

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

ABESINE 250 mg, film-tablete
INN: *abirateon-acetat*

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film-tableta sadrži 250 mg abirateron-acetata, što je ekvivalentno 223 mg abiraterona.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedna film tableta sadrži 126,6 mg laktoze.

Za spisak svih pomoćnih supstanci vidjeti odjeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film-tablete.

Bijele, ovalne film-tablete (14,6 mm dužine x 8,6 mm širine), s utisnutom oznakom H na jednoj i A1 na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek ABESINE je indicirana u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom za:

- liječenje novodijagnosticiranog hormonski osjetljivog metastatskog karcinoma prostate visokog rizika (engl. *metastatic hormone sensitive prostate cancer*, mHSPC) kod odraslih muškaraca u kombinaciji s terapijom deprivacije androgena (engl. *androgen deprivation therapy*, ADT) (vidjeti odjeljak 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 indicirana (vidjeti odjeljak 5.1)
- liječenje mCRPC-a kod odraslih muškaraca čija je bolest napredovala tokom ili nakon hemoterapijskog protokola temeljenog na docetakselu.

4.2 Doziranje i način primjene

Ovaj lijek mora biti propisan od strane odgovarajućeg zdravstvenog radnika.

Doziranje

Preporučena doza je 1000 mg (četiri film-tablete od 250 mg) primijenjeno u jednoj dnevnoj dozi koja se ne smije uzimati s hranom (vidjeti "Način primjene" u nastavku). Uzimanje film-tablete s hranom povećava sistemsku izloženost abirateronu (vidjeti odjeljak 4.5 i 5.2).

Doziranje prednizona ili prednizolona

Kod mHSPC-a, abirateron se uzima s 5 mg prednizona ili prednizolona na dan.

Kod mCRPC-a, abiraterone se uzima s 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 potrebno je odrediti prije početka liječenja, svakih dvije sedmice u prva tri mjeseca liječenja, a nakon toga jednom mjesečno. Krvni pritisak, nivo kalijuma

u serumu i retenciju tečnosti potrebno je kontrolisati jednom mjesečno (vidjeti odjeljak 4.4). Međutim, pacijente koji imaju značajan rizik kongestivnog zatajenja srca potrebno je kontrolisati svake 2 sedmice tokom prvih tri mjeseca liječenja, a nakon toga jednom mjesečno (vidjeti odjeljak 4.4).

Kod pacijenata s postojećom hipokalemijom ili kod onih kod kojih se razvije hipokalemija tokom liječenja abirateronom, razmotrite održavanje nivoa kalijuma kod pacijenata na $\geq 4,0$ mM.

Za pacijente koji razviju toksičnosti stepena ≥ 3 uključujući hipertenziju, hipokalemiju, edem i druge nemineralokortikoidne toksičnosti, liječenje treba prekinuti te uvesti prikladnu medicinsku brigu. Liječenje abirateronom ne treba ponovno uvoditi dok se simptomi toksičnosti ne smanje do stepen 1, ili povuku na početne vrijednosti.

U slučaju da se propusti dnevna doza abiraterona, prednizona ili prednizolona, liječenje treba nastaviti sljedećeg dana uobičajenom dnevnom dozom.

Hepatotoksičnost

Kod pacijenata kod kojih se tokom liječenja razvije hepatotoksičnost (povećanje nivoa alanin aminotransferaze [ALT] ili aspartat aminotransferaze [AST] više od 5 puta iznad gornje granice normale [GGN]), liječenje se mora odmah zaustaviti (vidjeti odjeljak 4.4). Nakon povratka vrijednosti jetrenih enzima na početne, liječenje se može ponovno započeti smanjenom dozom od 500 mg (dvije film-tablete) jedanput dnevno. Kod pacijenata kod kojih se ponovno započinje liječenje, vrijednosti transaminaza u serumu treba kontrolisati najmanje svake dvije sedmice u prvih tri mjeseca, a nakon toga jednom mjesečno. Ako se i pri smanjenoj dozi od 500 mg na dan ponovno pojavi 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

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

Pokazalo se da umjereno oštećenje jetre (Child-Pugh stadijum B) povećava sistemsku izloženost abirateronu približno četiri puta nakon primjene pojedinačnih oralnih doza abirateron-acetata od 1000 mg (vidjeti odjeljak 5.2). Nema podataka o kliničkoj bezbjednosti i učinkovitosti primjene višekratnih doza abirateron-acetata kod pacijenata s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadijum B ili C). Primjena abiraterone mora se pažljivo procijeniti kod pacijenata s umjerenim oštećenjem jetre kod kojih korist primjene mora jasno nadvladati mogući rizik, (vidjeti odjeljak 4.2 i 5.2). Abirateron se ne smije primjenjivati kod pacijenata s teškim oštećenjem jetre (vidjeti odjeljak 4.3, 4.4 i 5.2).

Oštećenje bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu kod pacijenata s oštećenjem bubrega (vidjeti odjeljak 5.2). Međutim, nema kliničkog iskustva kod pacijenata s karcinomom prostate i teškim oštećenjem bubrega. Kod tih se pacijenata savjetuje oprez (vidjeti odjeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene abiraterona u pedijatrijskoj populaciji.

Način primjene

Lijek ABESINE se primjenjuje peroralnim putem.

Film-tablete se moraju uzeti u jednoj dozi jedanput na dan na prazan želudac. Lijek ABESINE se mora uzimati najmanje dva sata nakon jela, a hrana se ne smije jesti barem jedan sat nakon uzimanja lijeka ABESINE. Film-tablete lijeka ABESINE se moraju progutati cijele s vodom.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u odjeljku 6.1.
- Žene koje su trudne ili bi mogle biti trudne (vidjeti odjeljak 4.6).
- Teško oštećenje jetre [Child-Pugh stadijum C (vidjeti odjeljak 4.2, 4.4 i 5.2)].

- Abirateron s prednizonom ili prednizolonom je kontraindiciran u kombinaciji s Ra-223.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Hipertenzija, hipokalemija, retencija tečnosti i zatajenje srca zbog prekomjernog nivoa mineralokortikoida

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

Abirateron se treba primjenjivati uz oprez kod pacijenata s anamnezom kardiovaskularnih bolesti. U ispitivanjima faze 3 sprovedenim s abirateronom nisu uključivani pacijenti s nekontroliranom hipertenzijom, klinički značajnom bolesti srca koja se manifestirala infarktom miokarda ili arterijskim trombotičkim događajima u prethodnih 6 mjeseci, pacijenti s teškom ili nestabilnom anginom te pacijenti sa zatajivanjem srca stepena III i IV (ispitivanje 301) ili sa zatajivanjem srca stepena II do IV (ispitivanja 3011 i 302), prema *New York Heart Association* (NYHA) ili ejeckijskom frakcijom srca < 50%. Iz ispitivanja 3011 i 302, isključeni su pacijenti s atrijskom fibrilacijom ili drugim srčanim aritmijama, koji zahtijevaju medicinsko liječenje. Nije bila ustanovljena bezbjednost primjene kod pacijenata s ejeckijskom frakcijom lijeve komore (LVEF) < 50% niti kod pacijenata sa zatajivanjem srca NYHA stepena III ili IV (u ispitivanju 301), niti sa zatajivanjem srca NYHA stepena II do IV (u ispitivanjima 3011 i 302), (vidjeti odjeljak 4.8 i 5.1).

Prije liječenja pacijenata sa značajnim rizikom za nastanak kongestivnog zatajenja srca (npr. zatajenje srca, nekontrolirana hipertenzija ili srčani događaji poput ishemijske bolesti srca u anamnezi), razmotrite procjenu srčane funkcije (npr. ultrazvuk srca). Prije liječenja abirateronom, potrebno je liječiti zatajenje srca, te 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 edemi) i druge znakove i simptome kongestivnog zatajenja srca, svake 2 sedmice tokom tri mjeseca, a nakon toga jednom mjesečno i korigovati primijećena odstupanja. Produženje QT intervala zabilježeno je kod pacijenata s hipokalemijom vezanom uz liječenje abirateronom. Procijenite srčanu funkciju, prema kliničkim indikacijama, uvedite prikladno liječenje i uzmite u obzir prekid ovog liječenja, ako dođe do klinički značajnog smanjenja srčane funkcije (vidjeti odjeljak 4.2).

