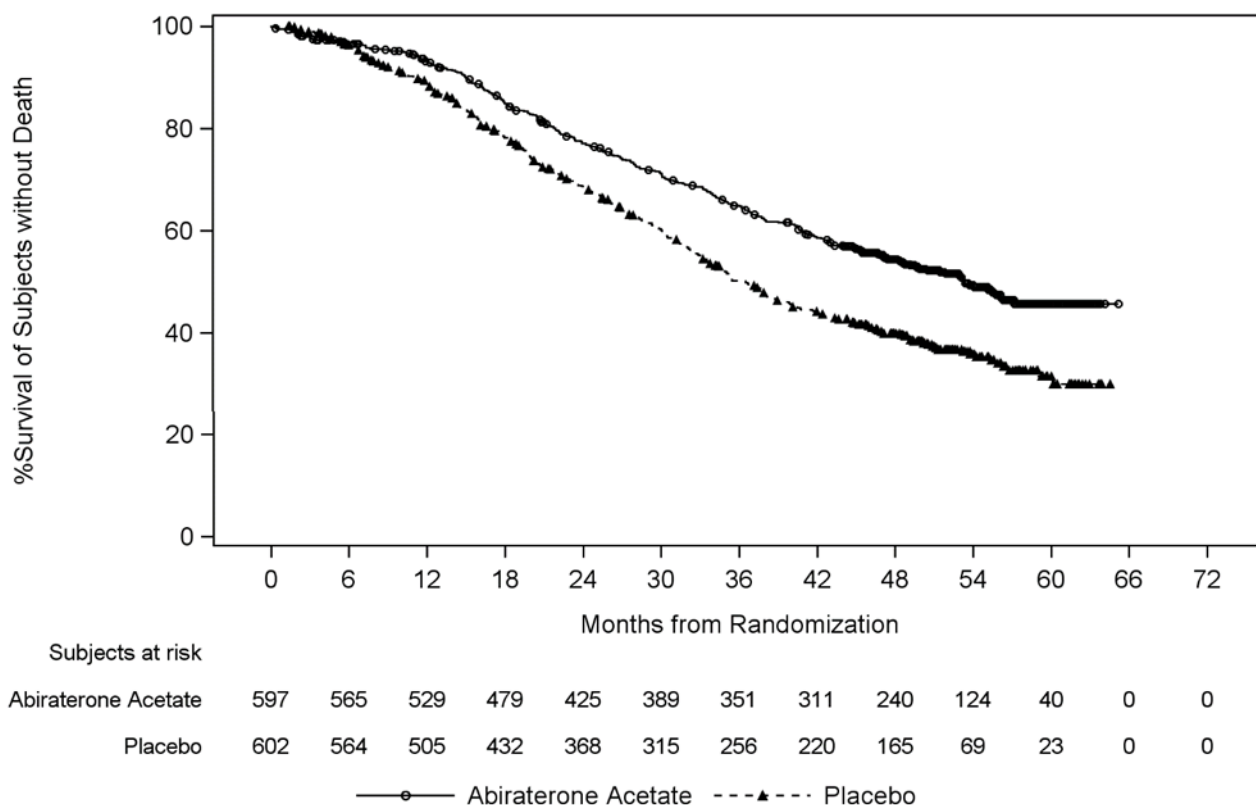
Ukupno preživljenje	Abirateron sa Prednizonom (n=597)	Placebo (n=602)
Smrtnost (%)	275 (46%)	343 (57%)

Medijana preživljenja (mjeseci)	53,3	36,5
(95% CI)	(48,2, NP)	(33,5, 40,0)
Omjer hazarda (95% CI) ¹	0,66(0,56, 0,78)	

Np=nije procjenjivo

¹ Omjer hazarda je iz diferenciranog modela proporcionalnih hazarda. Omjer hazarda < 1 u korist lijeka abirateron sa prednizonom.

Slika 2:Kaplan-Meierov grafički prikaz ukupnog preživljenja; Populacija s namjerom liječenja u analizi studije PCR3011



Analize podgrupa dosljedno su dale prednost liječenju lijekom abirateron. Efekat AA-P liječenja na rPFS i OS kroz unaprijed definirane podgrupe bio je pozitivan i konzistentan u cjelokupnoj ispitivanoj populaciji, osim za podgrupu ECOG rezultata 2 gdje nije zabilježen trend prema koristi. Međutim, mala veličina uzorka (n=40) ograničava donošenje značajnog zaključka. Dodatno na zabilježena poboljšanja ukupnog preživljenja i rPFS-a korist je dokazana za lijek abirateron u odnosu na liječenje placebo u svim prospektivno definiranim sekundarnim mjerama ishoda.

Studija 302 (pacijenti koji prethodno nisu primili hemoterapiju)

Ovo ispitivanje uključilo je pacijente koji prethodno nisu primili hemoterapiju, koji su bili asimptomatski ili s blagim simptomima, te pacijente kojima hemoterapija još nije bila klinički indicirana. Rezultat 0-1 na Kratkom upitniku o boli (BPI-SF, engl. *Brief Pain Inventory-Short Form*) za najjaču bol u posljednja 24 sata smatrao se asimptomatskim, a rezultat 2-3 blago simptomatskim.

