

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Abirateron Corapharm, 500 mg, film tablete

INN: abirateron

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 500 mg abirateron-acetata.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Svaka tableta sadrži 253,2 mg laktoze, monohidrat i 12,24 mg natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Film tableta ovalnog oblika, ljubičaste boje, sa utisnutom oznakom „A7TN“ sa jedne strane i „500“ sa druge strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Abirateron Corapharm je indikovano sa prednizonom ili prednizolonom za:

- terapiju novodijagnostifikovanog hormonski osetljivog metastatskog kancera prostate visokog rizika (engl. *metastatic hormone sensitive prostate cancer*, mHSPC) kod odraslih muškaraca u kombinaciji sa terapijom deprivacije androgena (engl. *androgen deprivation therapy*, ADT) (videti odeljak 5.1).
- terapiju metastatskog kancera prostate koji je rezistentan na kastraciju (engl. *metastatic castration resistant prostate cancer*, mCRPC) kod odraslih muškaraca koji nemaju simptome bolesti ili imaju blage simptome nakon neuspešnog lečenja androgenom deprivacijom, i kod kojih hemioterapija još nije klinički indikovana (videti odeljak 5.1)
- terapiju metastatskog kancera prostate koji je rezistentan na kastraciju (mCRPC) kod odraslih muškaraca kod kojih je bolest progredirala tokom ili posle hemioterapijskog režima zasnovanog na docetakselu.

4.2. Doziranje i način primene

Ovaj lek treba da bude propisan od strane odgovarajućeg zdravstvenog radnika.

Doziranje

Preporučena doza je 1000 mg (dve tablete od 500 mg) kao pojedinačna dnevna doza koja se ne sme uzimati sa hranom (videti odeljak "Način primene"). Uzimanje ovih tableta sa hranom povećava sistemsku izloženost abirateronu (videti odeljke 4.5 i 5.2).

Doziranje prednizona ili prednizolona

Za mHSPC, lek Abirateron Corapharm se uzima sa 5 mg prednizona ili prednizolona jednom dnevno.

Za mCRPC, lek Abirateron Corapharm se uzima sa 10 mg prednizona ili prednizolona jednom dnevno.

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

Preporučeno praćenje

Pre započinjanja terapije treba izmeriti vrednosti transaminaza u serumu, zatim to merenje ponavljati na svake dve nedelje u prvih tri meseca terapije, a potom jednom mesečno. Krvni pritisak, koncentraciju kalijuma u serumu i retenciju tečnosti treba kontrolisati jednom mesečno. Međutim, pacijente sa značajnim rizikom od kongestivne srčane insuficijencije treba pratiti na svake 2 nedelje u toku prvih tri meseca terapije i jednom mesečno nakon toga (videti odeljak 4.4).

Kod pacijenata sa već postojećom hipokalemijom ili kod kojih se razvije hipokalemija tokom terapije lekom Abirateron Corapharm, razmotriti održavanje koncentracije kalijuma kod tog pacijenta na $\geq 4,0$ mM.

Kod pacijenata kod kojih se razvije toksičnost stepena ≥ 3 uključujući hipertenziju, hipokalemiju, edeme i druge toksičnosti koje nisu izazvane mineralokortikoidima, terapiju treba obustaviti i započeti primenu odgovarajućih terapijskih mera za navedena neželjena dejstva. Terapiju lekom Abirateron Corapharm ne treba ponovo započinjati dok se simptomi toksičnosti ne smanje na stepen 1 ili na početne vrednosti.

U slučaju da se propusti dnevna doza leka Abirateron Corapharm, prednizona ili prednizolona, terapiju treba nastaviti sledećeg dana uobičajenom dnevnom dozom.

Hepatotoksičnost

Za pacijente kod kojih se tokom terapije razvije hepatotoksičnost (povećanje vrednosti alanin aminotransferaze [ALT] ili aspartat aminotransferaze [AST] više od 5 puta veću od gornje granice normale [GGN]), terapiju treba odmah obustaviti (videti odeljak 4.4). Kada se vrednosti funkcionalnih testova jetre pacijenta vrate na početni nivo, može se ponovo uvesti terapija, ali sa smanjenom dozom od 500 mg (jedna tableta) jednom dnevno. Kod pacijenata koji se ponovo podvrgavaju terapiji, vrednost transaminaza u serumu treba kontrolisati najmanje jednom u dve nedelje tokom tri meseca, a potom jednom mesečno. Ako se hepatotoksičnost ponovo pojavi i sa smanjenom dozom od 500 mg dnevno, terapiju treba prekinuti.

Ako se kod pacijenta razvije teška hepatotoksičnost (ALT ili AST 20 puta veći od GGN) u bilo kom trenutku terapije, terapiju treba prekinuti, i više se ne sme započinjati.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa postojećim blagim oštećenjem funkcije jetre, *Child-Pugh* klase A.

Pokazano je da umereno oštećenje funkcije jetre (*Child-Pugh* klase B) povećava sistemsku izloženost abirateronu za približno četiri puta nakon primene pojedinačne oralne doze abirateron-acetata od 1000 mg (videti odeljak 5.2). Nema podataka o kliničkoj bezbednosti i efikasnosti primene višestrukih doza abirateron-acetata kod pacijenata sa umerenom ili teškom insuficijencijom jetre (*Child-Pugh* klase B ili C). Kod ovih pacijenata nije moguće predvideti podešavanje doze. Upotrebu leka Abirateron Corapharm treba pažljivo proceniti kod pacijenata sa umerenom insuficijencijom jetre kod kojih korist treba da jasno prevazilazi mogući rizik (videti odeljke 4.2 i 5.2). Lek Abirateron Corapharm ne sme se primenjivati kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno podešavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 5.2). Međutim, nema kliničkih iskustava sa pacijentima koji imaju rak prostate i teško oštećenje funkcije bubrega. Kod ovih pacijenata savetuje se oprez (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

Upotreba leka Abirateron Corapharm u pedijatrijskoj populaciji nije relevantna.

Način primene

Lek Abirateron Corapharm je namenjen za oralnu upotrebu.

Tablete treba uzeti najmanje dva sata posle jela, a pošto se tablete progutaju, nikakvu hranu ne treba uzimati još najmanje jedan sat. Tablete treba progutati cele, sa vodom.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Trudnoća ili reproduktivni period (videti odeljak 4.6).
- Teško oštećenje funkcije jetre (*Child-Pugh* klase C (videti odeljke 4.2, 4.4, i 5.2)).
- Lek Abirateron Corapharm uz prednizon ili prednizolon je kontraindikovano u kombinaciji sa Ra-223.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

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

Lek Abirateron Corapharm može izazvati hipertenziju, hipokalemiju i retenciju tečnosti (videti odeljak 4.8) kao posledicu porasta nivoa mineralokortikoida izazvanog inhibicijom CYP17 (videti odeljak 5.1). Istovremena primena sa kortikosteroidima suprimira oslobađanje adenokortikotropnog hormona (ACTH) što dovodi do smanjene incidence i ozbiljnosti ovih neželjenih reakcija. Potreban je oprez pri lečenju pacijenata čija postojeća medicinska stanja mogu biti kompromitovana povećanjem krvnog pritiska, hipokalemijom (npr. pacijenti na terapiji kardioprotektivnim glikozidima), ili retencijom tečnosti (npr. pacijenti sa srčanom insuficijencijom, teškom ili nestabilnom anginom pectoris, nedavnim infarktom miokarda ili ventrikularnom aritmijom i kod onih sa teškim oštećenjem funkcije bubrega).

Lek Abirateron Corapharm treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa istorijom kardiovaskularnih bolesti. Iz studija faze 3 sprovedenih sa lekom Abirateron Corapharm isključeni su pacijenti sa nekontrolisanom hipertenzijom, klinički značajnim oboljenjem srca koja se manifestovala infarktom miokarda, ili arterijskim trombotičkim događajima u prethodnih 6 meseci, pacijenti sa teškom ili nestabilnom anginom, ili srčanom insuficijencijom klase III ili IV prema NYHA (*New York Heart Association*) (studija 301) ili sa srčanom insuficijencijom klase II do IV (studije 3011 i 302) ili kod kojih je izmerena srčana ejectionna frakcija < 50%. U studijama 3011 i 302, pacijenti sa atrijskom fibrilacijom ili drugim srčanim aritmijama koje zahtevaju medicinsku terapiju su bili isključeni iz studije. Nije utvrđena bezbednost primene kod pacijenata koji imaju ejectionnu frakciju leve komore (engl. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) < 50% ili srčanu insuficijenciju NYHA klase III ili IV (studija 301) ili srčanu insuficijenciju NYHA klase II do IV (studije 3011 i 302) (videti odeljke 4.8 i 5.1).

Pre lečenja pacijenata sa značajnim rizikom za nastanak kongestivne srčane insuficijencije (npr. istorija srčane insuficijencije, nekontrolisana hipertenzija ili srčani događaji kao što je ishemijska bolest srca) razmotriti procenu srčane funkcije (npr. ultrazvuk srca). Pre terapije lekom Abirateron Corapharm, treba lečiti srčanu insuficijenciju i optimizovati srčanu funkciju. Hipertenziju, hipokalemiju i retenciju tečnosti treba korigovati i kontrolisati. Tokom terapije, na svake 2 nedelje u toku 3 meseca i nakon toga jednom mesečno treba kontrolisati krvni pritisak, koncentraciju kalijuma u serumu, retenciju tečnosti (dobijanje na težini, periferne edeme), i druge znake i simptome kongestivne srčane insuficijencije i korigovati abnormalnosti. Produženje QT intervala je bilo primećeno kod pacijenata koji su imali hipokalemiju povezanu sa primenom leka Abirateron Corapharm.

Potrebno je proceniti srčanu funkciju prema kliničkim indikacijama, sprovesti odgovarajuće mere i razmotriti ukidanje ove terapije ako postoji klinički značajno smanjenje srčane funkcije (videti odeljak 4.2).

Hepatotoksičnost i oštećenje funkcije jetre

U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima dolazilo je do znatnog povećanja vrednosti enzima jetre i posledičnog prekida terapije ili prilagođavanja doze (videti odeljak 4.8). Vrednosti transaminaza u serumu treba meriti pre započinjanja terapije, kao i na svake dve nedelje u prva tri meseca terapije, potom jednom mesečno. Ako se razviju klinički simptomi ili znaci koji ukazuju na hepatotoksičnost, odmah treba izmeriti vrednost transaminaza u serumu. Ako u bilo kom trenutku vrednost ALT ili AST pređe petostruku vrednost gornje granice normale (GGN), terapiju treba odmah obustaviti i pažljivo pratiti funkciju jetre. Terapija se može ponovo uvesti samo nakon što se kod pacijenta vrednosti funkcionalnih testova jetre vrate na početni nivo, i to sa smanjenom dozom (videti odeljak 4.2).