Hepatotoksičnost i oštećenje jetre

U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima liječenje je prekinuto u situacijama izrazitog povećanja nivoa jetrenih enzima (vidjeti odjeljak 4.8). Vrijednosti transaminaza u serumu treba izmjeriti prije liječenja, svake dvije sedmice u prva tri mjeseca liječenja, a nakon toga jednom mjesečno. Ako se razviju klinički simptomi ili znakovi koji ukazuju na hepatotoksičnost, odmah je potrebno izmjeriti nivo serumskih transaminaza. Ako bilo kada tokom liječenja ALT ili AST naraste više od 5 puta GGN, liječenje treba odmah prekinuti i pažljivo nadzirati funkciju jetre. Liječenje se može ponovno započeti tek kada se vrijednosti jetrenih enzima vrata na početne, i to sa smanjenom dozom (vidjeti odjeljak 4.2).

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

Pacijenti s aktivnim ili simptomatskim virusnim hepatitisom su bili isključeni iz kliničkih ispitivanja; stoga, nema podataka koji bi opravdali primjenu abiraterona u toj populaciji.

Nema podataka o kliničkoj bezbjednosti i djelotvornosti višestrukih doza abirateron-acetata kada ga uzimaju pacijenti s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadijum B ili C). Primjenu abiraterona kod pacijenata s umjerenim oštećenjem jetre, kod kojih korist primjene mora jasno nadvladati mogući rizik, mora se pažljivo procijeniti (vidjeti odjeljak 4.2 i 5.2). Abirateron se ne smije primjenjivati kod pacijenata s teškim oštećenjem jetre (vidjeti odjeljak 4.2, 4.3 i 5.2).

Nakon stavljanja lijeka u promet rijetko su prijavljeni akutno zatajenje jetre i fulminantni hepatitis,

neki sa smrtnim ishodom (vidjeti odjeljak 4.8).

Ukidanje kortikosteroida i pokrivanje stresnih situacija

Preporučuje se oprez i potreban je nadzor zbog moguće adrenokortikalne insuficijencije ako pacijent prestane uzimati prednizon ili prednizolon. Ako se liječenje abirateronom nastavi nakon ukidanja kortikosteroida, pacijente treba nadzirati kako bi se uočili simptomi prekomjernog nivoa mineralokortikoida (vidjeti gore u tekstu).

Kod pacijenata na prednizonu ili prednizolonu koji su izloženi nesvakidašnjem stresu, može biti indicirana primjena povišenih doza kortikosteroida prije, za vrijeme i nakon stresne situacije.

Gustoća kostiju

Kod muškaraca s metastatskim uznapredovalim karcinomom prostate može doći do smanjenja gustoće kostiju. Primjena abiraterona u kombinaciji s glukokortikoidom može pojačati taj učinak.

Prethodna primjena ketokonazola

Kod pacijenata koji su prethodno liječili karcinom prostate ketokonazolom mogu se očekivati manje stope odgovora na liječenje.

Hiperglikemija

Primjena glukokortikoida može pojačati hiperglikemiju, stoga pacijentima s dijabetesom treba redovno mjeriti šećer u krvi.

Hipoglikemija

Prijavljeni su slučajevi hipoglikemije kada je abirateron plus prednizon/prednizolon bio primijenjen pacijentima s postojećim dijabetesom, koji su uzimali pioglitazon ili repaglinid (vidjeti odjeljak 4.5); stoga je pacijentima s dijabetesom potrebno pratiti šećer u krvi.

Primjena s hemoterapijom

Bezbjednost i djelotvornost istovremene primjene abiraterona sa citotoksičnom hemoterapijom nije ustanovljena (vidjeti odjeljak 5.1).

Nepodnošenje pomoćnih supstanci

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

Natrijum

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po dozi, što znači da je suštinski „bez natrijuma“.

Mogući rizici

Kod muškaraca s metastatskim karcinomom prostate, uključujući i one koji se liječe abirateronom, mogu se javiti anemija i seksualna disfunkcija.

Učinci na poprečno prugaste mišiće

Kod pacijenata koji su liječeni abirateronom prijavljeni su slučajevi miopatije i rabdomiolize. Većina se tih slučajeva razvila tokom prvih 6 mjeseci liječenja uz oporavak nakon prekida uzimanja abiraterona. Preporučeno je oprez kod pacijenata koji se istovremeno liječe lijekovima poznate povezanosti s miopatijom/rabdomiolizom.

Interakcije s drugim lijekovima

Primjenu snažnih induktora CYP3A4 tokom liječenja treba izbjegavati, osim ako ne postoji terapijska alternativa, obzirom na rizik smanjenja izloženosti abirateronu (vidjeti odjeljak 4.5).

Kombinacija abiraterona i prednizona/prednizolona s Ra-223

Liječenje abirateronom i prednizonom/prednizolonom u kombinaciji s Ra-223 je kontraindicirano (vidjeti odjeljak 4.3) radi povećanog rizika fraktura i trenda povećane smrtnosti među pacijentima s rakom prostate bez simptoma ili s blagim simptomima, kako je zabilježeno u kliničkim ispitivanjima.

Sljedeće liječenje s Ra-223 nije preporučeno započinjati barem 5 dana nakon zadnje primjene abiraterona u kombinaciji s prednizonom/prednizolonom.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Djelovanje hrane na abirateron

Primjena s hranom značajno povećava apsorpciju abiraterona. Djelotvornost i bezbjednost kada se uzima s hranom nisu ustanovljene, stoga se ovaj lijek ne smije uzimati s hranom (vidjeti odjeljak 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 jaki CYP3A4 induktor rifampicin, 600 mg dnevno tokom 6 dana, zatim jednokratnu dozu abirateron-acetata 1000 mg, prosječna izloženost 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 ako nema terapijske alternative.

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

Mogući utjecaj na izloženost drugim lijekovima

Abirateron je inhibitor jetrenih enzima koji sudjeluju u biotransformaciji lijekova, CYP2D6 i CYP2C8. U ispitivanju u kojem su se trebali utvrditi učinci abirateron-acetata (uz prednizon) na jednu dozu dekstrometorfana, supstrata CYP2D6, sistemska izloženost (AUC) dekstrometorfanu povećala se približno 2,9 puta. AUC_{24} dekstromorfana, aktivnog metabolita dekstrometorfana, povećala se za približno 33%.

Preporučuje se oprez kad se primjenjuje s lijekovima koji se aktiviraju ili metaboliziraju putem CYP2D6, a naročito s lijekovima koji imaju uzak terapijski indeks. Treba razmotriti smanjenje doze lijekova s uskim terapijskim indeksom 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 lijeka trebaju CYP2D6 za stvaranje svojih aktivnih metabolita koji imaju analgetičko djelovanje).

U ispitivanju interakcija lijekova koji se metaboliziraju putem CYP2C8 kod zdravih ispitanika, kada se pioglitazon davao zajedno s jednom dozom od 1000 mg abirateron- acetata, AUC pioglitazona je bila povećana za 46%, a AUC M-III i M-IV, aktivnih metabolita pioglitazona, svaka smanjena za 10%. Kada se primjenjuju istovremeno, pacijente se mora pratiti na znakove toksičnosti povezane s CYP2C8 supstratom s uskim terapijskim indeksom. Primjeri lijekova koji se metaboliziraju putem CYP2C8 uključuju pioglitazon i repaglinid (vidjeti odjeljak 4.4).

In vitro je pokazano da glavni metaboliti abirateron sulfat i N-oksid abirateron sulfat inhibiraju OATP1B1 transporter unosa u jetru što posljedično može povećati koncentracije lijekova koji se eliminiraju putem OATP1B1. Nema dostupnih kliničkih podataka koji potvrđuju interakcije temeljene na transporteru.

Primjena s lijekovima poznatim po produženju QT intervala

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

Primjena sa spironolaktonom

Spironolakton se veže na androgene receptore i može povećati nivo prostatičnog specifičnog antigena (PSA). Primjena s abirateronom se ne preporučuje (vidjeti odjeljak 5.1).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Nema podataka o primjeni abiraterona u trudnoći kod ljudi, a lijek nije namijenjen za primjenu kod žena reproduktivne dobi.