U studiji 302 (n=1088) srednja vrijednost starosti uključenih pacijenata bila je 71 godina za pacijente koji su bili liječeni lijekom abirateron uz prednizon ili prednizolon i 70 godina za pacijente koji su bili liječeni placebom uz prednizon ili prednizolon. Raspodjela pacijenata liječenih lijekom abirateron prema rasnoj pripadnosti bila je sljedeća: 520 bijelaca (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) bilo je 0 za 76% pacijenata i 1 za 24% pacijenata u obje grupe. Pedeset posto pacijenata imalo je metastaze samo na kostima, dodatnih 31% pacijenata imalo je metastaze na kostima i u mekim tkivima ili metastaze u limfnim čvorovima, a 19% pacijenata imalo je metastaze jedino u mekim tkivima ili limfnim čvorovima. Pacijenti s visceralnim metastazama bili su isključeni. Ko-primarne mjere ishoda efikasnosti bile su ukupno preživljenje i preživljenje bez radiografske progresije (engl. *radiographic progression-free survival*, rPFS). Dodatno, uz ko-primarne mjere ishoda, korist liječenja je također procjenjvana prema vremenu potrebnom za primjenu opioidnih analgetika za ublažavanje onkološkog bola, te prema vremenu do uključivanja citostatika, prema vremenu do pogoršanja ECOG statusa performanse do tačke ≥ 1 , te prema vremenu do progresije PSA zasnovane na kriterijima Radne grupe za karcinom prostate-2 (PCWG2 od engl. *Prostate Cancer Working Group-2*). Liječenja tokom studije prekinuta su u trenutku nedvosmislene kliničke progresije. Liječenja su također mogla biti prekinuta zbog potvrđene radiografske progresije po odluci ispitivača.

Preživljenje bez radiografske progresije (engl. *Radiographic progression free survival*, rPFS) bilo je procijenjeno uz primjenu istraživanja sekvencijskih slika (engl. *sequential imaging studies*), definirano prema kriterijima PCWG2 (za lezije na kostima) i modificiranom Kriteriju za procjenu odgovora u solidnim tumorima (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 bio je 401 događaj: 150 (28%) pacijenata liječenih lijekom abirateron i 251 (46%) pacijenata liječenih placebom imalo je radiografski dokaz progresije ili je umrlo. Bila je zabilježena značajna razlika u rPFS između dvije liječene grupe (vidjeti Tabelu 4 i Sliku 3).

Tabela 4: Studija 302: Preživljenje bez radiografske progresije pacijenata liječenih lijekom abirateron ili placebom u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodno hirurško uklanjanje testisa

	Abirateron (n=546)	Placebo (n=542)
Preživljenje bez radiografske progresije (rPFS)		
Progresija ili smrt	150 (28%)	251 (46%)
Medijana rPFS u mjesecima (95% CI)	Nije postignuto (11,66; NP)	8,3 (8,12;8,54)

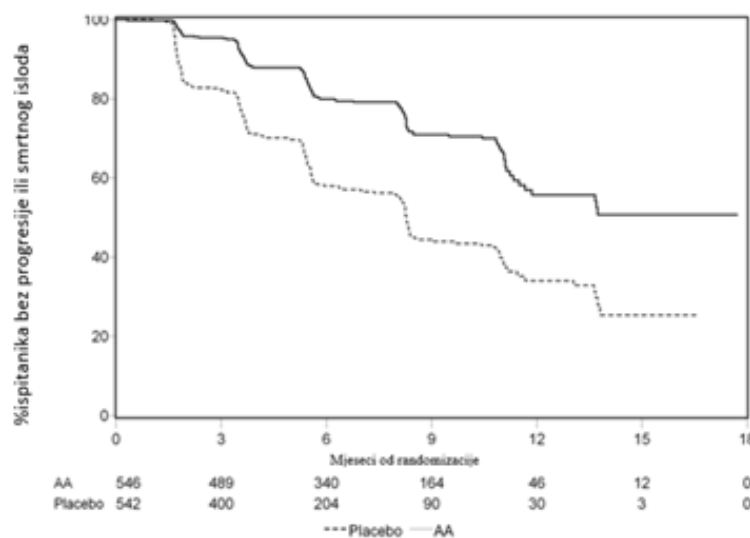
p-vrijednost* < 0,0001
Omjer hazarda **(95% CI) 0,425(0,347; 0,522)

NP=nije procjenjivo

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

** Omjer hazarda <1 u korist lijeka abirateron.

Slika 3: Kaplan-Meierove krivulje preživljenja bez radiografske progresije pacijenata liječenih lijekom abirateron ili placebo u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodno hirurško uklanjanje testisa



AA = abirateron

Međutim, podaci iz studije nastavili su se prikupljati do druge interim analize ukupnog preživljenja (engl. *overall survival*). Radiografski pregled ispitivača rPFS proveden kao nastavna analiza osjetljivosti prikazan je u Tabeli 5 i na Slici 4.