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

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

Nema podataka o kliničkoj bezbednosti i efikasnosti primene višestrukih doza abirateron-acetata kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klase B ili C). Upotrebu leka Abirateron Corapharm treba pažljivo proceniti kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre kod kojih korist treba da jasno prevazilazi mogući rizik (videti odeljke 4.2 i 5.2). Lek Abirateron Corapharm se ne sme davati pacijentima sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.2, 4.3 i 5.2).

U postmarketinškom praćenju bili su prijavljeni retki slučajevi akutne insuficijencije jetre i fulminantnog hepatitisa, od kojih su neki bili sa smrtnim ishodom (videti odeljak 4.8.).

Obustava primene kortikosteroida i rešavanje stresnih situacija

Savetuje se oprez i praćenje eventualne pojave adrenokortikalne insuficijencije ako se kod pacijenata obustavi terapija prednizonom ili prednizonom. Ako se nastavi sa primenom leka Abirateron Corapharm i nakon obustave terapije kortikosteroidima, pacijente treba pratiti kako bi se na vreme uočili simptomi povišenog nivoa mineralokortikoida (videti informacije date gore).

Kod pacijenata koji primaju prednizon ili prednizolon koji su izloženi neuobičajenom stresu može biti indikovana primena povećane doze kortikosteroida pre, tokom i posle stresnih situacija.

Gustina kostiju

Kod muškaraca sa uznapredovalim metastatskim kancerom prostate može biti smanjenja gustina kostiju. Upotreba leka Abirateron Corapharm u kombinaciji sa glukokortikoidima može da pojača taj efekat.

Prethodna primena ketokonazola

Niži stepen odgovora se možda može očekivati kod pacijenata kod kojih je kancer prostate lečen ketokonazolom.

Hiperglikemija

Upotreba glukokortikoida može povećati hiperglikemiju, zato treba često meriti koncentraciju šećera u krvi kod pacijenata sa dijabetesom.

Hipoglikemija

Prijavljeni su slučajevi hipoglikemije kada je lek Abirateron Corapharm zajedno sa prednizonom/prednizonom primenjen kod pacijenata sa već postojećim dijabetesom koji uzimaju pioglitazon ili repaglinid (videti odeljak 4.5); stoga, treba kontrolisati koncentraciju šećera u krvi kod pacijenata sa dijabetesom.

Primena sa hemioterapijom

Bezbednost i efikasnost istovremene upotrebe leka Abirateron Corapharm sa citotoksičnom hemioterapijom nije utvrđena (videti odeljak 5.1).

Intolerancija na pomoćne supstance

Ovaj lek sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

Ovaj lek sadrži 24 mg natrijuma po dozi od 2 film tablete od 500 mg. Savetuje se poseban oprez prilikom upotrebe kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

Mogući rizici

Anemija i seksualna disfunkcija se mogu javiti kod muškaraca sa metastatskim kancerom prostate uključujući i one koji su na terapiji lekom Abirateron Corapharm.

Dejstva na skeletne mišiće

Slučajevi miopatije i rabdomiolize prijavljeni su kod pacijenata lečenih lekom Abirateron Corapharm. Većina slučajeva se razvila unutar prvih 6 meseci lečenja i povukla se nakon ukidanja terapije lekom Abirateron Corapharm. Preporučuje se oprez kod pacijenata koji se uporedo leče i lekovima za koje se zna da mogu da izazovu miopatiju/rabdomiolizu.

Interakcije sa drugim lekovima

Primenu jakih induktora CYP3A4 tokom terapije treba izbegavati, osim u slučaju da ne postoji terapijska alternativa, zbog rizika smanjenja izloženosti abirateronu (videti odeljak 4.5).

Kombinacija abiraterona i prednizona/prednizolona sa Ra-223

Terapija kombinacijom abiraterona i prednizona/prednizolona sa Ra-223 je kontraindikovana (videti odeljak 4.3) zbog povećanog rizika od fraktura i trenda povećane smrtnosti među pacijentima sa kancerom prostate, koji nemaju simptome ili imaju samo blage simptome, što je primećeno u kliničkim studijama.

Preporučuje se da se terapija koja sledi sa Ra-223 ne započinje najmanje 5 dana posle poslednje primene leka Abirateron Corapharm u kombinaciji sa prednizonom/prednizolonom.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Uticaj hrane na abirateron-acetat

Uzimanje sa hranom značajno povećava resorpciju abirateron-acetata. Nisu utvrđene efikasnost i bezbednost kada se uzima sa hranom, zato se ovaj lek se ne sme uzimati sa hranom (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Interakcije sa drugim lekovima

Mogući uticaj drugih lekova na izloženost abirateronu

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

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

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

Mogući uticaj na izloženost drugim lekovima

Abirateron je inhibitor jetrenih enzima CYP2D6 i CYP2C8 koji učestvuju u metabolizmu lekova. U studiji u kojoj je trebalo utvrditi dejstvo abirateron-acetata (uz prednizon) na pojedinačnu dozu CYP2D6 supstrata dekstrometorfana, sistemska izloženost (PIK) dekstrometorfanu povećana je približno 2,9 puta. PIK_{24} za dekstrorfan, aktivni metabolit dekstrometorfana, povećana je za oko 33%.

Savetuje se oprez pri istovremenoj primeni sa lekovima koji se aktiviraju ili metabolišu preko CYP2D6, posebno sa lekovima koji imaju uzak terapijski indeks. Treba uzeti u obzir smanjivanje doze lekova koji imaju uzak terapijski indeks i koji se metabolišu preko CYP2D6. Primeri lekova koji se metabolišu preko CYP2D6 uključuju metoprolol, propranolol, desipramin, venlafaksin, haloperidol, risperidon, propafenon, flekainid, kodein, oksikodon i tramadol (poslednja tri leka iziskuju CYP2D6 za formiranje aktivnih metabolita koji imaju analgetičko dejstvo).

U kliničkom ispitivanju interakcija lekova koji se metabolišu putem CYP2C8 kod zdravih ispitanika, vrednost PIK pioglitazona je bila povećana za 46% i vrednost PIK za M-III i M-IV, aktivne metabolite pioglitazona, bile su smanjene za 10% za svaki od njih, kada se pioglitazon davao zajedno sa pojedinačnom dozom od 1000 mg abirateron acetata. Pacijente treba pažljivo pratiti na znake toksičnosti povezane sa CYP2C8 supstratom sa uskim terapijskim indeksom, ako se primenjuju istovremeno. Primeri lekova koji se metabolišu putem CYP2C8 uključuju pioglitazon i repaglinid (videti odeljak 4.4).

In vitro je pokazano da glavni metaboliti, abirateron-sulfat i N-oksidi abirateron-sulfata, inhibiraju hepatski preuzimanje transporterom OATP1B1 i posledično mogu da povećaju koncentraciju lekova koji se eliminišu preko OATP1B1. Ne postoje dostupni klinički podaci da bi se potvrdila ova interakcija zasnovana na transporteru.

Primena sa lekovima koji produžavaju QT interval

Budući da androgen deprivaciona terapija može da produži QT interval, savetuje se oprez kada se lek Abirateron Corapharm primenjuje sa lekovima za koje se zna da produžavaju QT interval ili sa lekovima koji mogu da indukuju *torsades de pointes* kao što su klasa IA (npr. hinidin, dizopiramid) ili klase III antiaritmika (npr. amjodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moksifloksacin, antipsihotici itd.

Upotreba sa spironolaktonom

Spironolakton se vezuje za androgene receptore i može da poveća vrednosti prostata specifičnog antigena (PSA). Upotreba sa lekom Abirateron Corapharm se ne preporučuje (videti odeljak 5.1).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu

Nema podataka o upotrebi leka Abirateron Corapharm tokom trudnoće kod žena, budući da ovaj lek nije namenjen za primenu kod žena u reproduktivnom periodu.

Kontracepcija muškaraca i žena

Nije poznato da li su abirateron ili njegovi metaboliti prisutni u spermi. Potrebno je da pacijenti koji su seksualno aktivni koriste kondom ako im je partnerka trudna. Ako pacijent ima seksualne odnose sa ženom u reproduktivnom periodu, potrebno je da koristi kondom uz još jedno efikasno sredstvo kontracepcije. Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3).

Trudnoća

Lek Abirateron Corapharm nije namenjen za primenu kod žena i kontraindikovano je kod žena koje su trudne ili koje mogu potencijalno biti trudne (videti odeljak 4.3 i 5.3).

Dojenje

Lek Abirateron Corapharm nije namenjen za primenu kod žena.

Plodnost

Abirateron utiče na plodnost kod mužijaka i ženki pacova, ali su ovi uticaji bili potpuno reverzibilni (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost prilikom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

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

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

U analizi neželjenih reakcija u kombinovanim kliničkim studijama faze 3 sa lekom Abirateron Corapharm, neželjene reakcije koje su zabeležene kod $\geq 10\%$ pacijenata, bile su periferni edemi, hipokalemija, hipertenzija, infekcija urinarnog trakta i povećana alanin aminotransferaza i/ili aspartat aminotransferaza. Druge važne neželjene reakcije uključuju srčane poremećaje, hepatotoksičnost, frakture i alergijski alveolitis.

Lek Abirateron Corapharm može da izazove hipertenziju, hipokalemiju i retenciju tečnosti, kao farmakodinamske posledice mehanizma dejstva. U kliničkim studijama faze 3, očekivane mineralokortikoidne neželjene reakcije bile su češće zabeležene kod pacijenata koji su uzimali abirateron-acetat nego kod onih koji su primali placebo: hipokalemija 18% prema 8%, hipertenzija 22% prema 16% i retencija tečnosti (periferni edemi) 23% prema 17%, redom. Kod pacijenata koji su uzimali abirateron-acetat prema pacijentima koji su uzimali placebo: abirateron-acetat, hipokalemija stepena 3 i 4, prema Zajedničkim kriterijumima terminologije za neželjene događaje (engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE (verzija 4.0)) je zabeležena kod 6% odnosno 1% pacijenata, hipertenzija stepena 3 i 4 prema CTCAE (verzija 4.0) je zabeležena su kod 7%, odnosno 5% pacijenata, a retencija tečnosti (periferni edemi) stepena 3 i 4 su zabeleženi kod 1% odnosno 1% pacijenata, redom. Po pravilu, mineralokortikoidne reakcije su uspešno medicinski kontrolisane. Istovremena upotreba kortikosteroida smanjuje incidencu i težinu ovih neželjenih reakcija (videti odeljak 4.4).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U studijama sa pacijentima koji imaju uznapredovali metastatski kancer prostate koji su koristili analoge hormona oslobađanja luteinizirajućeg hormona (LHRH), ili su prethodno podvrgnuti orhiektomiji, abirateron-acetat je primenjivan u dozi od 1000 mg na dan u kombinaciji sa malim dozama prednizona ili prednizolona (5 ili 10 mg na dan, zavisno od indikacije).