Kontracepcija kod muškaraca i žena

Nije poznato jesu li abirateron ili njegovi metaboliti prisutni u spermi. Potrebno je koristiti kondom ako pacijent ima polni odnos s trudnicom. Ako pacijent ima polni odnos sa ženom reproduktivne dobi, potrebno je koristiti kondom zajedno s još nekom učinkovitom metodom kontracepcije. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti odjeljak 5.3).

Trudnoća

Abirateron nije namijenjen za primjenu kod žena i kontraindiciran je kod žena koje su trudne ili bi mogle biti trudne (vidjeti odjeljak 4.3 i 5.3).

Dojenje

Abirateron nije namijenjen za primjenu kod žena.

Plodnost

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

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Abirateron ne utiče ili zanemarivo utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama.

4.8 Neželjena dejstva

Sažetak bezbjednosnog profila

U analizi neželjenih dejstava u ispitivanjima faze 3 s abirateronom, neželjena dejstva koja su bila zabilježena kod $\geq 10\%$ pacijenata bila su periferni edem, hipokalemija, hipertenzija, infekcija mokraćnih puteva i povišena alanin aminotransferaza i/ili povišena aspartat aminotransferaza. Druga važna neželjena dejstva uključuju srčane poremećaje, hepatotoksičnost, frakture i alergijski alveolitis.

Kao farmakodinamičku posljedicu mehanizma djelovanja, abirateron može prouzrokovati hipertenziju, hipokalemiju i retenciju 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% naspram 8%), hipertenzija (22% naspram 16%) i retencija tečnosti (periferni edem) (23% naspram 17%). Kod pacijenata liječenih abirateron-acetatom naspram pacijenata koji su primali placebo: hipokalemija stepena 3 i 4 prema Zajedničkim kriterijima terminologije za neželjena dejstva (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE (verzija 4.0)) zabilježena je kod 6% naspram 1%, hipertenzija stepena 3 i 4 prema CTCAE (verzija 4.0) zabilježena je kod 7% naspram 5%, a retencija tečnosti (periferni edem) stepena 3 i 4 prema CTCAE (verzija 4.0) zabilježena je kod 1% naspram 1% pacijenata. Mineralokortikoidne reakcije generalno su se mogle uspješno liječiti. Istovremena primjena kortikosteroida smanjuje incidenciju i težinu tih neželjenih dejstava (vidjeti odjeljak 4.4).

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

U ispitivanjima pacijenata s metastatskim uznapredovalim karcinomom prostate koji su liječeni analogom LHRH-a, ili su ranije podvrgnuti orhidektomiji, abirateron je primjenjen u dozi od 1000 mg na dan u kombinaciji s niskom dozom prednizona ili prednizolona (bilo 5 ili 10 mg na dan zavisno od indikacije).

U tabeli su neželjena dejstva zabilježena u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet popisana prema kategorijama učestalosti, definiranima kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti neželjena dejstva su prikazana u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tabela 1: Neželjena dejstva zabilježena u kliničkim ispitivanjima 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	Povremeno: adrenalna insuficijencija
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo često: hipokalemija Često: hipertrigliceridemija
Srčani poremećaji	Često: zatajenje srca*, angina pektoris, fibrilacija atriya, tahikardija Povremeno: ostale aritmije Nepoznato: infarkt miokarda, produženje QT intervala (vidjeti odjeljak 4.4 i 4.5)
Vaskularni poremećaji	Vrlo često: hipertenzija
Poremećaji respiratornog sistema, grudnog koša i medijastinuma	Rijetko: alergijski alveolitis ^a
Poremećaji gastrointestinalnog sistema	Vrlo često: proljev Često: dispepsija
Poremećaji jetre i žuči	Vrlo često: povišena vrijednost alanin aminotransferaze i/ili povišena vrijednost 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: frakture**

* Zatajenje srca uključuje i kongestivno zatajenje srca, poremećaj funkcije lijeve komore i smanjenu ejekcijsku frakciju.

** Frakture uključuju osteoporozu i sve frakture uz izuzetak 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 nastupile su sljedeća neželjena dejstva 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, zatajenje srca i fibrilacija atriya, svaka kod 1% pacijenata. Hipertrigliceridemija i angina pektoris 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, zatajenje srca, atrijska fibrilacija i frakture stepena 4 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 porođenju s 11,8% i 20,2% u ispitivanjima 301, odnosno 302. Hipokalemija je bila zabilježena kod 20,4% pacijenata u hormon osjetljivoj populaciji (ispitivanje 3011) u porođenju s 19,2% i 14,9% u ispitivanjima 301, odnosno 302).

Hipokalijemija je zabilježena kod 20,4% pacijenata kod hormonski osjetljive populacije (studija

3011) u odnosu na 19.2% pacijenata u studiji 301, odnosno 14.9% pacijenata u studiji 302.

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 starijih pacijenata (≥ 75 godina).

Opis odabranih neželjenih dejstava

Kardiovaskularne reakcije

Ni u jedno od tri ispitivanja faze 3 nisu uključivani pacijenti s nekontrolisanom hipertenzijom, klinički značajnom bolešću srca koja se manifestirala infarktom miokarda ili arterijskim trombotičkim događajima u prethodnih 6 mjeseci, pacijenti s teškom ili nestabilnom anginom te pacijenti sa zatajivanjem srca NYHA stepena III i IV (ispitivanje 301) ili zatajenjem srca stepena II do IV (ispitivanja 3011 i 302) ili ejekcijskom 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. Incidencije kardiovaskularnih neželjenih dejstava u ispitivanjima faze 3 kod pacijenata koji uzimaju abirateron-acetat u odnosu na pacijente koji uzimaju placebo bile su sljedeće: atrijska fibrilacija 2,6% naspram 2,0%, tahikardija 1,9% naspram 1,0%, angina pektoris 1,7% naspram 0,8%, zatajenje srca 0,7% naspram 0,2% i aritmija 0,7% naspram 0,5%.

Hepatotoksičnost

Kod pacijenata liječenih abirateron-acetatom zabilježena je hepatotoksičnost karakterizirana povišenim nivoom ALT-a, AST-a i ukupnog bilirubina. Hepatotoksičnost stepena 3 i 4 (npr. ALT ili AST povišen > 5 x iznad gornje granice normale (GGN) ili bilirubin povišen $> 1,5$ x GGN) zabilježena je kod približno 6% pacijenata koji su primali abirateron-acetat ukupno u kliničkim ispitivanjima faze 3, a tipično bi se javljale u prva 3 mjeseca nakon započinjanja liječenja. U ispitivanju 3011, hepatotoksičnost stepena 3 i 4 bila je zabilježena kod 8,4% pacijenata liječenih abirateronom. Kod deset pacijenata koji su uzimali abirateron lijek je ukinut iz terapije radi hepatotoksičnosti; dva pacijenta su imala hepatotoksičnost stepena 2, šest pacijenata je imalo hepatotoksičnost stepena 3, i dva pacijenta su imala hepatotoksičnost stepena 4. Niti jedan pacijent nije umro radi hepatotoksičnosti u ispitivanju 3011. U kliničkim ispitivanjima faze 3 bilo je vjerovatnije da će se porast vrijednosti testova jetrene funkcije javiti kod pacijenata koji su imali povišeni ALT ili AST na početku ispitivanja nego kod onih čije su početne vrijednosti bile normalne. Kad je uočen porast ALT-a ili AST-a > 5 x GGN, ili povišenje vrijednosti bilirubina > 3 x GGN, liječenje abirateron-acetatom je privremeno ili trajno prekinuto. U dva slučaja nastupilo je izraženo povišenje vrijednosti testova jetrene funkcije (vidjeti odjeljak 4.4). Kod ta dva pacijenata, koja su na početku imala normalnu jetrenu funkciju, došlo je do porasta ALT-a ili AST-a 15 do 40 x GGN, a bilirubina 2 do 6 x GGN. Nakon prekida liječenja, kod oba su se pacijenata normalizirale vrijednosti testova jetrene funkcije, a kod jednog je pacijenta abirateron ponovo uveden u liječenje, bez naknadnog porasta vrijednosti testova jetrene funkcije. U ispitivanju 302 u 35 (6,5%) pacijenata liječenih abirateron-acetatom, primijećen je porast nivoa ALT ili AST stepena 3 ili 4. 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 ispitivanjima faze 3, prekidi liječenja zbog povišenja 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 nijedna smrt zbog hepatotoksičnosti.