Šest stotina sedam (607) ispitanika imalo je radiografsku progresiju ili je umrlo: 271 (50%) u grupi koja je primala abirateron-acetat i 336 (62%) u grupi koja je primala placebo. Liječenje abirateron-acetatom smanjilo je rizik za radiografsku progresiju ili smrt za 47% u poređenju s placebom (HR=0,530; 95% CI: [0,451; 0,623], $p < 0,0001$). Medijana rPFS bila je 16,5 mjeseci u grupi koja je primala abirateron-acetat i 8,3 mjeseci u grupi koja je primala placebo.

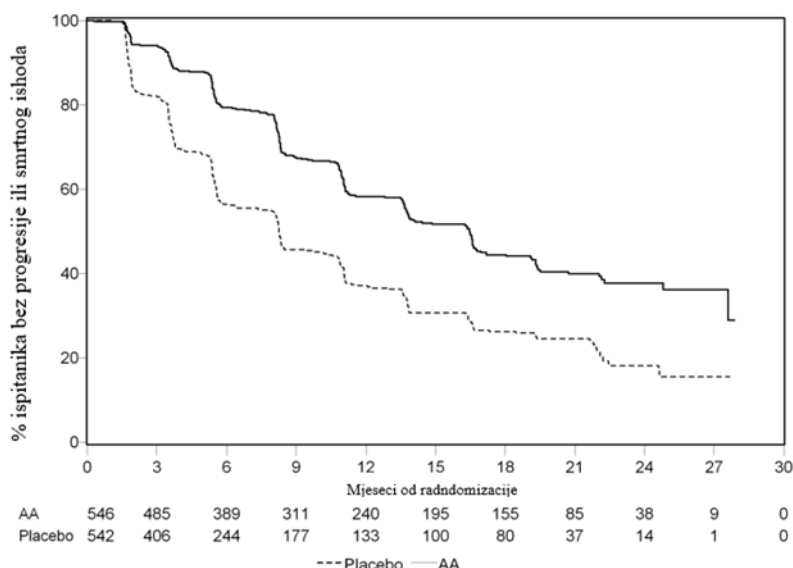
Tabela 5: Studija 302: Preživljenje bez radiografske progresije pacijenata liječenih lijekom abirateron ili placebom u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodno hirurško uklanjanje testisa (na drugoj interim analizi OS - pregled ispitivača)

	Abirateron (n=546)	Placebo (n=542)
Preživljenje 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	
Omjer hazarda **(95% CI)	0,530(0,451; 0,623)	

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

** Omjer hazarda <1 u korist lijeka abirateron.

Slika 4: Kaplan-Meierove krivulje preživljenja bez radiografske progresije pacijenata liječenih lijekom abirateron ili placebom u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodno hirurško uklanjanje testisa (na drugoj interim analizi OS - pregled ispitivača)



AA = abirateron

Planirana interim analiza (IA) ukupnog preživljenja (engl. *overall survival*, OS) provedena je nakon zabilježena 333 smrtna ishoda. Ispitivanje je bilo otkriveno (engl. *unblinded*) zbog značaja uočene kliničke koristi, te je pacijentima u placebo grupi bilo ponuđeno liječenje lijekom abirateron. Ukupno preživljenje bilo je duže uz lijek abirateron nego uz placebo sa smanjenjem rizika od smrti od 25% (HR=0,752; 95% CI: [0,606; 0,934], p = 0,0097), ali podaci za ukupno preživljenje nisu bili zreli i rezultati interim analize nisu dostigli unaprijed definiranu granicu prekida koja je statistički značajna (vidjeti Tabelu 4). Nastavlja se praćenje preživljenja nakon ove privremene analize.

Planirana završna analiza za ukupno preživljenje provedena je nakon što je zabilježena 741 smrt (medijana praćenja od 49 mjeseci). Umrlo je šezdeset i pet procenata (354 od 546) pacijenata liječenih

lijekom abirateron, u poređenju sa 71% (387 od 542) pacijenata koji su primali placebo. Pokazana je statistički značajna korist ukupnog preživljenja u korist grupe liječene lijekom abirateron sa smanjenjem rizika od smrti od 19,4% (HR=0,806; 95% CI: [0,697; 0,931], p=0,0033) i poboljšanjem prosječne vrijednosti ukupnog preživljenja od 4,4 mjeseca (abirateron 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 primilo lijek abirateron kao naknadno liječenje.

Tabela 6: Studija 302: Ukupno preživljenje pacijenata liječenih lijekom abirateron ili placebo u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodno hirurško uklanjanje testisa.

	Abirateron (n=546)	Placebo (n=542)
Interim analiza preživljenja		
Smrt (%)	147 (27%)	186 (34%)
Medijana (u mjesecima)	Nije postignuto	27,2
(95% CI)	(NP; NP)	(25,95; NP)
p-vrijednost*	0,0097	

Omjer hazarda ^{**}(95% CI) 0,752(0,606; 0,934)

Završena analiza preživljenja

Smrt 354 (65%) 387 (71%)