U tabeli u nastavku navedene su neželjene reakcije prijavljene tokom kliničkih ispitivanja i u postmarketinškom periodu po kategorijama učestalosti. Ove kategorije učestalosti se definišu na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); vrlo retko ($< 1/10000$) i nije poznato (učestalost se ne može proceniti na osnovu dostupnih podataka).

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

Tabela 1: Neželjene reakcije zabeležene u kliničkim ispitivanjima i postmarketinški

Klasa sistema organa	Neželjena reakcija i učestalost
Infekcije i infestacije	veoma često: infekcija urinarnog trakta često: sepsa
Poremećaji imunskog sistema	nepoznato: anafilaktičke reakcije
Endokrini poremećaji	povremeno: adrenalna insuficijencija
Poremećaji metabolizma i ishrane	veoma često: hipokalemija često: hipertrigliceridemija

Kardiološki poremećaji	često: srčana insuficijencija*, angina pectoris, atrijska fibrilacija, tahikardija povremeno: ostale aritmije nepoznato: infarkt miokarda, produženje QT intervala (videti odeljke 4.4 i 4.5)
Vaskularni poremećaji	veoma često: hipertenzija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	retko: alergijski alveolitis ^a
Gastrointestinalni poremećaji	veoma često: dijareja često: dispepsija
Hepatobilijarni poremećaji	veoma često: povećana vrednost alanin aminotransferaze i/ili aspartat aminotransferaze ^b retko: fulminantni hepatitis, akutna insuficijencija jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često: osip
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	povremeno: miopatija, rabdomioliza
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	često: hematurija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	veoma često: periferni edem
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	često: frakture**

*Srčana insuficijencija uključuje i kongestivnu srčanu insuficijenciju, disfunkciju leve komore i smanjenje ejsione frakcije

**Frakture uključuju osteoporozu i sve frakture osim patoloških fraktura

^aSpontani izveštaji iz postmarketinškog iskustva

^bPovećanje vrednosti alanin aminotransferaze i/ili aspartat aminotransferaze uključuje povećanje ALT, AST i poremećaj funkcije jetre.

Kod pacijenata koji su uzimali abirateron-acetat zabeležene su sledeće neželjene reakcije stepena 3 prema CTCAE (verzija 4.0): hipokalemija 5%; infekcija urinarnog trakta 2%; povišena vrednost alanin aminotransferaze i/ili aspartat aminotransferaze 4%; hipertenzija 6%; frakture 2%; periferni edemi, srčana insuficijencija i atrijska fibrilacija, kod 1% pacijenata. Hipertrigliceridemija stepena 3 i angina pectoris prema CTCAE (verzija 4.0) javile su se u < 1% pacijenata. Infekcija urinarnog trakta, povećanje vrednosti alanin aminotransferaze i/ili aspartat aminotransferaze, hipokalemija, srčana insuficijencija, atrijska fibrilacija i frakture stepena 4 prema CTCAE (verzija 4.0) zabeleženi su kod < 1% pacijenata.

Veća incidenca hipertenzije i hipokalemije je zabeležena u hormonski osetljivoj populaciji (studija 3011). Hipertenzija je prijavljena kod 36,7% hormonski osetljivih pacijenata (studija 3011) u poređenju sa 11,8% i 20,2% u studijama 301 i 302, redom.

Hipokalemija je bila zabeležena kod 20,4% hormonski osetljivih pacijenata (studija 3011) u poređenju sa 19,2% i 14,9% u studijama 301 i 302, redom.

Incidenca i težina neželjenih reakcija je bila veća u podgrupi pacijenata sa početnim ECOG2 stepenom statusa performansi kao i kod starijih pacijenata (≥ 75 godina).

Opis odabranih neželjenih reakcija

Kardiovaskularne reakcije

Iz tri studije faze 3 isključeni su pacijenti sa nekontrolisanom hipertenzijom, klinički značajnim oboljenjem srca koje što se manifestovalo infarktomiokarda, ili arterijskim trombotičkim događajem u prethodnih 6 meseci,

teškom ili nestabilnom anginom, ili srčanom insuficijencijom klase III ili IV po klasifikaciji NYHA (studija 301) ili klasom II do IV srčane insuficijencije (studije 3011 i 302), kao i pacijenti kod kojih je izmerena srčana ejeckiona frakcija < 50%. Svi uključeni pacijenti (i oni koji su dobijali aktivnu supstancu i koji su primali placebo) istovremeno su bili podvrgnuti terapiji deprivacije androgena, uglavnom upotrebom analoga LHRH, što je bilo

povezano sa pojavom dijabetesa, infarkta miokarda, cerebrovaskularnih događaja i iznenadne srčane smrti. Incidenca kardiovaskularnih neželjenih reakcija u studijama faze 3 kod pacijenata koji su uzimali abirateron-acetat u odnosu na pacijente koji su uzimali placebo bila je sledeća: atrijska fibrilacija 2,6% u odnosu na 2,0%, tahikardija 1,9% u odnosu na 1,0%, angina pektorisa 1,7% u odnosu na 0,8%, srčana insuficijencija 0,7% u odnosu na 0,2% i aritmija 0,7% u odnosu na 0,5%.

Hepatotoksičnost

Hepatotoksičnost sa povećanim vrednostima ALT, AST i ukupnog bilirubina prijavljena je kod pacijenata koji su dobijali abirateron-acetat. U kliničkim studijama faze 3, hepatotoksičnost stepena 3 i 4 (povećanje vrednosti ALT ili AST od > 5 x gornje granice normalnih vrednosti (GGN) ili povećanje vrednosti bilirubina > 1,5 x GGN) uočena je kod približno 6% pacijenata koji su dobijali abirateron-acetat, tipično tokom prvih tri meseca po započinjanju terapije. U kliničkoj studiji 3011, hepatotoksičnost stepena 3 ili 4 je bila primećena kod 8,4% pacijenata na terapiji abirateron-acetatom. Deset pacijenata koji su dobijali abirateron-acetat je prestalo da ga uzima zbog hepatotoksičnosti; dva pacijenta su imala hepatotoksičnost stepena 2, šest je imalo hepatotoksičnost stepena 3, a dva su imala hepatotoksičnost stepena 4. Nijedan pacijent nije umro zbog hepatotoksičnosti u studiji 3011. U kliničkim studijama faze 3, verovatnoća da će doći do povećanja vrednosti funkcionalnih testova jetre bila je veća kod pacijenata kojima je vrednost ALT ili AST bila povećana i pre uvođenja ispitivane terapije nego kod onih koji su počinjali sa normalnim vrednostima ovih testova. Kada su zabeležena povećanja bilo vrednosti ALT ili AST > 5 x GGN, ili povećanja vrednosti bilirubina > 3 x GGN, terapija abirateron-acetatom je obustavljena privremeno ili trajno. U dva slučaja došlo je do izrazitog povećanja vrednosti funkcionalnih testova jetre (videti odeljak 4.4). Kod ova dva pacijenta kod kojih su na početku vrednosti parametara funkcije jetre bile normalne došlo je do povećanja vrednosti ALT ili AST od 15 do 40 x GGN i povećanja bilirubina od 2 do 6 x GGN. Po obustavi abirateron-acetata, kod oba pacijenta došlo je do normalizacije testova funkcije jetre i kod jednog pacijenta terapija je ponovo uvedena, a ovi skokovi se nisu ponovili. U studiji 302, porast vrednosti ALT ili AST stepena 3 ili 4 bio je zabeležen kod 35 (6,5%) pacijenata koji su primali abirateron-acetat. Povećanje vrednosti aminotransferaza je rešeno kod svih osim kod 3 pacijenta (kod 2 pacijenta sa novim multiplim metastazama na jetri i kod jednog pacijenta sa AST elevacijom koja se desila oko 3 nedelje nakon poslednje doze abirateron-acetata). U kliničkim studijama faze 3, prekid terapije zbog povećanja vrednosti ALT i AST je prijavljena kod 1,1% pacijenata lečenih abirateron-acetatom i kod 0,6% pacijenata koji su dobijali placebo; nisu prijavljeni smrtni ishodi zbog hepatotoksičnih događaja.

U kliničkim ispitivanjima, rizik od hepatotoksičnosti smanjen je isključivanjem pacijenata sa hepatitisom kao postojećom bolešću ili značajnim abnormalnostima u funkcionalnim testovima jetre. U studiji 3011, pacijenti sa početnim vrednostima ALT i AST > 2,5 x GGN, bilirubinom > 1,5 x GGN, ili oni sa aktivnim ili simptomatskim virusnim hepatitisom ili hroničnom bolešću jetre; pacijenti sa ascitesom ili krvarenjem zbog disfunkcije jetre, bili su isključeni. U studiji 301, pacijenti sa početnim vrednostima ALT i AST \geq 2,5 x GGN u odsustvu metastaza na jetri i pacijenti sa metastazama i vrednostima ALT i AST > 5 x GGN su bili isključeni. U studiji 302, pacijenti sa metastazama na jetri nisu uključivani u studiju a pacijenti sa početnim vrednostima ALT i AST \geq 2,5 x GGN su bili isključeni. Poremećaj vrednosti funkcionalnih testova jetre kod pacijenata koji su učestvovali u kliničkim ispitivanjima rešavan je brzim prekidom terapije i ponovnim uvođenjem tek pošto se vrednosti ovih testova vrate na početne za svakog pojedinog pacijenta (videti odeljak 4.2). Terapija nije ponovo uvedena kod pacijenata čije su vrednosti ALT ili AST dostizale > 20 x GGN. Nije poznato koliko je bezbedno da se kod ovih pacijenata terapija ponovo uvodi. Mehanizam hepatotoksičnosti nije razjašnjen.

Prijavlivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Iskustva predoziranja lekom Abirateron Corapharm kod ljudi su ograničena.

Nema specifičnog antidota. U slučaju predoziranja, treba obustaviti davanje leka i preduzeti opšte suportivne mere, uključujući monitoring za aritmije, hipokalemiju i znake i simptome retencije tečnosti. Treba kontrolisati i funkciju jetre.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1 Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: endokrinološka terapija, ostali hormonski antagonisti i srodni lekovi
ATC šifra: L02BX03

Mehanizam dejstva

Abirateron-acetat (lek Abirateron Corapharm) se konvertuje *in vivo* u abirateron, inhibitor biosinteze androgena. Specifično, abirateron selektivno inhibira enzim 17 α -hidroksilazu/C17,20-liazu (CYP17). Ovaj enzim je aktivan i potreban za biosintezu androgena u tkivu tumora testisa, nadbubržne žlezde i prostate. CYP17 katalizuje konverziju pregnenolona i progesterona u prekursore testosterona, i to 17 α -hidroksilacijom u prekursor DHEA, odnosno cepanjem veze C17,20 u prekursor androstendion. Inhibicija CYP17 dovodi i do povećane produkcije mineralokortikoida u nadbubrežnim žlezdama (videti odeljak 4.4).

Androgen-senzitivni kancer prostate odgovara na terapiju kojom se smanjuje koncentracija androgena. Terapija deprivacijom androgena kao što je terapija analogima LHRH ili orhiektomijom, smanjuje produkciju androgena u testisima, ali ne utiče na produkciju androgena u nadbubrežnim žlezdama ili u tumoru. Terapija lekom Abirateron Corapharm smanjuje koncentraciju testosterona u serumu do nemerljivih nivoa (kada se koriste komercijalni testovi) kada se daje uz analoge LHRH (ili uz orhiektomiju).

Farmakodinamska dejstva

Lek Abirateron Corapharm smanjuje koncentraciju testosterona i drugih androgena u serumu do koncentracija manjih od onih koji se postižu primenom samih analoga LHRH ili orhiektomijom. Ovo je rezultat selektivne inhibicije CYP17 enzima koji je potreban za biosintezu androgena. Antigen specifičan za prostatu (PSA) služi kao biomarker kod pacijenata sa kancerom prostate. U kliničkoj studiji faze 3 kod pacijenata koji nisu odgovorili na prethodnu hemioterapiju taksanom, 38% pacijenata koji su dobijali abirateron-acetat, prema 10% pacijenata koji su dobijali placebo, postigli su najmanje 50% smanjenje koncentracije PSA u odnosu na početne vrednosti..

Klinička efikasnost i bezbednost

Efikasnost je utvrđena u tri multicentrične, randomizovane placebo kontrolisane kliničke studije faze 3 (studije 3011, 302 i 301) kod pacijenata sa mHSPC i mCRPC. Studija 3011 uključivala je novo dijagnostifikovane pacijente sa mHSPC (tokom 3 meseca randomizacije) koji su imali faktore visokog prognostičkog rizika. Visoko rizični prognostički faktori su bili definisani kada su imali dva od sledeća tri faktora rizika: (1) *Gleason* skor ≥ 8 ; (2) prisustvo 3 ili više lezija na snimku kostiju; (3) prisustvo merljivih visceralnih metastaza (isključujući bolest limfnih čvorova). U aktivnoj grupi, pacijentima je dnevno davano 1000 mg abirateron-acetata, sa malom dozom prednizona od 5 mg, uz ADT (LHRH agonist ili orhiektomiju), što je bila standardna terapija. Pacijenti u kontrolnoj grupi primali su ADT i placebo umesto abirateron-acetata i prednizona. Studija 302 je uključivala pacijente koji nisu ranije primali docetaksel; dok su u studiju 301 bili uključeni pacijenti koji su prethodno primali docetaksel. Pacijenti su koristili neki LHRH analog ili su prethodno bili podvrgnuti orhiektomiji. U grupi koja je aktivno lečena, abirateron-acetat je primenjivan u dozi od 1000 mg na dan u kombinaciji sa malom dozom prednizona ili prednizolona 5 mg dva puta na dan. Pacijenti u kontrolnoj grupi su dobijali placebo i malu dozu prednizona ili prednizolona 5 mg dva puta na dan.

Promene u koncentraciji PSA u serumu nezavisno ne predviđaju uvek kliničku korist. Prema tome, u svim studijama je bilo preporučeno da pacijenti nastave sa terapijom primenjenoj u studiji dok se ne ustanove kriterijumi za prekidanje terapije prema specifičnim zahtevima za svaku studiju navedenu u tekstu koji sledi.

U svim studijama upotreba spirnonolaktona nije bila dozvoljena jer se spironolakton vezuje za androgene receptore i može da poveća koncentraciju PSA.

Studija 3011 (pacijenti sa novodijagnostifikovanim mHSPC visokog rizika)

U studiji 3011, (n=1199) medijana starosti uključenih pacijenata je bila 67 godina. Broj pacijenata lečenih abirateron-acetatom prema rasnoj pripadnosti je bio: bela rasa 832 (69,4%), azijati 246 (20,5%), crna rasa ili afroamerikanci 25 (2,1%), ostali 80 (6,7%), nepoznati/neprijavljeni 13 (1,1%) i američki indijanci ili domoroci sa Aljaske 3 (0,3%). ECOG status performansi je bio 0 ili 1 za 97% pacijenata. Pacijenti sa poznatim metastazama na mozgu, nekontrolisanom hipertenzijom, značajnim bolešću srca, ili insuficijencijom srca NYHA klase II-IV su bili isključeni iz studije. Pacijenti koji su ranije primali farmakoterapiju, radioterapiju ili su podvrgavani hirurškim procedurama za metastatski kancer prostate, bili su isključeni, sa izuzetkom onih koji su najviše do 3 meseca primali ADT ili 1 ciklus palijativnog zračenja ili hirurškog lečenja radi otklanjanja simptoma koji su rezultat metastaske bolesti. Primarni ko-parametri praćenja efikasnosti terapijesu bili ukupno preživljavanje (engl. *overall survival*, OS) i preživljavanje bez radiografske progresije (engl. *radiographic progression-free survival*, rPFS). Medijana skora bola na početku, merena prema BPI-SF (engl. *Brief Pain Inventory Short Form*), bila je 2,0 i kod lečene grupe i kod placebo grupe. Dodatno, uz primarne ko-parametre praćenja korist je procenjena i pomoću vremena do pojave događaja povezanih sa koštanim sistemom (engl. *skeletal-related event*, SRE), vremenom do sledeće terapije za kancer prostate, vremenom do početka hemioterapije, vremenom do progresije bola i vremenom do progresije vrednosti PSA. Lečenje se nastavilo do progresije bolesti, povlačenja pristanka, pojave neprihvatljive toksičnosti ili smrti.

Preživljavanje bez radiografske progresije je bilo definisano kao vreme od randomizacije do pojave radiografske progresije ili smrti iz bilo kog razloga. Radiografska progresija uključivala je progresiju prema snimcima kostiju (prema modifikovanom PCWG2) ili progresijom lezija na mekim tkivima prema CT-u ili MRI-u (prema kriterijumima RECIST 1.1).

Primećene su značajne razlike u rPFS između lečenih grupa (videti Tabelu 2 i Sliku 1).

Tabela 2. Preživljavanje bez radiografske progresije - stratifikovana analiza; Grupa pacijenata predviđena za lečenje (studija PCR3011)

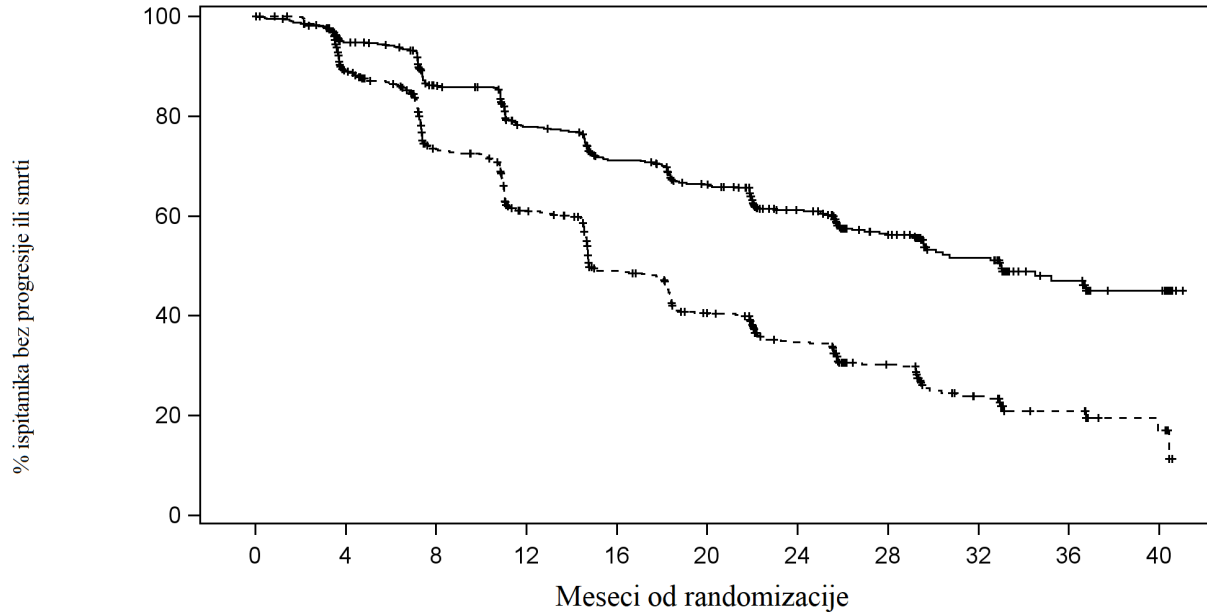
	AA-P	Placebo
Randomizovani ispitanici	597	602
Dogadjaj	239 (40,0%)	354 (58,8%)
Cenzurisano	358 (60,0%)	248 (41,2%)
Vreme do događaja (meseci)		
Medijana (95% CI)	33,02 (29,57; NP)	14,78 (14,69; 18,27)
Raspon	(0,0+; 41,0+)	(0,0+; 40,6+)
p vrednost ^a	< 0,0001	
<i>Hazard ratio</i> (95% CI) ^b	0,466 (0,394; 0,550)	

Napomena: + = cenzurisano zapažanje, NP = nije procenjeno. U definisanju rPFS događaja uzeti su u obzir radiografska progresija i smrt. AA-P ispitanici = ispitanici koji su primali abirateron-acetat i prednizon.