U kliničkim je ispitivanjima rizik od hepatotoksičnosti umanjen činjenicom da nisu uključivani pacijenti s postojećim hepatitisom ili značajnim abnormalnostima testova jetrene funkcije. Iz ispitivanja 3011, bili su isključeni pacijenti s početnom vrijednosti ALT-a i AST-a $> 2,5$ X GGN, bilirubin $> 1,5$ X GGN ili oni s aktivnim ili simptomatskim virusnim hepatitisom ili hroničnom bolesti jetre; ascitesom ili poremećajima krvarenja sekundarnima u odnosu na disfunkciju jetre. Iz ispitivanja 301, isključeni su pacijenti s početnim vrijednostima ALT-a i AST-a $\geq 2,5$ x GGN ako nije bilo metastaza u jetri, odnosno > 5 x GGN ako su bile prisutne metastaze u jetri. U ispitivanju

302, pacijenti s metastazama u jetri nisu bili prikladni, a pacijenti s početnim vrijednostima ALT-a i AST-a $\geq 2,5 \times$ GGN, bili su isključeni. Povišenje vrijednosti testova jetrene funkcije kod pacijenata koji su sudjelovali u kliničkim ispitivanjima rješavalo se odlučno prekidanjem liječenja, a ponovno uvođenje lijeka dozvoljeno je tek nakon što su se vrijednosti testova jetrene funkcije vratile na one koje je pacijent imao prije početka ispitivanja (vidjeti odjeljak 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 sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletne 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 korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALIMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavu sumnje na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALIMBIH putem pošte, na adresu Agencije 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 vezana uz predoziranje abirateronom su ograničena.

U slučaju predoziranja, treba zaustaviti primjenu lijeka i primijeniti opšte potporne mjere, uključujući nadzor zbog moguće pojave aritmije, hipokalemije te znakova i simptoma retencije tečnosti. Treba procijeniti i funkciju jetre.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

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

Mehanizam djelovanja

Abirateron-acetat (abirateron) se *in vivo* pretvara 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 katalizira 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 odjeljak 4.4).

Karcinom prostate osjetljiv na androgene odgovara na liječenje kojim se snižavaju nivoi androgena. Liječenja androgenom deprivacijom, poput liječenja analogima LHRH ili orhidektomijom, smanjuju stvaranje androgena u testisima, ali ne utječu na stvaranje androgena u nadbubrežnim žlijezdama niti u tumoru. Liječenje abirateronom snižava koncentracije testosterona u serumu ispod nivoa detekcije (komercijalno dostupnim testovima) kad se primjenjuje zajedno s analogima LHRH (ili orhidektomijom).

Farmakodinamički učinci

Abirateron snižava nivo testosterona i drugih androgena u serumu na vrijednosti niže od onih koje se postižu primjenom samo LHRH- analoga ili orhidektomijom. To je rezultat selektivne inhibicije enzima CYP17, potrebnog za biosintezu androgena. PSA služi kao tumorski biljeg 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%-tno sniženje nivoa PSA u odnosu na početne vrijednosti.

Klinička efikasnost i bezbjednost

Efikasnost je ustanovljena u tri randomizirana placebo kontrolisana multicentrična klinička ispitivanja faze 3 (ispitivanja 3011, 302 i 301), sprovedena kod pacijenata s mHSPC-om i mCRPC-om. U ispitivanje 3011 bili su uključeni pacijenti s novodijagnostikovanim mHSPC-om (unutar 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 zbroj ≥ 8 ; (2) prisutnost 3 ili više lezija na snimki kostiju; (3) prisutnost mjerljivih visceralnih (isključujući bolest limfnih čvorova) metastaza. U aktivnoj grupi, abirateron je primijenjen u dozi od 1000 mg na dan u kombinaciji s niskom dozom prednizona od 5 mg jedanput na dan dodatno uz terapiju deprivacijom androgena, ADT (LHRH agonist ili orhidektomija), što je bilo standardno liječenje. Pacijenti u kontrolnoj grupi primili su ADT i placebo umjesto abirateron i prednizon. U ispitivanje 302 uključeni su pacijenti koji nisu prethodno primali docetaksel, dok su u ispitivanje 301 uključeni pacijenti koji su prethodno primali docetaksel. Pacijenti su primali neki LHRH-analog ili su prethodno podvrgnuti orhidektomiji. U grupi koja je aktivno liječena, abirateron je primijenjen u dozi od 1000 mg na dan u kombinaciji s niskom dozom prednizona ili prednizolona od 5 mg dvaput na dan. Pacijenti u kontrolnoj grupi primali su placebo i nisku dozu prednizona ili prednizolona od 5 mg dvaput na dan.

Promjene u koncentraciji PSA u serumu ne pokazuju uvijek kliničku korist. Stoga je u svim ispitivanjima preporučeno da pacijenti nastave s liječenjem u ispitivanju dok se ne ustanove kriterijumi za prekid primjene, prema specifičnim zahtjevima za pojedino ispitivanje, navedenim niže.

U svim ispitivanjima primjena spironolaktone nije bila dopuštena, budući da se spironolaktone veže na androgene receptore i može povećati nivo PSA.

Ispitivanje 3011 (pacijenti s novodijagnostikovanim mHSPC-om visokog rizika)

U ispitivanju 3011, (n=1199) medijana dobi uključenih pacijenata bio je 67 godina. Raspodjela pacijenata liječenih abirateronom 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 domoroca s Aljaske (0,3%). Za 97% pacijenata ECOG funkcionalno stanje bilo je 0 ili 1. Pacijenti s utvrđenim metastazama na mozgu, nekonreolisanim hipertenzijom, značajnom bolesti srca ili zatajenjem srca NYHA stepena II-IV 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. Koprimaryne mjere ishoda djelotvornosti bile su ukupno preživljavanje (engl. *overall survival*, OS) i preživljavanje bez radiografske progresije (od engl. *radiographic progression-free survival*, rPFS) Medijana početne vrijednosti rezultata boli, mjereno prema Kratkom upitniku o boli (od engl. *Brief Pain Inventory Short Form*, BPI-SF) bila je 2,0 i u liječenoj i u placebo grupi. Dodatno uz koprimaryne mjere ishoda, korist je procijenjena i pomoću vremena do pojave koštanih događaja, vremena do sljedeće terapije za rak prostate, vremena do započinjanja hemoterapije, vremena do progresije boli i vremena do progresije PSA. Liječenje se nastavilo do progresije bolesti, povlačenja pristanka, pojave neprihvatljive toksičnosti ili smrti.

Preživljavanje bez radiografske progresije bilo je definirano kao vrijeme od randomizacije do pojave radiografske progresije ili smrti radi bilo kojeg uzroka. Radiografska progresija uključila je progresiju prema snimci kosti (prema modicifiranim 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: Preživljavanje bez radiografske progresije - Stratificirana analiza; Populacija s namjerom liječenja (Ispitivanje PCR3011)

	AA-P	Placebo
Randomizirani ispitanici	597	602
Događaj	239 (40,0%)	354 (58,8%)
Cenzurirano	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+)
^a p vrijednost	< 0,0001	
	^b 0,466 (0,394, 0,550)	

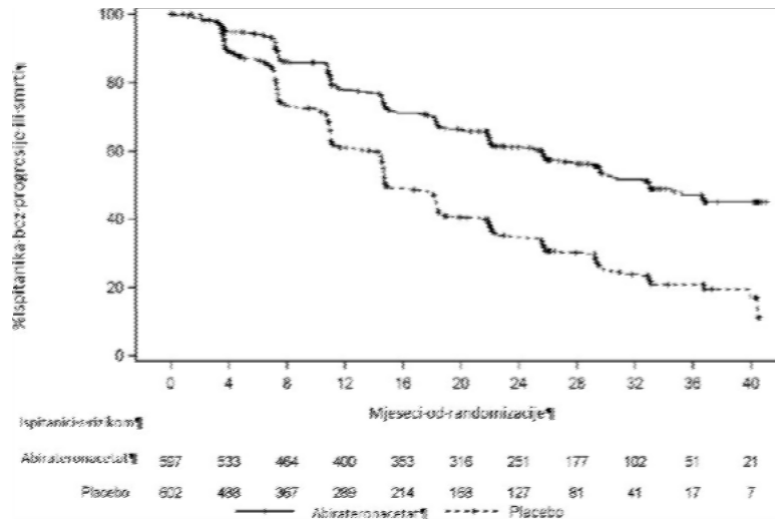
Odnos rizika (95% CI)

Napomena: += cenzurirano opažanje, NP=nije procijenjivo.