Medijana preživljenja u

mjesecima (95% CI) 34,7 (32,7; 36,8) 30,3 (28,7; 33,3)

p-vrijednost* 0,0033

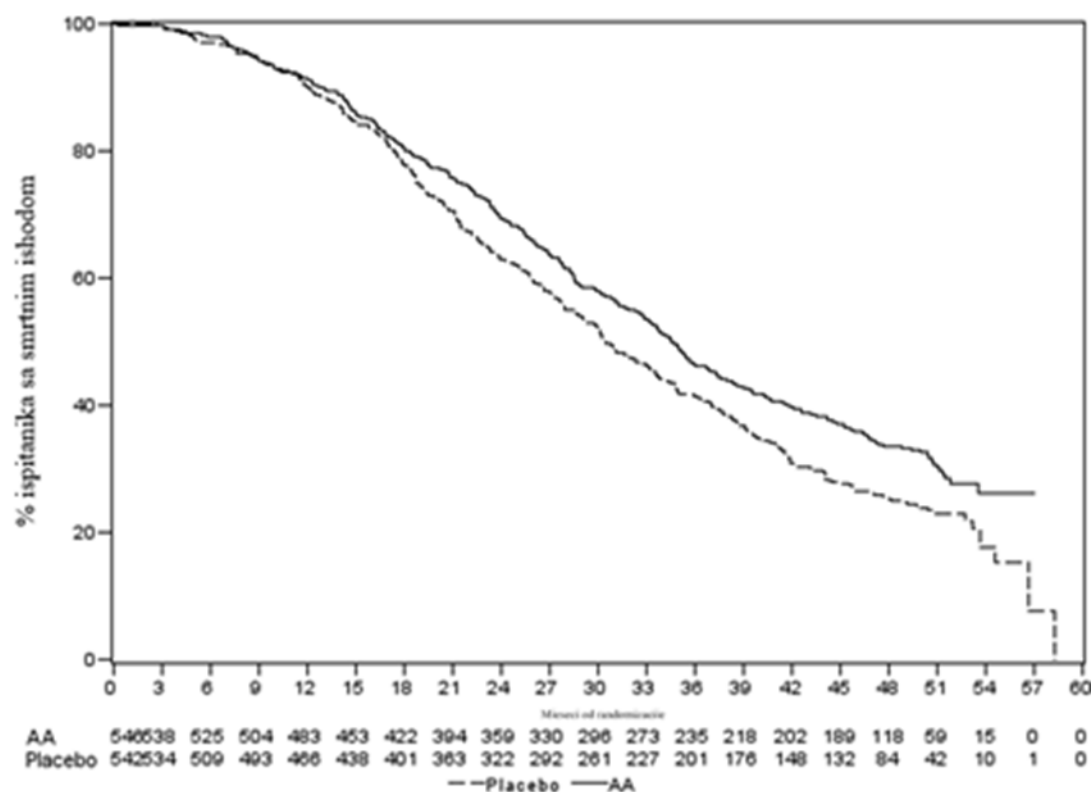
Omjer hazarda ^{**}(95% CI) 0,806(0,697; 0,931)

NP=nije procjenjivo

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

** Omjer hazarda <1 u korist lijeka abirateron.

Slika 5: Kaplan-Meierove krivulje preživljenja pacijenata liječenih lijekom abirateron ili placebo u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodno hirurško uklanjanje testisa, završna analiza



AA = abirateron

Osim zapaženog poboljšanja ukupnog preživljenja i rPFS, uz lijek abirateron u odnosu na liječenje placebo, zabilježena je korist za sve sekundarne parametre ishoda, prema sljedećem:

Vrijeme do progresije PSA zasnovano na kriterijima PCWG2: Medijana vremena do progresije PSA bila je 11,1 mjeseci kod pacijenata liječenih lijekom abirateron, 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 uz liječenje lijekom abirateron (HR=0,488). Udio ispitanika s potvrđenim PSA odgovorom bio je veći u grupi s lijekom abirateron nego u placebo grupi (62% prema 24%; $p < 0,0001$). Kod pacijenata s mjerljivim bolestima mekih tkiva uz lijek abirateron značajno je povećan broj potpunih i parcijalnih tumorskih odgovora na liječenje.

Vrijeme do primjene opioidnih lijekova za bol karcinomskog porijekla: Medijana vremena do primjene opioidnih lijekova za bol karcinomskog porijekla u vrijeme završne analize bila je 33,4 mjeseca za pacijente koji koriste lijek abirateron, a za pacijente koji koriste placebo iznosio je 23,4 mjeseca (HR=0,721; 95% CI: [0,614; 0,846], $p < 0,0001$).

Vrijeme do početka citotoksične hemoterapije: Medijana vremena do početka citotoksične hemoterapije iznosila je 25,2 mjeseca za pacijente koji koriste lijek abirateron, a za pacijente koji koriste placebo iznosila je 16,8 mjeseci (HR=0,580; 95% CI: [0,487; 0,691], $p < 0,0001$).

Vrijeme do pogoršanja ECOG statusa izvođenja do tačke ≥ 1 : Medijana vremena do pogoršanja ECOG statusa izvođenja do tačke ≥ 1 iznosila je 12,3 mjeseca za pacijente koji su koristili lijek abirateron, a 10,9 mjeseci za pacijente koji koriste placebo (HR=0,821; 95% CI: [0,714; 0,943], $p = 0,0053$).