^ap vrednost iz *long-rank* testa stratifikovanog pomoću ECOG PS skora (0/1 ili 2) i visceralnih lezija (odsutnih ili prisutnih).

^b*Hazard ratio* je iz stratifikovanih proporcionalnih hazard modela. *Hazard ratio* < 1 je u korist AA-P.

Slika 1: Kaplan-Meier krive preživljavanja bez radiografske progresije; Grupa pacijenata predviđena za lečenje (studija PCR3011)



Ispitanici pod rizikom

	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40
Abirateron-acetat	597	533	464	400	353	316	251	177	102	51	21
Placebo	602	488	367	289	214	168	127	81	41	17	7

—+— Abirateron-acetat - - - + - - - Placebo

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

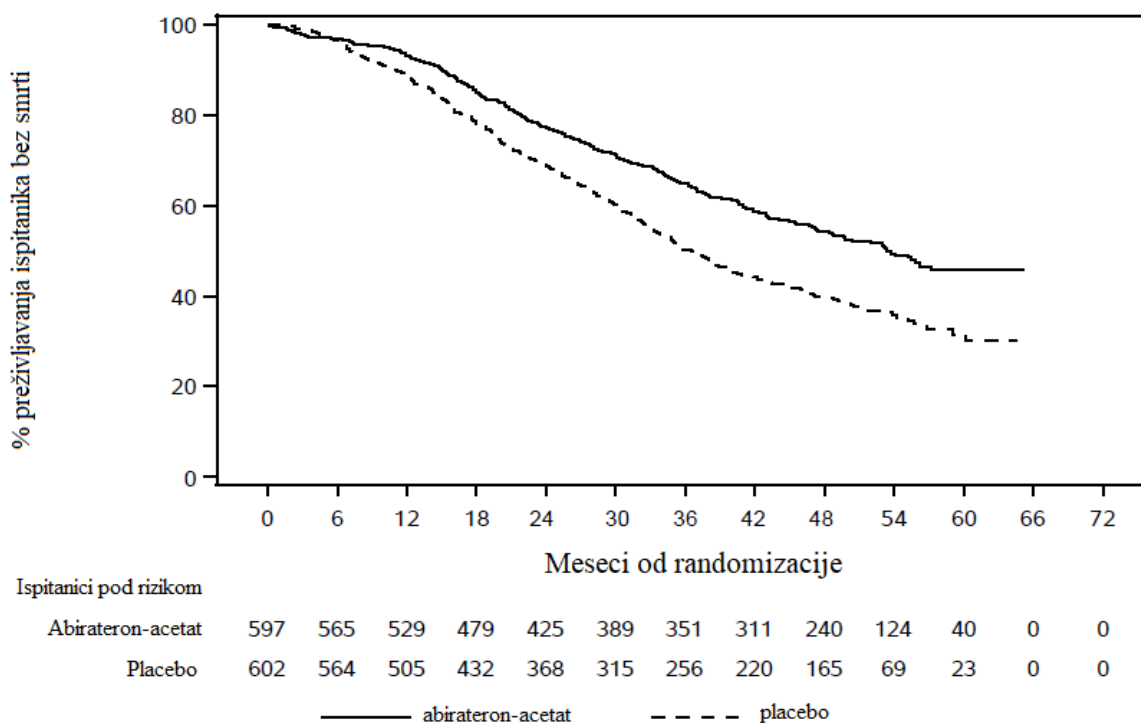
Tabela 3. Ukupno preživljavanje pacijenata lečenih abirateron-acetatom ili placebom u studiji PCR3011 (analiza grupe pacijenata predviđene za lečenje)

Ukupno preživljavanje	abirateron-acetat sa prednizonom (N=597)	Placebo (N=602)
Smrt (%)	275 (46%)	343 (57%)
Medijana preživljavanja (meseći)	53,3	36,5
(95% CI)	48,2; NP	(33,5; 40,0)
<i>Hazard ratio</i> (95% CI) ¹	0,66 (0,56; 0,78)	

NP = nije procenjeno

¹*Hazard ratio* je iz stratifikovanih proporcionalnih hazard modela. *Hazard ratio* < 1 je u korist abirateron-acetata sa prednizonom.

Slika 2. Kaplan-Meier krive ukupnog preživljavanja; grupa pacijenata predviđene za lečenje (studija 3011)



Analize podgrupa dosledno ukazuju na prednost lečenju abirateron-acetatom. Efekat terapije AA-P na rPFS i OS kroz unapred definisane podgrupe bio je povoljan i konzistentan u celokupnoj ispitivanoj populaciji, osim za podgrupu sa ECOG skorom 2 gde nije bio uočen trend prema koristi, iako mala veličina uzorka (n=40) ograničava donošenje značajnog zaključka.

Kao dodatak primećenim poboljšanjima u ukupnom peživljavanju i rPFS, pokazana je korist od abirateron-acetata u odnosu na placebo, u svim prospektivno definisanim sekundarnim parametrima praćenja ishoda..

Studija 302 (pacijenti koji nisu primali hemioterapiju)

U ovu studiju su uključivani pacijenti koji nisu lečeni hemioterapijom i koji su bili asimptomatski ili su imali blage simptome i kod kojih hemioterapija još uvek nije bila klinički indikovana. Skor od 0-1 na BPI-SF (engl. *Brief Pain Inventory-Short Form*) upitniku najjačeg bola u poslednjih 24 sata se smatrao asimptomatskim, a skor od 2-3 blago simptomatskim.

U studiji 302, (n=1088) medijana starosti uključenih pacijenata je bila 71 godina za pacijente koji su lečeni abirateron-acetatom uz prednizon ili prednizolon i 70 godina za pacijente koji su bili lečeni placebom uz prednizon ili prednizolon. Broj pacijenata koji je bio lečen abirateron-acetatom je bio po rasnoj pripadnosti: bela rasa 520 (95,4%), crna rasa 15 (2,8), azijati 4 (0,7%) i drugi 6 (1,1%). ECOG (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) status performansi je bio 0 za 76% pacijenata, i 1 za 24% pacijenata u obe grupe. Pedeset procenata pacijenata su imali samo metastaze na kostima, dodatnih 31% pacijenata je imalo metastaze na kostima i mekim tkivima ili limfnim čvorovima i 19% pacijenata je imalo samo metastaze na mekom tkivu ili limfnim čvorovima. Pacijenti sa visceralnim mestastazama su bili isključeni. Primarni ko-parametri praćenja efikasnosti terapije bili su ukupno preživljavanje i preživljavanje bez radiografske progresije (rPFS). Dodatno, uz primarne ko-parametre praćenja ishoda, korist lečenja je takođe procenjivana vremenom do uzimanja opioidnih lekova za kancerski bol, vremenom do inicijacije citotoksične hemioterapije, vremenom do pogoršanja skora ECOG statusa performansi ≥ 1 i vremenom do PSA progresije zasnovanom na kriterijumu Radne grupe za

kancer prostate 2 (engl. *Prostate Cancer Working Group-2*, PCWG2). Terapije u studiji su bile prekinute kada je došlo do nedvosmislene kliničke progresije. Terapije su takođe bile prekinute u vreme potvrđene radiografske progresije po nahođenju istraživača.

Preživljavanje bez radiografske progresije (rPFS) je procenjeno upotrebom ispitivanja sekvencijalnih slika (engl. *sequential imaging studies*) kao što je definisano PCWG2 kriterijumom (za lezije na kostima) i modifikovano Kriterijumom za evaluaciju odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*, RECIST) (za lezije na mekim tkivima). U analizi rPFS je korišćen centralni pregled radiografske procene progresije.

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

Tabela 4. Studija 302: Preživljavanje bez radiografske progresije kod pacijenata lečenih abirateron-acetatom ili placebo u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodnu orhiektomiju

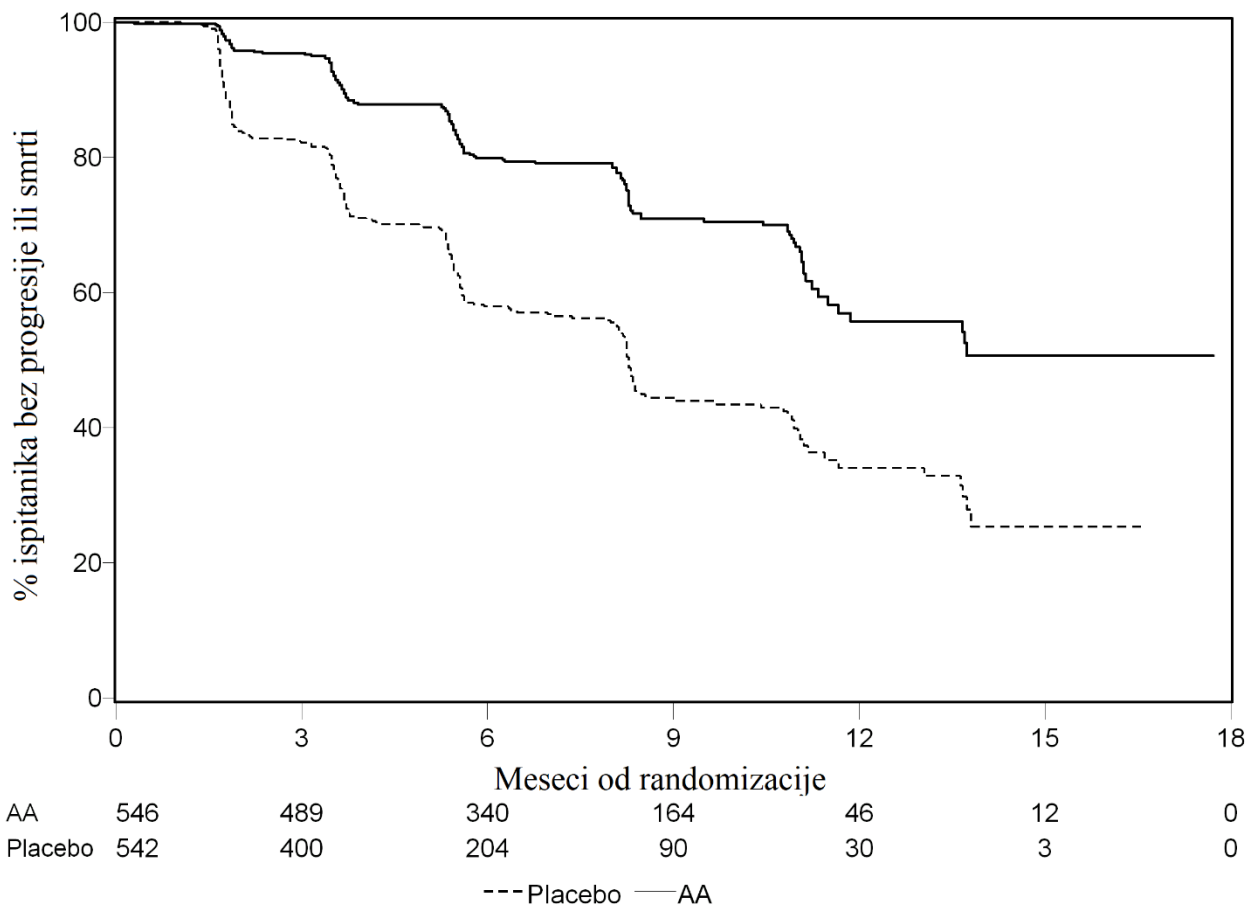
	abirateron-acetat (N=546)	Placebo (N=542)
Preživljavanje bez radiografske progresije (rPFS)		
Progresija ili smrtni ishod	150 (28%)	251 (46%)
Medijana rPFS u mesecima (95% CI)	Nije dostignut (11,66; NP)	8.3 (8,12; 8,54)
p-vrednost*	<0.0001	
<i>Hazard ratio</i> ** (95% CI)	0,425 (0,347; 0,522)	