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 stratificiranog prema ECOG funkcionalnom stanju (0/1 ili 2) i visceralnim lezijama (odsutne ili prisutne).
- ^b Odnos rizika je iz stratificiranog modela proporcionalnih hazarda. Odnos rizika <1 u korist AA-P.

Slika 1: Kaplan-Meierov grafički prikaz preživljavanja bez radiografske progresije; Populacija s namjerom liječenja (Ispitivanje PCR3011)



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

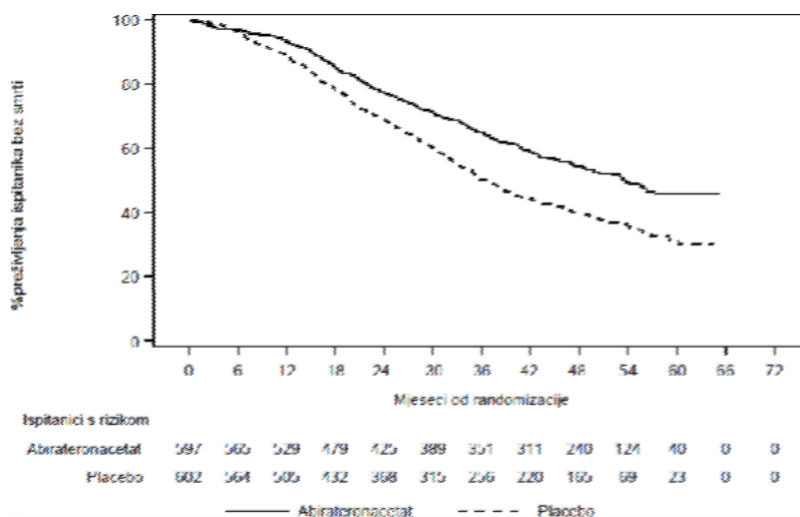
Tabela 3: Ukupno preživljavanje pacijenata liječenih ili abirateronom ili placebom u ispitivanju PCR3011 (analiza podataka pacijenata s namjerom liječenja)

Ukupno preživljenje	Abirateron prednizonom (N=597)	Placebo (N=602)
Smrt (%)	275 (46%)	343 (57%)
Medijan preživljavanja (mjeseci) (95% CI)	53,3 (48,2; NP)	36,5 (33,5; 40,0)
Odnos rizika (95% CI)	0,66 (0,56; 0,78)	

NP = nije procijenjivo

¹ Odnos rizika je iz stratificiranog modela proporcionalnih hazarda. Odnos rizika <1 u korist abiraterona s prednizonom.

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



Analize podgrupe dosljedno su dale prednost liječenju abirateronom. Učinak AA-P liječenja na rPFS i OS kroz unaprijed definirane podskupine bio je pozitivan i konzistentan u cjelokupnoj ispitivanoj populaciji, osim za podskupinu 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 abirateron naspram liječenja placeboom u svim prospektivno definiranim sekundarnim mjerama ishoda.

Ispitivanje 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, od engl. *Brief Pain Inventory-Short Form*) za najjaču bol u posljednja 24 sata smatrao se asimptomatskim, a rezultat 2-3 blago simptomatskim.

U ispitivanju 302, (n=1088) medijana dobi uključenih pacijenata bila je 71 godina za pacijente koji su bili liječeni abirateronom uz prednizon ili prednizolon i 70 godina za pacijente koji su bili liječeni placeboom uz prednizon ili prednizolon. Raspodjela pacijenata liječenih abirateronom prema rasnoj pripadnosti bila je sljedeća: 520 bijelaca (95,4%), 15 crnaca (2,8%), 4 azijska (0,7%) i 6 ostalih (1,1%). Funkcionalno stanje prema ljestvici 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 u kostima, dodatnih 31% pacijenata imalo je metastaze u kostima i 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. Koprimaryne mjere ishoda djelotvornosti bili su ukupno preživljavanje i preživljavanje bez radiografske progresije (rPFS, od engl. *radiographic progression-free survival*). Dodatno uz koprimaryne mjere ishoda, korist liječenja je također procijenjena prema vremenu potrebnom za primjenu opioidnih lijekova za bol karcinomskog porijekla, te prema vremenu do početka citotoksične hemoterapije, prema vremenu do pogoršanja ECOG funkcionalnog statusa do tačke ≥ 1 , te prema vremenu do progresije PSA utemeljene na kriterijima Radne grupe za karcinom prostate-2 (PCWG2, od engl. *Prostate Cancer Working Group-2*). Liječenja iz ispitivanja prekinuta su u trenutku nedvosmislene kliničke progresije. Liječenja su također mogla biti prekinuta radi potvrđene radiografske progresije po odluci

ispitivača.

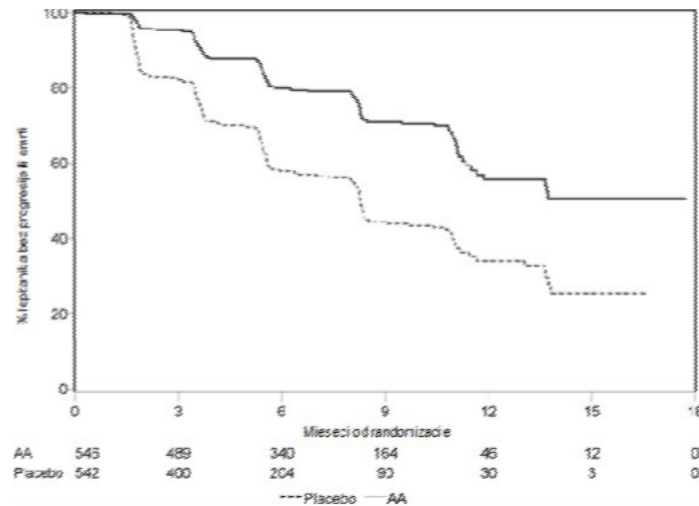
Preživljavanje bez radiografske progresije (engl. *Radiographic progression free survival*, rPFS) bilo je procijenjeno uz primjenu istraživanja sekvencijskih slika (od engl. *sequential imaging studies*), definirano prema kriterijima PCWG2 (za lezije na kostima) i modificiranom Kriterijumu za procjenu odgovora u solidnim tumorima (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 bio je 401 događaj; 150 (28%) pacijenata liječenih s abirateronom i 251 (46%) pacijenata liječenih s placeboom imalo je radiografski dokaz progresije ili je umrlo. Primijećena je značajna razlika u rPFS između liječenih grupa (vidjeti Tabelu 4 i Sliku 3).