Sljedeći ishodi ispitivanja pokazali su statistički značajnu prednost u korist liječenja lijekom abirateron:

Objektivni odgovor: Objektivni odgovor definiran je kao udio ispitanika s mjerljivom bolesti koji postižu potpuni ili parcijalni odgovor prema kriteriju RECIST (da bi se limfni čvor posmatrao kao ciljna lezija njegova veličina na početku trebala je da bude ≥ 2 cm). Udio ispitanika s mjerljivom bolesti na početku, koji su imali objektivni odgovor, bio je 36% u grupi s lijekom abirateron i 16% u placebo grupi ($p < 0,0001$).

Bol: Liječenje lijekom abirateron značajno je smanjilo rizik za pojavu progresije intenziteta prosječnog bola za 18% u poređenju sa placebom ($p=0,0490$). Medijana vremena do progresije bila je 26,7 mjeseci u grupi koja je koristila lijek abirateron i 18,4 mjeseci u placebo grupi.

Vrijeme do smanjenja FACT-P (engl. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*) (ukupni rezultat): Liječenje lijekom abirateron značajno je smanjilo rizik za degradaciju FACT-P (ukupni rezultat) za 22% u poređenju sa placebom ($p=0,0028$). Medijana do degradacije u FACT-P (ukupni rezultat) bila je 12,7 mjeseci u grupi koja je primala abirateron-acetat i 8,3 mjeseci u grupi koja je primala placebo.

Studija 301 (pacijenti koji su prethodno primili hemoterapiju)

Studija 301 uključivala je pacijente koji su prethodno primili docetaksel. Kod pacijenata se nije morala postići progresija bolesti dok su na docetakselu, jer je zbog toksičnosti ove hemoterapije moglo doći do prestanka primjene lijeka. U studiji pacijenti su se održavali na terapiji do progresije PSA (potvrđen 25-procentni porast u odnosu na pacijentove početne vrijednosti/nadir) uz protokol definirane radiografske progresije i simptomatske ili kliničke progresije. Pacijenti koji su karcinom prostate prethodno liječili ketokonazolom nisu uključivani u ovu studiju. Primarna mjera ishoda djelotvornosti ispitivanja bilo je ukupno preživljenje.

Medijana starosti uključenih pacijenata bila je 69 godina (raspon 39-95). Raspodjela pacijenata liječenih lijekom abirateron prema rasnoj pripadnosti bila je sljedeća: 737 bijelaca (93,2%), 28 crnaca (3,5%), 11 Azijata (1,4%) i 14 ostalih (1,8%). Opšte stanje 11% uključenih pacijenata ocijenjeno je ocjenom 2 prema ECOG skali; 70% pacijenata imalo je radiografski potvrđenu progresiju bolesti sa ili bez progresije PSA; 70% pacijenata prethodno je primilo jednu, a 30% dvije citotoksične hemoterapije. Metastaze u jetri bile su prisutne kod 11% pacijenata liječenih lijekom abirateron.

U planiranoj analizi provedenoj nakon 552 zabilježena smrtna ishoda ustanovljeno je da je umrlo 42% (333 od 797) pacijenata liječenih lijekom abirateron u odnosu na 55% (219 od 398) pacijenata koji su primali placebo. Kod pacijenata liječenih lijekom abirateron uočeno je statistički značajno poboljšanje prosječnih vrijednosti ukupnog preživljenja (vidjeti Tabelu 7).

Tabela 7: Ukupno preživljenje pacijenata liječenih lijekom abirateron ili placebo u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodno hirurško uklanjanje testisa

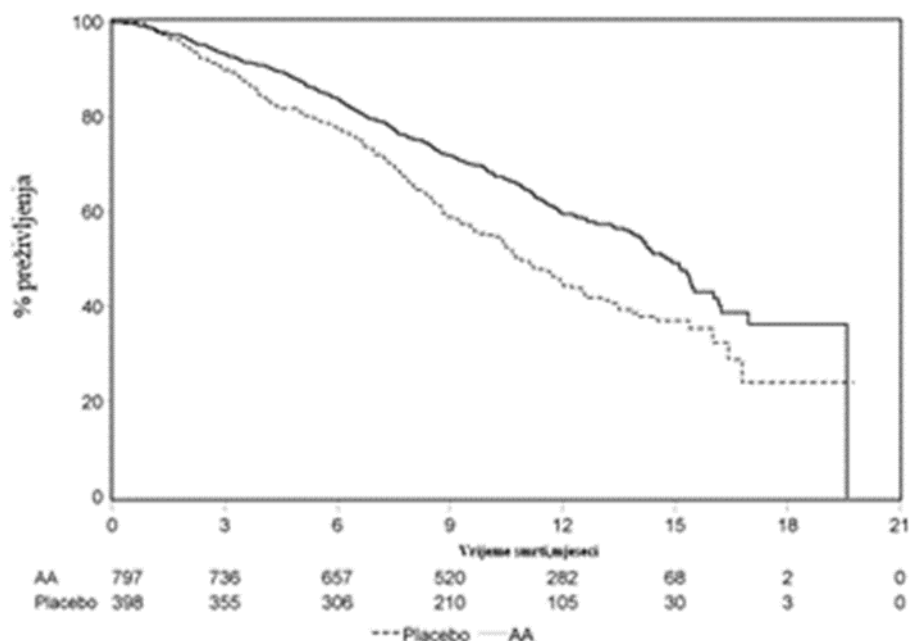
	Abirateron (n=797)	Placebo (n=398)
Primarna analiza preživljenja		
Smrtnost (%)	333 (42%)	219 (55%)
Medijana preživljenja (mjeseci) (95% CI)	14,8(14,1; 15,4)	10,9(10,2; 12,0)
P-vrijednost ^a	< 0,0001	
Omjer hazarda (95% CI) ^b	0,646(0,543; 0,768)	
Dopunjena analiza preživljenja		
Smrtnost (%)	501 (63%)	274 (69%)
Medijana (u mjesecima) (95% CI)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
Omjer hazarda(95% CI)	0,740(0,638; 0,859)	