NP = nije procenjeno

*p-vrednost je izvedena iz *log-rank* testa stratifikovanog po ECOG skor statusa performansi (0-1)

***Hazard ratio* < 1 daje prednost abirateron-acetatu.

Slika 3. *Kaplan-Meier* krive preživljavanja bez radiografske progresije kod pacijenata koji su dobijali ili abirateron-acetat ili placebo u kombinaciji sa prednizonom ili prednizonom uz analoge LHRH ili sa prethodnom orhiektomijom



AA = abirateron-acetat

Međutim, nastavljeno je prikupljanje podataka od pacijenata do druge interim analize ukupnog preživljavanja (OS). Radiografska procena istraživača rPFS, izvršena kao kontrolna analiza praćenja osetljivosti, prikazana je u Tabeli 5 i na Slici 4.

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

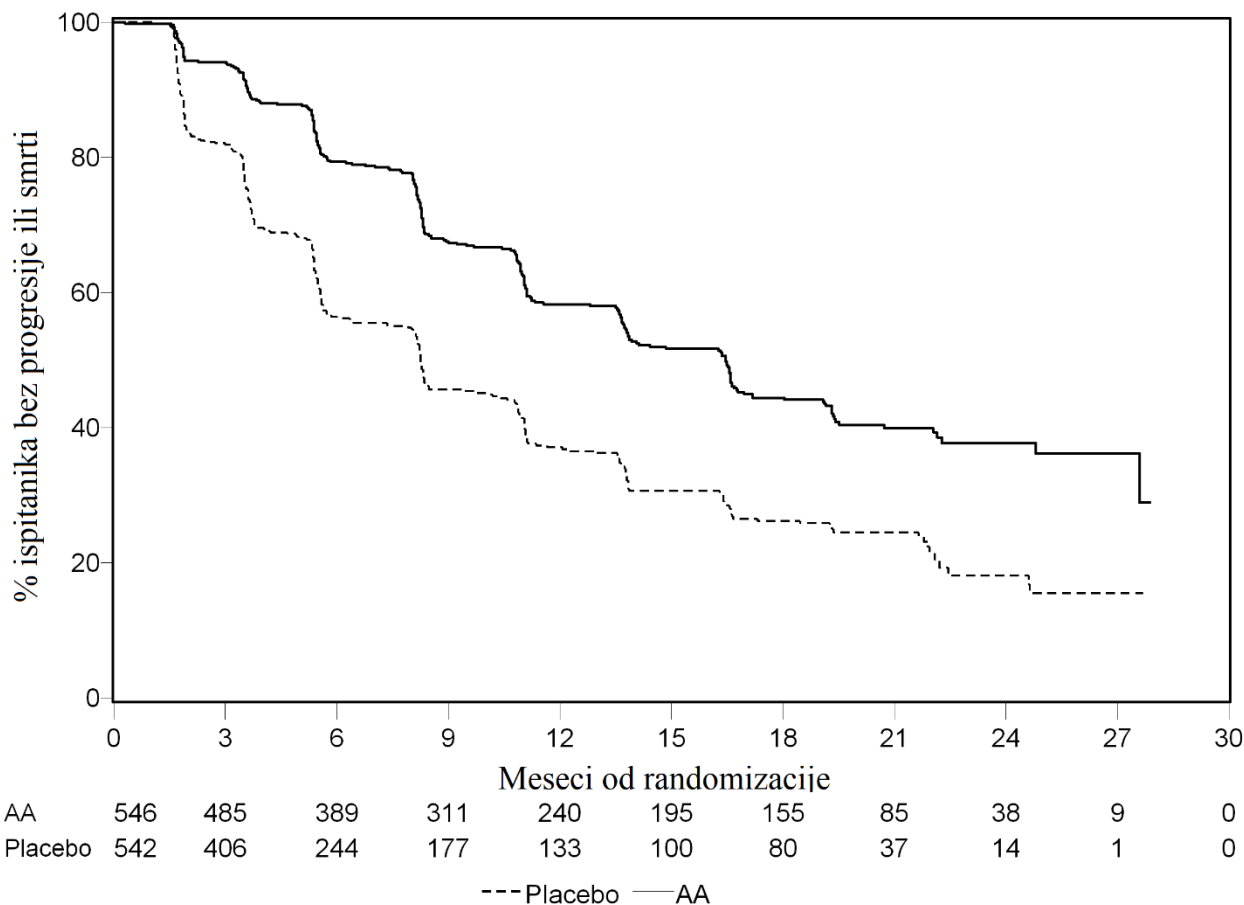
Tabela 5: Studija 302: Preživljavanje bez radiografske progresije kod pacijenata lečenih abirateron-acetatom ili placebo u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili pre orhiektomije (Druga interim analiza ukupnog preživljavanja (OS) - Ocena istraživača)

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

*p-vrednost je izvedena iz log-rank testa stratifikovanog po ECOG skor statusa performansi (0 ili 1)

**Hazard ratio < 1 daje prednost abirateron-acetatu.

Slika 4. Kaplan-Meier krive preživljavanja bez radiografske progresije kod pacijenata koji su primali ili abirateron-acetat ili placebo u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili sa prethodnom orhiektomijom (Druga interim analiza ukupnog preživljavanja (OS) - Ocena istraživača)



AA = abirateron-acetat

Planirana interim analiza (IA) ukupnog preživljavanja (OS) izvedena je nakon zabeležena 333 smrtna ishoda. Ispitivanje je bilo otkriveno (engl. *unblinded*) radi značaja uočene kliničke koristi, pa je pacijentima u placebo

grupi bilo ponuđeno lečenje abirateron-acetatom. Ukupno preživljavanje bilo je duže uz abirateron-acetat 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 unapred definisanu granicu prekida za statističku značajnost (videti Tabelu 4). Nastavlja se praćenje preživljavanja nakon ove interim analize.

Planirana finalna analiza ukupnog preživljavanja (OS) je sprovedena nakon 741 smrtna ishoda (medijana praćenja od 49 meseci). Umrlo je 65% (354 od 546) pacijenata koji su lečeni abirateron-acetatom, u odnosu na 71% (387 od 542) pacijenata koji su dobijali placebo. Statistički značajna korist za OS u korist grupe koja je dobijala abirateron-acetat je prikazana kroz 19,4% smanjenja za rizik od smrtnog ishoda (HR=0,806; 95% CI: [0,697; 0,931], p=0,0033) i poboljšanja u medijana OS od 4,4 meseca (abirateron-acetat 34,7 meseca, placebo 30,3 meseca) (videti Tabelu 6 i Sliku 5). Ovo poboljšanje je pokazano kod čak 44% pacijenata u placebo grupi koja je dobila abirateron-acetat kao narednu terapiju.

Tabela 6. Studija 302: Ukupno preživljavanje pacijenata lečenih ili abirateron-acetatom ili placebo u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili uz prethodnu orhiektomiju