Tabela 4: Ispitivanje 302: Preživljavanje bez radiografske progresije pacijenata liječenih abirateronom ili placeboom u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodno orhidektomiju

	Abirateron (N=546)	Placebo (N=542)
Preživljavanje bez radiografske progresije (rPFS)		
progresija ili smrt	150 (28%)	251 (46%)
Medijana rPFS u mjesecima (95% CI)	nije dostignuto (11,66; NP)	8,3 (8,12; 8,54)
p vrijednost*	<0,0001	
odnos rizika** (95% CI)	0,425 (0,347; 0,522)	
NP=Nije procijenjeno		
* p-vrijednost je dobivena log-rang testom stratificiranim prema početnoj vrijednosti ECOG rezultata (0 ili 1)		
** Odnos rizika < 1 ide u korist abiraterona		

Slika 3: Kaplan-Meierove krive preživljavanja bez radiografske progresije kod pacijenata liječenih abirateronom ili placeboom u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodnu orhidektomiju



AA=Abirateron

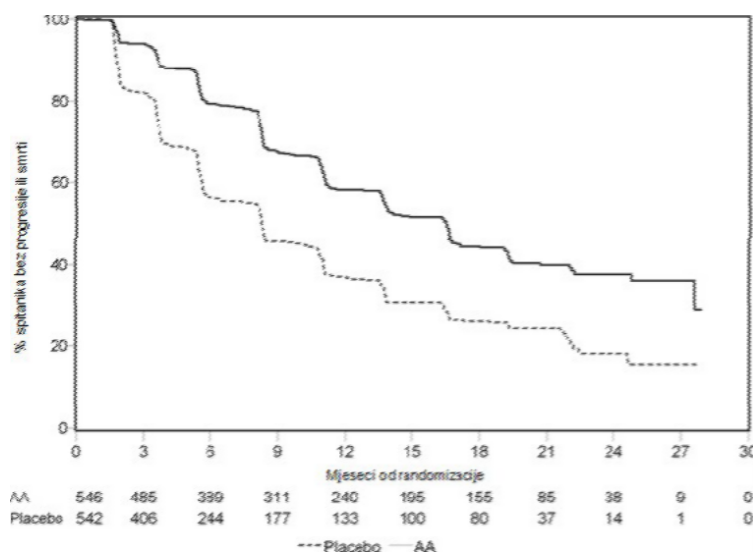
Međutim, podaci iz ispitivanja nastavili su se prikupljati do druge interim analize ukupnog preživljavanja (engl. *overall survival*). Radiografski pregled ispitivača rPFS sproveden kao nastavna analiza osjetljivosti, prikazan je u Tabeli 5 i na Slici 4.

Šeststosedam (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 usporedbi s placebom (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: Ispitivanje 302: Preživljavanje bez radiografske progresije pacijenata liječenih abirateronom ili placeboom u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom uz LHRH analoge ili prethodnu orhidektomiju (na drugoj interim analizi OS - pregled ispitivača)

	Abirateron (N=546)	Placebo (N=542)
Preživljavanje bez radiografske progresije (rPFS)		
progresija ili smrt	271 (50%)	336 (62%)
Medijana rPFS u mjesecima	16.5	8,3
(95% CI)	(13,80; 16,79)	(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 stratificiranim prema početnoj vrijednosti ECOG rezultata (0 ili 1)		
** Odnos rizika < 1 ide u korist abiraterona		

Slika 4: Kaplan-Meierove krive preživljavanja bez radiografske progresije kod pacijenata liječenih abirateronom ili placeboom u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodnu orhidektomiju (na drugoj interim analizi OS- pregled ispitivanja)



**Odobreno
ALMBIH
27.11.2024.**

AA=Abirateron

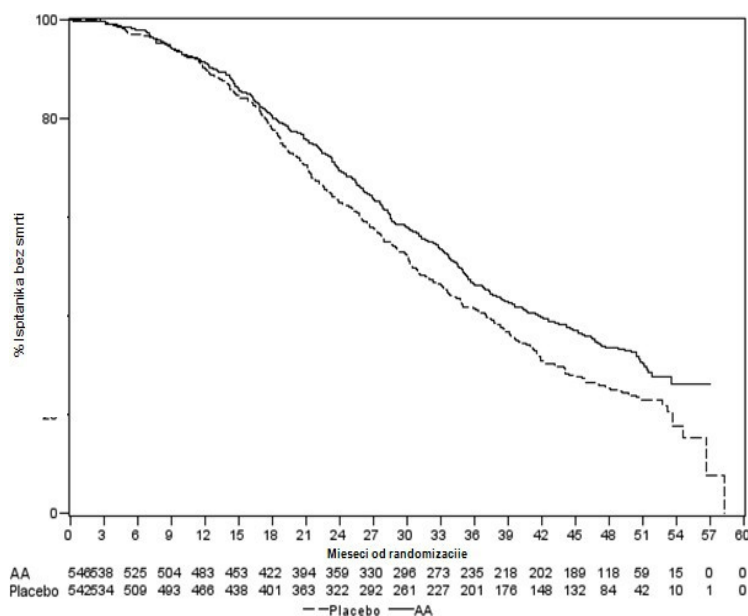
Planirana interim analiza (IA) ukupnog preživljavanja (engl. *overall survival*, OS) sprovedena je nakon zabilježene 333 smrti. Ispitivanje je bilo otkriveno (engl. *unblinded*) radi značaja uočene kliničke koristi, te je pacijentima u placebo grupi bilo ponuđeno liječenje abirateronom. Ukupno preživljavanje bilo je duže uz 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 preživljavanje nisu bili zreli i rezultati interim analize nisu dostigli unaprijed definiranu granicu prekida za statističku značajnost (vidjeti Tabelu 6). Nastavlja se praćenje preživljavanja nakon ove privremene analize.

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

Tabela 6: Ispitivanje 302: Ukupno preživljavanje pacijenata liječenih abirateronom ili placebom u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodnu orhidektomiju

	Abirateron (N=546)	Placebo (N=542)
Interim analiza preživljavanja		
smrt (%)	147 (27%)	186 (34%)
medijana preživljavanja (mjeseci)	nije dostignuto	27.2
(95% CI)	(NP; NP)	(25,95; NP)
p-vrijednost*	0,0097	
Završena preživljavanja analiza	0.752 (0,606; 0,934)	
Smrt	354 (65%)	387 (71%)
medijana ukupnog preživljavanja izražen u mjesecima (95%CI)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
p-vrijednosti*	0,0033	
odnos rizika ** (95% CI)	0,806 (0,697; 0,931)	
NP=Nije procijenjeno		
* p-vrijednost je dobivena log-rang testom stratificiranim prema početnoj vrijednosti ECOG rezultata (0 ili 1)		
** Odnos rizika < 1 ide u korist abiraterona		

Slika 5: Kaplan-Meierove krive preživljavanja pacijenata liječenih abirateronom ili placeboom u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodnu orhidektomiju, završna analiza



AA=Abirateron

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

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

Vrijeme do primjene opioidnih lijekova za bol karcinomskog porijekla: Medijan vremena do primjene opioidnih lijekova za bol karcinomskog porijekla u vrijeme završne analize bio je 33,4 mjeseca za pacijente koji uzimaju abirateron, a za pacijente koji uzimaju 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 uzimaju abirateron, a za pacijente koji uzimaju placebo iznosila je 16,8 mjeseci (HR=0,580; 95% CI: [0,487; 0,691], $p < 0,0001$).

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

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

Objektivni odgovor: Objektivni odgovor definiran je kao udio ispitanika s mjerljivom bolesti, koji postižu potpuni ili parcijalni odgovor prema kriterijumu RECIST (da bi se limfni čvor promatrao kao ciljna lezija,

njegova veličina na početku trebala je biti ≥ 2 cm). Udio ispitanika s mjerljivom bolesti na početku, koji su imali objektivni odgovor bio je 36% u grupi s abirateronom i 16% u placebo grupi ($p < 0,0001$).

Bol: Liječenje abirateronom značajno je smanjilo rizik za pojavu progresije intenziteta prosječne boli za 18% u usporedbi s placebom ($p=0,0490$). Medijan vremena do progresije bio je 26,7 mjeseci u grupi s abirateronom i 18,4 mjeseci u placebo grupi.

Vrijeme do smanjenja FACT-P (od engl. *Functional Assessment of Cancer Therapy- Prostate*) (ukupni rezultat): Liječenje abirateronom je smanjilo rizik za degradaciju FACT- P (ukupni rezultat) za 22% u usporedbi s placebom ($p=0,0028$). Medijana vremena do degradacije u FACT-P (ukupni rezultat) bila je 12,7 mjeseci u grupi s abirateronom i 8,3 mjeseci u placebo grupi.