^a p-vrijednost je dobivena log-rang testom diferenciranim prema funkcionalnom stanju pacijenta po ECOG skali (0-1 ili 2), boli (odsutna ili prisutna), broju prethodnih terapija hemoterapije (1 ili 2) i vrsti progresije bolesti (samo PSA ili i radiološka).

^b Omjer hazarda je iz diferenciranog modela proporcionalnih hazarda. Omjer hazarda <1 u korist lijeka abirateron.

U svim vremenskim tačkama u kojima su ocjenjivani rezultati nakon prvih mjeseci liječenja preživio je veći udio pacijenata liječenih lijekom abirateron u odnosu na udio pacijenata koji su primali placebo (vidjeti Sliku 6).

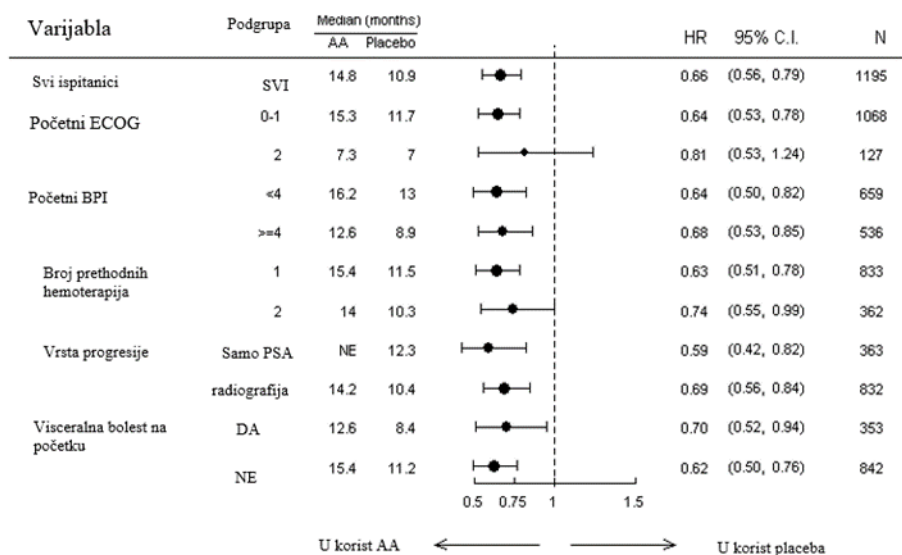
Slika 6: Kaplan-Meierove krivulje preživljenja pacijenata liječenih lijekom abirateron ili placebo u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodno hirurško uklanjanje testisa



AA = abirateron

Analiza preživljenja u podgrupama pokazala je dosljednu korist liječenja lijekom abirateron za preživljenje (vidjeti Sliku 7).

Slika 7: Ukupno preživljenje u podgrupama: omjer hazarda i 95-procentni interval pouzdanosti



AA = abirateron; BPI = Kratki upitnik o boli; C.I. = interval pouzdanosti; ECOG = opšte stanje pacijenata prema skali Eastern Cooperative Oncology Group; HR = omjer hazard; NE = nije procjenjivo

Osim zapaženog poboljšanja ukupnog preživljenja, sve sekundarne mjere ishoda išle su u korist lijeka abirateron i bile su statistički značajne nakon prilagođavanja za višestruke testove na sljedeći način:

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

Medijana vremena do progresije PSA bila je 10,2 mjeseca kod pacijenata liječenih lijekom abirateron a 6,6 mjeseci za pacijente koji koriste placebo (HR=0,580; 95% CI: [0,462; 0,728], $p < 0,0001$).

Medijana preživljenja bez radiološki dokazane progresije bolesti iznosila je 5,6 mjeseci kod pacijenata liječenih lijekom abirateron te 3,6 mjeseci kod pacijenata koji su primali placebo (HR=0,673; 95% CI: [0,585; 0,776], $p < 0,0001$).

Bol

Udio pacijenata s ublaženim simptomima boli bio je statistički značajno veći u grupi liječenoj lijekom abirateron nego u grupi koja je primala placebo (44% naspram 27%, $p=0,0002$). Pacijent koji je odgovorio na ublažavanje boli definiran je kao onaj pacijent koji je tokom prethodna 24 sata osjetio najmanje 30-procentno smanjenje najjače boli u odnosu na početni rezultat Kratkog upitnika o boli bez povećanja doze analgetika u dvije uzastopne posjete u razmaku od četiri sedmice. Ublažavanje boli analizirano je samo kod pacijenata s početnim intenzitetom boli ≥ 4 i najmanje jednim rezultatom procjene boli nakon početka liječenja ($n=512$).