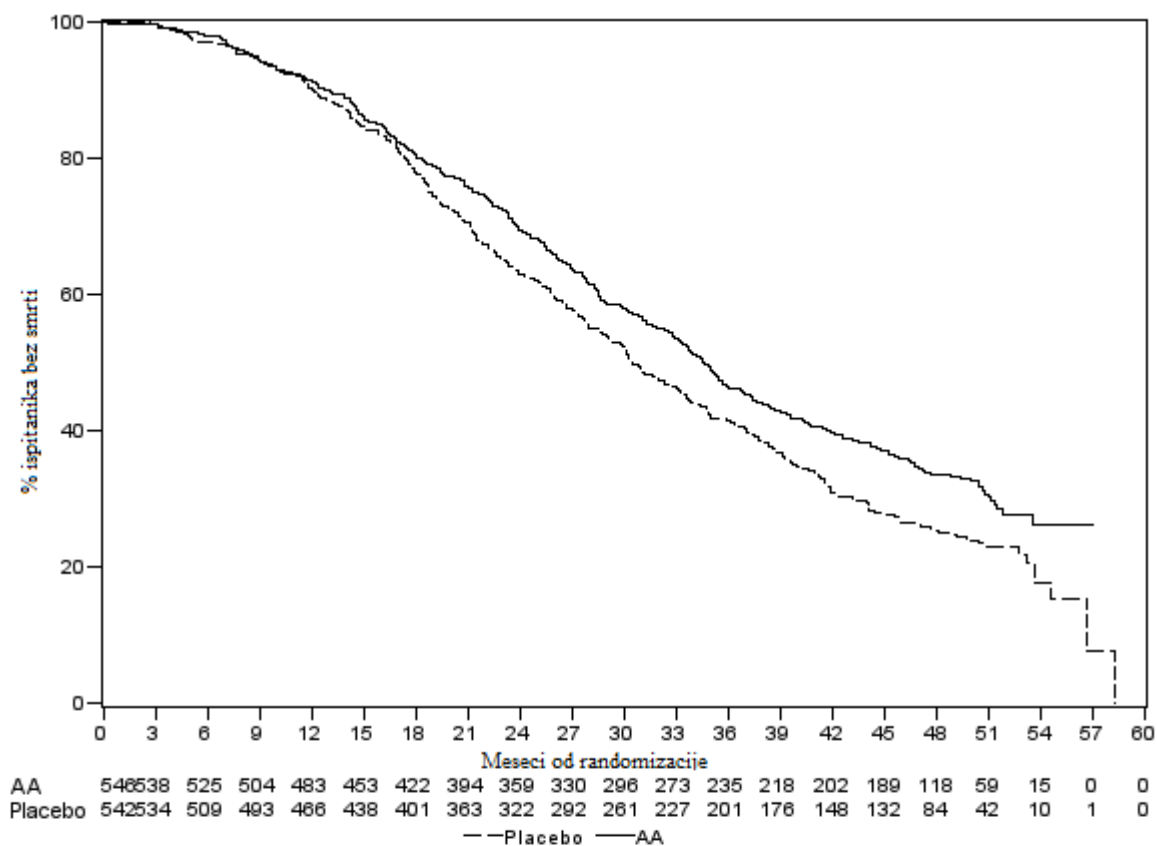
	abirateron-acetat (N=546)	placebo (N=542)
Interim analiza preživljavanja		
Smrtni ishod(%)	147 (27%)	186 (34%)
Medijana preživljavanja (u mesecima) (95% CI)	Nije dostignut (NP; NP)	27,2 (25,95; NP)
p-vrednost*	0,0097	
<i>Hazard ratio</i> ** (95% CI)	0,752 (0,606; 0,934)	
Finalna analiza preživljavanja		
Smrtni ishod	354 (65%)	387 (71%)
Medijana ukupnog preživljavanja u mesecima (95% CI)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
p-vrednost*	0,0033	
<i>Hazard ratio</i> ** (95% CI)	0,806 (0,697; 0,931)	

NP = nije procenjeno

*p-vrednost je izvedena iz *log-rank* testa stratifikovanog po ECOG skor performans statusa (0-1)

***Hazard ratio* < 1 ide u korist abirateron-acetatu.

Slika 5. Kaplan-Meier krive preživljavanja kod pacijenata koji su primali ili abirateron-acetat ili placebo u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili sa prethodnom orhiektomijom, finalna analiza



AA = abirateron-acetat

Pored uočenih poboljšanja u ukupnom preživljavanju i rPFS, korist terapije abirateron-acetatom u odnosu na placebo je pokazana u svim sekundarnim parametrima praćenja ishoda, kao što sledi:

Vreme do progresije PSA zasnovano na kriterijumima PCWG2: Medijana vremena do PSA progresije je bila 11,1 mesec za pacijente koji su primali abirateron-acetat i 5,6 meseci za pacijente koji su primali placebo (HR=0,488; 95% CI: [0,420; 0,568], $p < 0,0001$). Vreme do pogresije vrednosti PSA je bilo aproksimativno udvostručeno sa terapijom abirateron-acetatom (HR=0,488). Udeo ispitanika sa potvrđenim PSA odgovorom je bio veći u grupi koja je primala abirateron-acetat nego u grupi koja je primala placebo (62% prema 24%; $p < 0,0001$). Od ispitanika sa merljivim oboljenjem mekog tkiva koji su primali abirateron-acetat, značajno je povećan broj potpunih ili parcijalnih tumorskih odgovora na lečenje.

Vreme do primene opioidnih lekova za kancerski bol: medijana vremena do upotrebe opijata za bol kod karcera prostate, u vreme finalne analize je bila 33,4 meseca za pacijente koji su primali abirateron-acetat, dok je u grupi koja je primala placebo bila 23,4 meseca (HR=0,721; 95% CI: [0,614; 0,846], $p < 0,0001$).

Vreme do početka citotoksične hemioterapije: Medijana vremena do početka citotoksične hemioterapije je bila 25,2 meseca kod pacijenata koji su primali abirateron-acetat i 16,8 meseci kod pacijenata koji su primali placebo (HR=0,580; 95% CI: [0,487; 0,691], $p < 0,0001$).

Vreme do pogoršanja skora ECOG statusa performansi do tačke ≥ 1 : Medijana vremena do pogoršanja skora ECOG statusa performansi do tačke ≥ 1 je bila 12,3 meseca kod pacijenata koji su primali abirateron-acetat i 10,9 meseci kod pacijenata koji su primali placebo (HR=0,821; 95% CI: [0,714, 0,943], p=0,0053).

Sledeći parametri efikasnosti studije pokazali su statistički značajnu prednost u korist terapije abirateron-acetatom:

Objektivni odgovor: Objektivni odgovor definisan je kao udeo ispitanika sa merljivom bolešću (prisustvo najmanje jedne merljive lezije, engl. *measurable disease*), koji postižu potpuni ili parcijalni odgovor prema kriterijumu RECIST (da bi se limfni čvor posmatrao kao ciljna lezija, njegova veličina na početku trebalo bi da bude ≥ 2 cm). Udeo ispitanika sa merljivom bolešću na početku, koji su imali objektivni odgovor bio je 36% u grupi sa abirateron-acetatom i 16% u placebo grupi (p < 0,0001).

Bol: Terapija abirateron-acetatom značajno je smanjila rizik od progresije intenziteta prosečnog bola za 18% u poređenju sa placebo (p=0,0490). Medijana vremena do progresije bila je 26,7 meseci u grupi sa abirateron-acetatom i 18,4 meseci u placebo grupi.

Vreme do smanjenja FACT-P (engl. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*) (ukupan skor): Terapija abirateron-acetatom smanjuje rizik od pada FACT-P (ukupan skor) za 22% u odnosu na placebo (p=0,0028). Medijana vremena do pada u FACT-P (ukupan skor) bila je 12,7 meseci u grupi koja je primala abirateron-acetat i 8,3 meseca u grupi koja je primala placebo.

Studija 301 (pacijenti koji su prethodno primili hemioterapiju)

Studija 301 uključila je pacijente koji su prethodno primili docetaksel. Kod pacijenata nije bila obavezna pojava progresija bolesti dok su na docetakselu, jer je zbog toksičnosti ove hemioterapije moglo doći do prestanka primene leka. Pacijenti su se održavali na lekovima u ispitivanju do progresije vrednosti PSA (potvrđen 25%-tni porast u odnosu na pacijentove početne vrednosti/nadir) uz protokol definisane radiografske progresije i simptomatske ili kliničke progresije. Pacijenti koji su kancerom prostate prethodno lečili ketokonazolom nisu uključivani u ovo ispitivanje. Primarna mera ishoda efikasnosti ispitivanja bilo je ukupno preživljavanje.

Medijana starosti uključenih pacijenata bila je 69 godina (raspon 39-95). Raspodela pacijenata lečenih abirateron-acetatom prema rasnoj pripadnosti bila je sledeća: 737 belaca (93,2%), 28 crnaca (3,5%), 11 azijata (1,4%) i 14 ostalih (1,8%). 11% uključenih pacijenata ocenjeno je ocenom 2 na ECOG skali; 70% pacijenata imalo je radiografski dokaz progresije bolesti sa ili bez progresije vrednosti PSA; 70% pacijenata prethodno je primilo jednu, a 30% dve citotoksične hemioterapije. Metastaze u jetri bile su prisutne kod 11% pacijenata lečenih abirateron-acetatom.

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

Tabela 7. Ukupno preživljavanje pacijenata lečenih abirateron-acetatom ili placebom u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodnu orhidektomiju

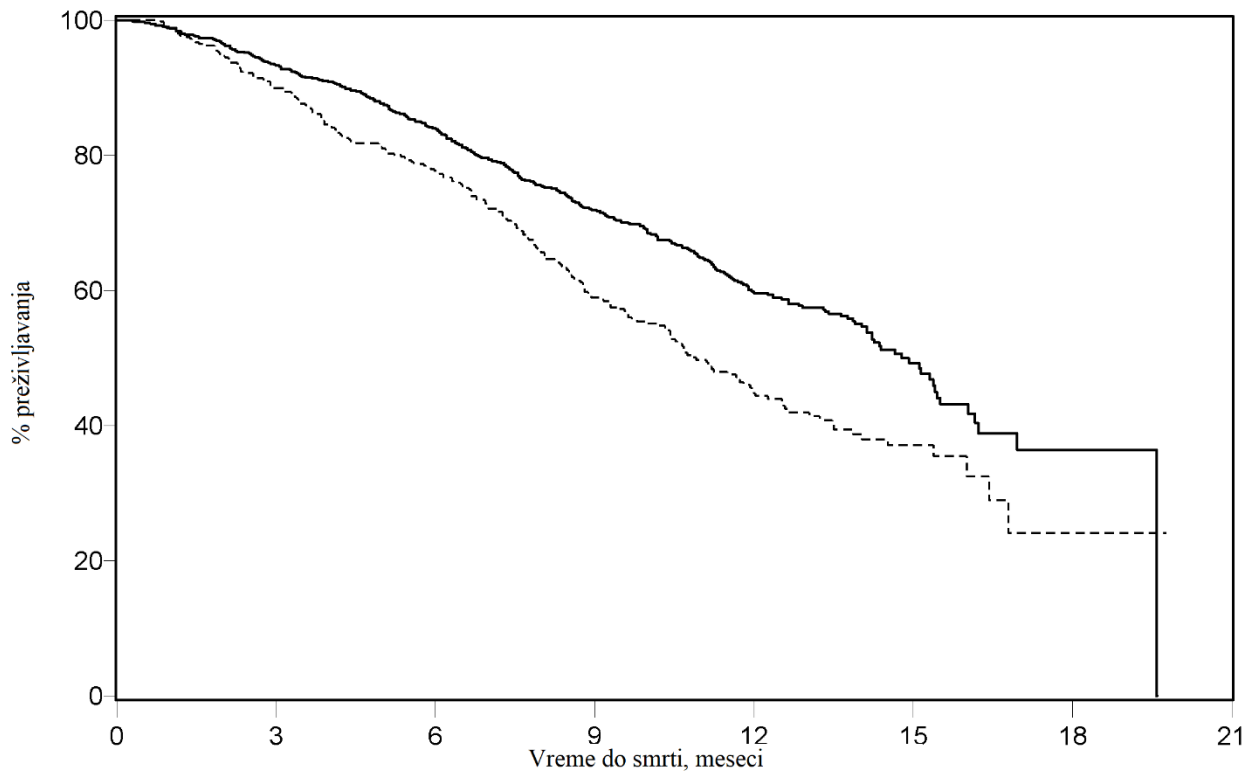
	abirateron-acetat (N=797)	placebo (N=398)
Primarna analiza preživljavanja		
Smrtni ishod (%)	333 (42%)	219 (55%)
Medijana preživljavanja (meseći) (95% CI)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
p-vrednost ^a	< 0,0001	
<i>Hazard ratio</i> (95% CI) ^b	0,646 (0,543; 0,768)	
Dopunjena analiza preživljavanja		
Smrtni ishod	501 (63%)	274 (79%)
Medijana ukupnog preživljavanja (meseći) (95% CI)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
<i>Hazard ratio</i> (95% CI) ^b	0,740 (0,638; 0,859)	

^ap-vrednost je izvedena iz log-rank testa stratifikovanog po ECOG skor statusa performansi (0-1 prema 2), skor bola (prisutan prema odsutan), broju prethodnih hemioterapijskih režima (1 prema 2), i vrsti progresije bolesti (samo PSA ili i prema radiografskoj progresiji).