Ispitivanje 301 (pacijenti koji su prethodno primili hemoterapiju)

Ispitivanje 301 uključilo je pacijente koji su prethodno primili docetaksel. Kod pacijenata se nije moralo doći do progresije bolesti dok su na docetakselu, jer je zbog toksičnosti ove hemoterapije moglo doći do prestanka primjene lijeka. Pacijenti su održavani na lijekovima u ispitivanju do progresije PSA (potvrđen 25%-tni porast u odnosu na početne/najniže vrijednosti za svakog pacijenta) uz protokol definirane radiografske progresije i simptomatske ili kliničke progresije. Pacijenti koji su karcinom prostate prethodno liječili ketokonazolom nisu uključivani u ovo ispitivanje. Primarna mjera ishoda djelotvornosti ispitivanja bilo je ukupno preživljavanje.

Medijana dobi uključenih pacijenata bila je 69 godina (raspon 39-95). Raspodjela pacijenata liječenih abirateronom 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 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 u jetri bile su prisutne kod 11% pacijenata liječenih abirateronom.

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

Tabela 7: Ukupno preživljavanje pacijenata liječenih abirateronom ili placebom u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodnu orhidektomiju

	Abirateron (N=797)	Placebo (n=398)
Primarna analiza preživljavanja		
smrt (%)	333 (42%)	219 (55 %)
medijana preživljavanja (mjeseci)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
(95% CI)		
p-vrijednost		< 0,0001
odnos rizika (95% CI) ^b	0,646 (0,543;0,768)	
Dopunjena analiza preživljavanja		
smrt (%)	501 (63%)	274 (69%) medijana preživljavanja
(mjeseci)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)

a

(95% CI)

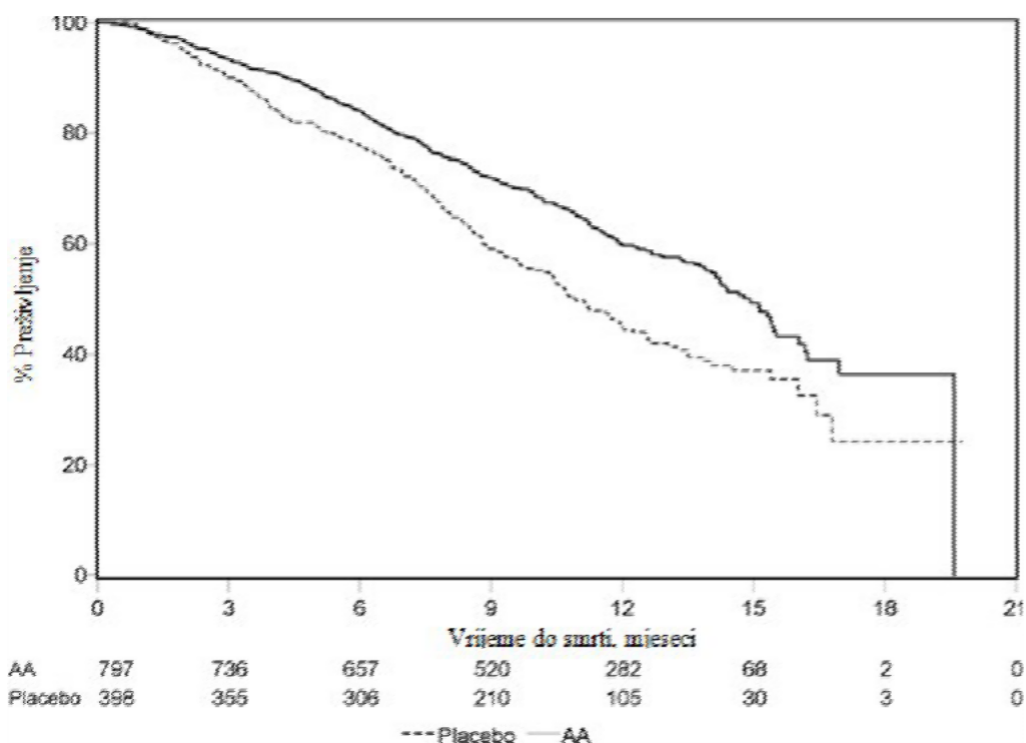
odnos rizika (95% CI) ^b 0,740 (0,638; 0,859)

^a p-vrijednost je dobivena log-rang testom stratificiranim prema funkcionalnom stanju pacijenata po ECOG ljestvici (0-1 ili 2), boli (odsutna ili prisutna), broju prethodnih režima hemoterapije (1 ili 2) i vrsti progresije bolesti (samo PSA ili i radiološka)

^b odnos rizika dobiven je iz stratificiranog modela proporcionalnih hazarda. Odnos rizika < 1 ide u korist abiraterona.

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

Slika 6: Kaplan-Meierove krive preživljavanja pacijenata liječenih abirateronom ili placebo u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodnu orhidektomiju

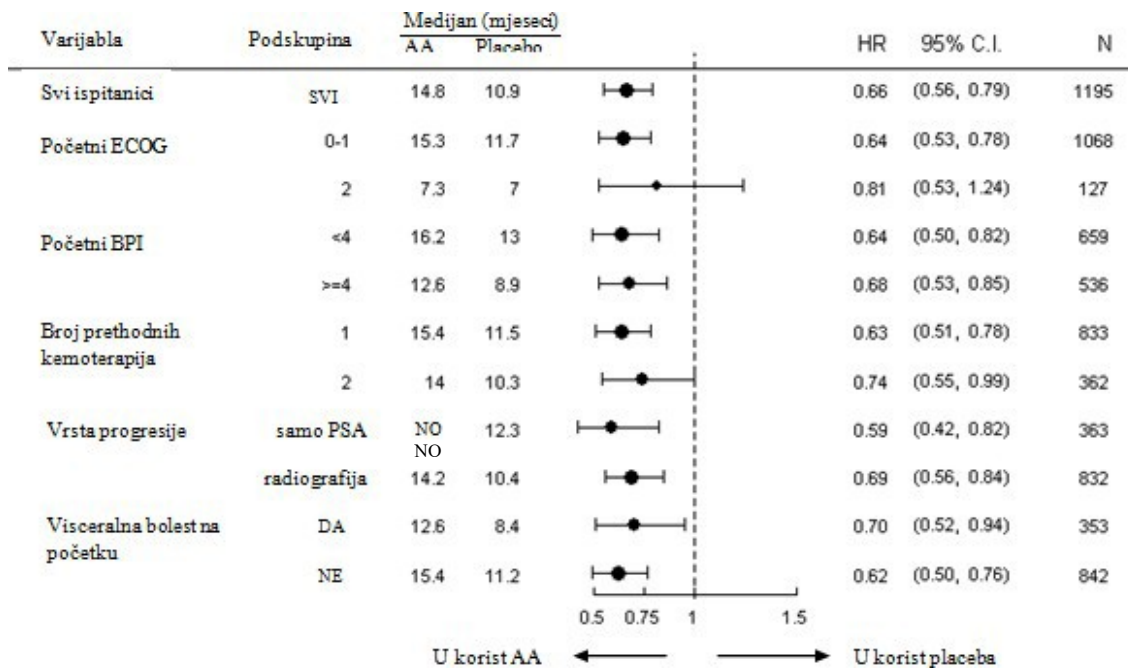


AA=Abirateron

Analiza preživljavanja po podgrupama pokazala je dosljednu korist liječenja abirateronom za preživljavanje (vidjeti Sliku 7).

**Odobreno
ALMBIH
27.11.2024.**

Slika 7: Ukupno preživljavanje po podgrupama: odnos rizika i 95%-tni interval pouzdanosti



AA=Abirateron; BPI=Kratki upitnik o boli; C.I.=interval pouzdanosti; ECOG=opšte stanje pacijenata prema ljestvici *Eastern Cooperative Oncology Group*; HR=odnos rizika; NO=nije se moglo ocijeniti

Osim zabilježenog poboljšanja ukupnog preživljavanja, sve sekundarne mjere ishoda išle su u korist abiraterona i bile su statistički značajne nakon prilagodbe za višestruke testove, kako slijedi:

Pacijenti koji su primali abirateron imali su značajno veći odgovor na liječenje mjerene vrijednošću PSA (definiran kao smanjenje $\geq 50\%$ u odnosu na početne vrijednosti), u sporedbi 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 abirateronom, a 6,6 mjeseci kod pacijenata koji su primali 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 abirateronom 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 abirateronom 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%-tno 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 abirateronom u sporedbi sa 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 $\geq 30\%$ -tni 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 $\geq 30\%$ -tno povećanje doze analgetika zabilježeno u dvije uzastopne

posjete. Vrijeme do progresije boli na 25. percentili bilo je 7,4 mjeseca u grupi liječenoj abirateronom u odnosu na 4,7 mjeseci u grupi koja je primala placebo.