Progresiju boli imao je manji udio pacijenata liječenih lijekom abirateron u poređenju s pacijentima koji su primali placebo nakon 6 (22% naspram 28%), 12 (30% naspram 38%) i 18 mjeseci (35% naspram 46%). Progresija boli definirana je kao ≥ 30 -procentni porast najjačeg inteziteta boli tokom prethodna 24 sata u odnosu na početni rezultat Kratkog upitnika o boli bez smanjenja doze analgetika zabilježen u dvije uzastopne posjete ili ≥ 30 -procentno povećanje doze analgetika zabilježeno u dvije uzastopne posjete. Vrijeme do progresije boli na 25. kvartilu bilo je 7,4 mjeseca u grupi liječenoj lijekom abirateron u odnosu na 4,7 mjeseci u grupi koja je primala placebo.

Koštane reakcije

Manji udio pacijenata u grupi liječenoj lijekom abirateron u poređenju s pacijentima koji su primali placebo imao je koštane reakcije nakon 6 (18% naspram 28%), 12 (30% naspram 40%) i 18 mjeseci (35% naspram 40%). Vrijeme do pojave prve koštane reakcije na 25. kvartilu u grupi liječenoj lijekom abirateron bilo je dva puta duže nego u kontrolnoj grupi - 9,9 mjeseci naspram 4,9 mjeseci. Koštana reakcija (događaj) definirana je kao patološka fraktura, kompresija kičmene moždine, palijativno zračenje kosti ili hirurški zahvat na kosti.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lijekove izuzela je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka abirateron u svim podgrupama pedijatrijske populacije sa uznapredovalim karcinomom prostate. Pogledati Odjeljak 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni lijeka.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon primjene abirateron-acetata farmakokinetika abiraterona i abirateron-acetata ispitana je na zdravim dobrovoljcima, pacijentima s metastatskim uznapredovalim karcinomom prostate i na osobama s oštećenjem jetre ili bubrega koje ne boluju od karcinoma. Abirateron-acetat *in vivo* brzo prelazi u abirateron, inhibitor biosinteze androgena (pogledati Odjeljak 5.1).

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene abirateron-acetata natašte vrijeme do postizanja najviše koncentracije abiraterona u plazmi iznosi približno 2 sata.

Primjena abirateron-acetata s hranom, u poređenju s primjenom natašte, rezultira do 10 puta (PIK), odnosno do 17 puta (C_{max}) većom srednjom sistemskom izloženošću abirateronu, što zavisi od količine masnoće u obroku. S obzirom na uobičajene razlike u sadržaju i sastavu obroka, korištenje

lijeka abirateron s hranom može rezultirati vrlo različitim vrijednostima izloženosti lijeku. Zbog toga se abirateron ne smije koristiti s hranom. Lijek se mora koristiti najmanje jedan sat prije ili najmanje dva sata nakon jela. Tablete je potrebno progutati cijele s vodom (pogledati Odjeljak 4.2).

Distribucija

Vežanje ¹⁴C-abiraterona na 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 peroralne primjene ¹⁴C-abirateron-acetata u obliku kapsula, abirateron-acetat se hidrolizira u abirateron, koji se zatim primarno metabolizira u jetri sulfacijom, hidrosilacijom 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, abirateronsulfat i N-oksid abirateronsulfat, predstavlja približno 43% ukupne radioaktivnosti.

Eliminacija

Srednji poluvijek preživljavanja abiraterona u plazmi iznosi oko 15 sati, na osnovu podataka prikupljenih kod zdravih ispitanika. Nakon peroralne primjene ¹⁴C-abirateron-acetata u dozi od 1.000 mg, približno 88% radioaktivne doze nađe se u stolici, a približno 5% u mokraći. Glavna jedinjenja prisutna u stolici su nepromijenjeni abirateron-acetat i abirateron (približno 55%, odnosno 22% primijenjene doze).

Oštećenje jetre

Farmakokinetika abirateron-acetata ispitana je na ispitanicima s postojećim blagim ili umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij A, odnosno B) i na zdravim ispitanicima u kontrolnoj grupi. Sistemska izloženost abirateronu nakon pojedinačne peroralne doze od 1.000 mg povećala se za približno 11% kod ispitanika s postojećim blagim te za približno 260% kod ispitanika s postojećim umjerenim oštećenjem jetre. Srednje poluvrijeme raspada abiraterona produženo je na oko 18 sati kod ispitanika s blagim oštećenjem jetre, odnosno na oko 19 sati kod ispitanika s umjerenim oštećenjem jetre.

U drugom ispitivanju, farmakokinetika abiraterona ispitana je kod ispitanika s postojećim teškim (n=8) oštećenjem jetre (Child Pugh stadij C) i kod 8 zdravih ispitanika kontrolne grupe s normalnom funkcijom jetre. PIK abiraterona povećan je za približno 600%, te je slobodna frakcija lijeka povećana približno 80% kod ispitanika s teškim oštećenjem jetre u odnosu na ispitanike s normalnom funkcijom jetre.