Koštani događaji

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

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lijekove izuzela je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja abiraterona u svim podgrupama pedijatrijske populacije u uznapredovalom karcinomu prostate. Vidjeti poglavlje 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Nakon primjene abirateron-acetata, farmakokinetika abiraterona ispitana je kod zdravih dobrovoljaca, pacijenata s metastatskim uznapredovalim karcinomom prostate te kod osoba s oštećenjem jetre ili bubrega koje ne boluju od karcinoma. Abirateron-acetat *in vivo* brzo prelazi u abirateron, inhibitor biosinteze androgena (vidjeti odjeljak 5.1).

Apsorpcija

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

Primjena abirateron-acetata s hranom, u sporedbi s primjenom natašte, rezultira do 10 puta (AUC), odnosno do 17 puta (C_{max}) većom srednjom sistemskom izloženošću abirateronu, zavisno od sadržaja masnoća u obroku. S obzirom na uobičajene razlike u sadržaju i sastavu obroka, uzimanje abiraterona s hranom može rezultirati vrlo različitim nivoima izloženosti lijeku. Stoga se abirateron ne smije uzimati s hranom. Abirateron tablete se moraju uzeti u jednoj dozi jedanput na dan na prazan želudac. Abirateron se mora uzimati najmanje dva sata nakon jela, a hrana se ne smije jesti barem jedan sat nakon uzimanja abiraterona. Tablete se moraju progutati cijele s vodom (vidjeti odjeljak 4.2).

Distribucija

Vežanje ^{14}C -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 raspoređuje u periferna tkiva.

Biotransformacija

Nakon peroralne primjene ^{14}C -abirateron-acetata u obliku kapsula, abirateron-acetat se hidrolizira u abirateron, koji se zatim primarno metabolizira 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, abirateronsulfat i N-oksid abirateronsulfat, predstavlja približno 43% ukupne radioaktivnosti.

Eliminacija

Srednje poluvrijeme eliminacije abiraterona u plazmi iznosi oko 15 sati, na temelju podataka prikupljenih kod zdravih ispitanika. Nakon peroralne primjene ^{14}C -abirateron-acetata u dozi od 1000 mg, približno 88% radioaktivne doze nade se u stolici, a približno 5% u mokraći. Glavni spojevi prisutni u stolici su nepromijenjeni abirateron-acetat i abirateron (približno 55%, odnosno 22% primijenjene doze).

Oštećenje jetre

Odobreno
ALMBIH
27.11.2024.

Farmakokinetika abirateron-acetata ispitana je kod ispitanika s postojećim blagim ili umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadijum A, odnosno B) i u zdravih ispitanika u kontrolnoj grupi. Sistemska izloženost abirateronu nakon pojedinačne peroralne doze od 1000 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 stadijum C), te kod 8 zdravih ispitanika kontrolne grupe s normalnom funkcijom jetre. AUC abirateronu povećana 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 potrebna prilagodba doze kod pacijenata s postojećim blagim oštećenjem jetre. Primjenu abirateron-acetata mora se pažljivo procijeniti kod pacijenata s umjerenim oštećenjem jetre kod kojih korist primjene mora jasno nadvladati mogući rizik (vidjeti odjeljke 4.2 i 4.4). Abirateron-acetat se ne smije primjenjivati kod pacijenata s teškim oštećenjem jetre (vidjeti 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 (vidjeti odjeljke 4.2 i 4.4).

Oštećenje bubrega

Farmakokinetika abirateron-acetata ispitana je kod ispitanika u zadnjem stadijumu bubrežne bolesti na redovnoj hemodijalizi i kod ispitanika s normalnom bubrežnom funkcijom. Nije se povećala sistemska izloženost abirateronu nakon primjene pojedinačne peroralne doze od 1000 mg kod ispitanika u završnom stadijumu bubrežne bolesti na dijalizi. Nije potrebno smanjivati dozu kod primjene lijeka kod pacijenata s oštećenjem bubrega, uključujući i teško oštećenje bubrega (vidjeti odjeljak 4.2). Međutim, nema kliničkog iskustva kod pacijenata s karcinomom prostate i teškim oštećenjem bubrega. Kod tih se pacijenata savjetuje oprez.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U svim istraživanjima toksičnosti na životinjama koncentracija testosterona u cirkulaciji bila je znatno snižena. Kao rezultat toga opaženo 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 osjetljivima na androgene u skladu su s farmakologijom abiraterona. Sve su se hormonske promjene povezane s liječenjem povukle ili se vidjelo poboljšanje nakon 4-sedmičnog perioda 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 učinci na vanjske polne organe, premda abirateron-acetat nije bio teratogen.

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

Osim promjena na polnim organima opaženima u toksikološkim istraživanjima na životinjama, neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala. Abirateron-acetat nije bio kancerogen u 6- mjesecom ispitivanju kod transgeničnih (Tg. rasH2) miševa. U 24-mjesecom ispitivanju kancerogenosti kod pacova, abirateron-acetat je povećao incidenciju neoplazmi intersticijskih ćelija u testisima. Smatra se da je ovaj nalaz, specifičan za

Odobreno
ALMBIH
27.11.2024.

pacove, povezan s farmakološkim djelovanjem abiraterona. Abirateron-acetat nije bio kancerogen kod ženki pacova.

Aktivna supstanca, abirateron, predstavlja rizik za vodeni okoliš, posebno za ribu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Spisak pomoćnih susptanci

Jezgro tablete:

Laktoza monohidrat;
Kroskarmeloza natrijum;
Hipromeloza 2910 (E464);
Natrijum laurilsulfat;
Celuloza, mikrokristalna silifikovana;
Silicijum dioksid, koloidni, bezvodni;
Magnezijum stearat.

Film obloga:

Polivinilalkohol (E1203), djelimično hidrolizovani (E1203);
Titan dioksid (E171);
Makrogol (E1521);
Talk (E553b).

6.2 Inkompatibilnost

Nije primjenjivo.

6.3 Rok trajanja

3 godine.

6.4 Posebne mjere opreza pri čuvanju

Lijek čuvati na temperaturi do 25 °C u originalnom pakovanju, zaštićeno od svjetlosti i vlage.

6.5 Priroda i sadržaj pakovanja

Alu/Alu blister koji sadrži 10 film-tableta. Spoljašnje pakovanje je kartonska kutija sa 12 blistera, ukupno 120 film-tableta, i Uputstvom za pacijenta.

6.6 Uputstva za upotrebu i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

S obzirom na mehanizam djelovanja, ovaj lijek može naštetiti razvoju fetusa; stoga žene koje su trudne ili bi mogle biti trudne ne smiju rukovati lijekom bez zaštite, npr. rukavica.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti u sklad sa lokalnim propisima. Ovaj lijek može predstavljati rizik za vodeni okoliš (vidjeti odjeljak 5.3).

6.7 Režim izdavanja lijeka

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

Odobreno
ALMBIH
27.11.2024.

7. PROIZVOĐAČA GOTOVOG LIJEKA (Mjesto puštanja lijeka u promet)

Pharmadox Healthcare Ltd.
Kw20a Kordin Industrial Park, Paola, PLA 3000 Malta

NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (Administrativno sjedište)

Hetero Europe S.L. Viladecans Business Park, "Edificio Australia" c/Antonio Machado 78, 08840 Viladecans, Španija

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Rhei Life d.o.o. Bijeljina,
Karađorđeva 24, lokal 2,
76 300 Bijeljina,
Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Abesine, 250 mg/1 tableta, film-tablete, 250 mg x 120 film-tableta (12 Alu/Alu blistera sa 10 film-tableta): broj dozvole: 04-07.3-1-843/23 od 31.05.2024. god.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

27.11.2024.

**Odobreno
ALMBIH
27.11.2024.**