Nije potrebno prilagođavati dozu kod pacijenata s postojećim blagim oštećenjem jetre. Primjena abirateron-acetata mora se pažljivo procijeniti kod pacijenata s umjerenim oštećenjem jetre kod kojih korist primjene mora jasno nadvladati mogući rizik (pogledati odjeljke 4.2 i 4.4). Abirateron-acetat se ne smije primjenjivati kod pacijenata s teškim oštećenjem jetre (pogledati odjeljke 4.2, 4.3 i 4.4). Kod pacijenata kod kojih se tokom liječenja razvije hepatotoksičnost možda će biti potrebno prekinuti liječenje i prilagoditi dozu (pogledati odjeljke 4.2 i 4.4).

Oštećenje bubrega

Farmakokinetika abirateron-acetata ispitana je kod ispitanika u zadnjem stadiju bubrežne bolesti na redovnoj hemodijalizi i kod ispitanika s normalnom bubrežnom funkcijom. Nije se povećala sistemska izloženost abirateronu nakon primjene pojedinačne peroralne doze od 1.000 mg kod ispitanika u završnom stadiju bubrežne bolesti na dijalizi. Nije potrebno smanjivati dozu lijeka kod pacijenata s oštećenjem bubrega, uključujući i teško oštećenje bubrega (pogledati odjeljak 4.2). Međutim, ne postoje klinička iskustva sa pacijentima koji imaju karcinom prostate i teško oštećenje bubrega. Kod ovih pacijenata savjetuje se oprez.

5.3 Pretklinički podaci o bezbjednosti

U svim istraživanjima toksičnosti na životinjama koncentracija testosterona u cirkulaciji bila je znatno snižena. Kao rezultat toga zapaženo je smanjenje mase organa te morfološke i/ili histopatološke promjene polnih organa, hipofize, nadbubrežnih i mliječnih žlijezda. Sve su promjene bile potpuno ili djelomično reverzibilne. Promjene na polnim organima i organima osjetljivim na androgene u skladu su s farmakologijom abiraterona. Sve hormonske promjene povezane s liječenjem su se povukle ili je primijećeno poboljšanje nakon četvorosredmičnog razdoblja oporavka. U ispitivanjima plodnosti i kod mužjaka i kod ženki pacova abirateron-acetat je smanjio plodnost, što je u potpunosti bilo reverzibilno 4 do 16 sedmica nakon prestanka primjene abirateron-acetata. U ispitivanju razvojne toksičnosti kod pacova, abirateron-acetat je uticao na trudnoću uključujući smanjenje fetalne težine i preživljenje. Uočeni su efekti na spoljašnje polne organe, iako abirateron-acetat nije bio teratogen.

U ovim ispitivanjima plodnosti i ispitivanjima razvojne toksičnosti koja su provedene na pacovima, svi efekti su bili povezani s farmakološkom aktivnosti abiraterona.

Osim promjena na polnim organima zapaženim u toksikološkim istraživanjima na životinjama, pretklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na osnovu konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala. Abirateron-acetat nije bio kancerogen u šestomjesečnom ispitivanju u transgeničnih (Tg.rasH2) miševa. U dvadesetčetvoromjesečnom ispitivanju kancerogenosti na pacovima, abirateron-acetat je povećao incidencu neoplazmi intersticijskih ćelija u testisima. Smatra se da je ovaj nalaz, specifičan za pacove, povezan s farmakološkim dejstvom abiraterona. Abirateron-acetat nije bio kancerogen kod ženki pacova. Aktivna supstanca, abirateron, predstavlja rizik za vodenu sredinu, posebno za ribu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Spisak pomoćnih supstanci

Jezgra tablete

Laktoza monohidrat
Mikrokristalna celuloza (silicirana)

Umrežena karmeloza-natrij
Hipromeloza 2910
Natrij laurilsulfat
Koloidni bezvodni silicijev dioksid
Magnezijev

stearat

Film-omotač

Opadry II 85F90093

Gvožđe oksid, crni (E172)

Gvožđe oksid, crveni (E172)

Makrogol
Poli(vinilni alkohol)

Talk

Titanij dioksid

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok trajanja

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 25°C.

6.5 Vrsta i sadržaj pakovanja

6 PVC/PVDC bliste pakovanje sa po 10 film tableta. Svaka kutija sadrži 60 film tableta.

6.6 Posebne mjere za odlaganje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je odložiti u skladu s nacionalnim propisima. Ovaj lijek može predstavljati rizik za vodenu sredinu (pogledati Odjeljak 5.3).

6.7. Režim izdavanja lijeka

ZU/Rp - Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa. Izuzetno se izdaje uz ljekarski recept za potrebe nastavka bolničkog liječenja.

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)

Synthon B.V.
Microweg 22, 6545 CM Nijmegen, Nizozemska

Proizvođač gotovog lijeka

Synthon B.V.
Microweg 22, 6545 CM Nijmegen, Nizozemska

Synthon Hispania S.L.
C/Castello 1, Sant Boi de Llobregat, 08830 Barcelona, Španija

NOSILAC ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Zentiva Pharma d.o.o.
Fra Anđela Zvizdovića 1, 71 000 Sarajevo
Bosna i Hercegovina

8. BROJ(EVI) I DATUM ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

04-07.3-1-10044/21 od 03.04.2023.