^b*Hazard ratio* je izveden iz stratifikovanog modela proporcionalnih hazarda. *Hazard ratio* < 1 daje prednost abirateron-acetatu.

U svim vremenskim tačkama u kojima su ocenjivani rezultati nakon prvih meseci lečenja, preživeo je veći udeo pacijenata lečenih abirateron-acetatom u odnosu na udeo pacijenata koji su primali placebo (videti Sliku 6).

Slika 6: Kaplan-Meier krive preživljanja pacijenata lečenih abirateron-acetatom ili placebo u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodnu orhidektomiju



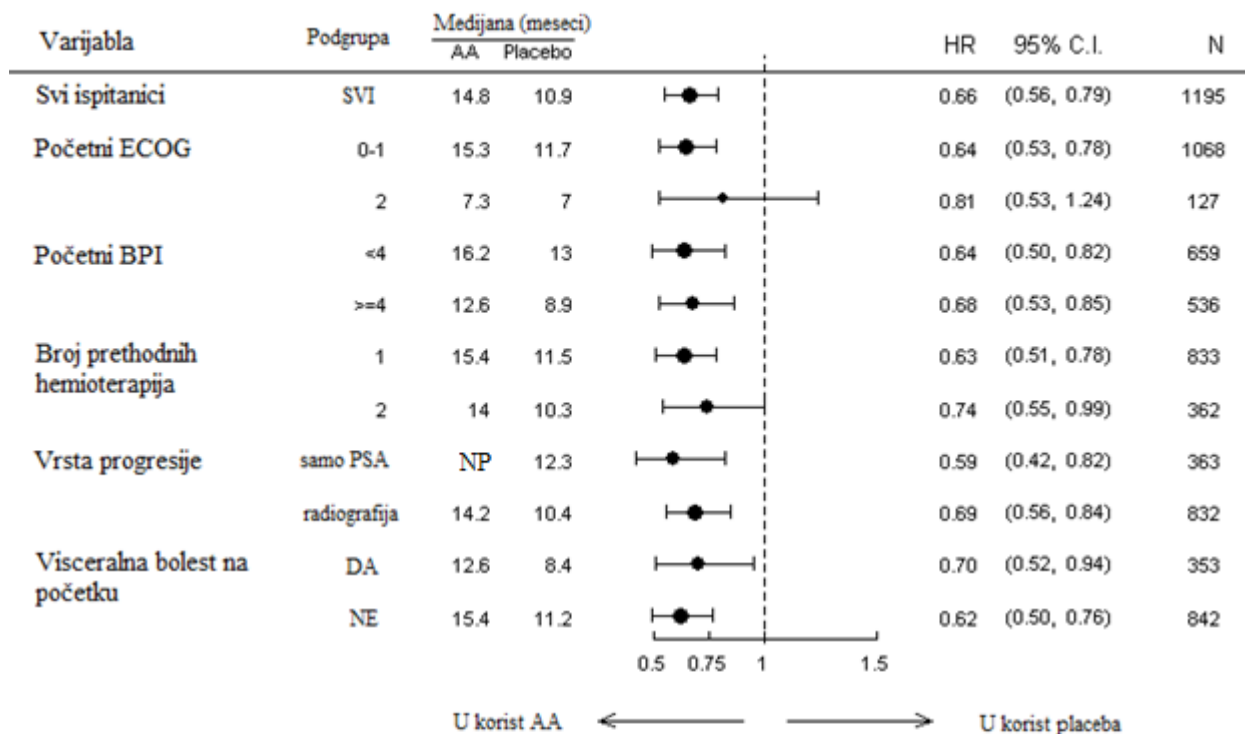
AA	797	736	657	520	282	68	2	0
Placebo	398	355	306	210	105	30	3	0

--- Placebo — AA

AA = abirateron-acetat

Analiza preživljanja po podgrupama pokazala je doslednu korist od lečenja abirateron-acetatom za preživljanje (videti Sliku 7).

Slika 7. Ukupno preživljavanje po podgrupama: Hazard ratio i interval poverenja 95%



AA=abirateron-acetat; BPI= Kratak upitnik za bol (engl. *Brief Pain Inventory*); C.I.=interval poverenja; ECOG=skor performansi (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*); HR=hazard ratio; NP=nije procenjeno.

Osim uočenog poboljšanja ukupnog preživljavanja, svi sekundarni parametri praćenja efikasnosti išli su u korist abirateron-acetata i bili su statistički značajne nakon prilagođavanja za višestruke testove, kako sledi:

Pacijenti koji su primali abirateron-acetat imali su značajno veći odgovor na lečenje meren preko vrednosti ukupnog PSA (definisan kao smanjenje $\geq 50\%$ u odnosu na početne vrednosti), u poređenju sa pacijentima koji su primali placebo, 38% prema 10%, $p < 0,001$.

Medijana vremena do progresije vrednosti PSA bila je 10,2 meseca kod pacijenata lečenih abirateron-acetatom, a 6,6 meseci kod pacijenata koji su primali placebo (HR=0,580; 95% CI: [0,462; 0,728], $p < 0,0001$).

Medijana preživljavanja bez radiološke progresije bolesti iznosila je 5,6 meseci kod pacijenata lečenih abirateron-acetatom, a 3,6 meseci kod pacijenata koji su primali placebo (HR=0,673; 95% CI: [0,585; 0,776], $p < 0,0001$).

Bol

Udeo pacijenata sa ublaženim simptomima bola bio je statistički značajno veći u grupi lečenoj abirateron-acetatom nego u grupi koja je primala placebo (44% prema 27%, $p=0,0002$). Pacijent koji je reagovao na ublažavanje bola definisan je kao onaj pacijent koji je tokom prethodna 24 sata osetio najmanje 30%-tno smanjenje najjačeg bola u odnosu na početni, prema kratkom upitniku za bol (BPI-SF), bez povećanja doze analgetika u dve uzastopne posete u razmaku od četiri nedelje. Ublažavanje bola analizirano je samo kod pacijenata sa početnim intenzitetom bola ≥ 4 i najmanje jednim rezultatom procene bola nakon početka lečenja (N=512).

Progresiju bola imao je manji udeo pacijenata lečenih abirateron-acetatom u poređenju sa pacijentima koji su primali placebo nakon 6 (22% prema 28%), 12 (30% prema 38%) i 18 meseci (35% prema 46%). Progresija bola definisana je kao $\geq 30\%$ -tni porast najjačeg inteziteta bola prema BPI-SF tokom prethodna 24 sata u odnosu na početni, bez smanjenja doze analgetika zabeležen u dve uzastopne posete, ili $\geq 30\%$ -tno povećanje doze analgetika zabeleženo u dve uzastopne posete. Vreme do progresije bola na 25. percentilu bilo je 7,4 meseca u grupi lečenoj abirateron-acetatom u odnosu na 4,7 meseci u grupi koja je primala placebo.

Događaji povezani sa koštanim sistemom

Manji udeo pacijenata u grupi lečenoj abirateron-acetatom nego u grupi koja je primala placebo imao je događaje u vezi sa koštanim sistemom nakon 6 meseci (18% prema 28%), 12 meseci (30% prema 40%) i 18 meseci (35% prema 40%). Vreme do nastupa prvog događaja povezanog sa koštanim sistemom na 25. percentilu u u grupi lečenoj abirateron-acetatom bilo je dva puta duže nego u kontrolnoj grupi, 9,9 meseci prema 4,9 meseci. Događaj povezan sa koštanim sistemom definisan je kao patološka fraktura, kompresija kičmene moždine, palijativno zračenje kosti ili hirurška intervencija na kosti.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove izuzela je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja abirateron-acetata u svim podgrupama pedijatrijske populacije u uznapredovalom kanceru prostate. Videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon davanja abirateron-acetata, farmakokinetika abiraterona i abirateron-acetata ispitivana je kod zdravih ispitanika, pacijenata sa uznapredovalim metastatskim kancerom prostate i ispitanicima bez karcinoma sa oštećenjem funkcije bubrega ili jetre. Abirateron-acetat se brzo konvertuje *in vivo* u abirateron, inhibitor biosinteze androgena (videti odeljak 5.1).

Resorpcija

Nakon oralne primene abirateron-acetata na prazan želudac, vreme do postizanja maksimalne koncentracije abiraterona u plazmi iznosi približno 2 sata.

Primena abirateron-acetata sa hranom, u poređenju sa primenom na prazan želudac (našte) dovodi do povećanja srednje systemske izloženosti abirateronu, do 10 puta (PIK) i do 17 puta (C_{max}), zavisno od sadržaja masti u obroku. O obzirom na uobičajene razlike u sadržaju i sastavu obroka, uzimanje abirateron-acetata uz obroke može da dovede do velikih varijacija u izloženosti leku. Prema tome, abirateron-acetat se ne sme uzimati sa hranom. Abirateron-acetat treba uzimati najmanje dva sata posle obroka i nakon uzimanja leka se još najmanje jedan sat ne sme uzimati nikakva hrana. Tablete treba progutati cele, sa vodom (videti odeljak 4.2).

Distribucija

Vezivanje ^{14}C -abiraterona za proteine plazme u humanoj plazmi iznosi 99,8%. Prividni volumen distribucije je procenjen na 5,630 L, što govori da se abirateron ekstenzivno distribuira u periferna tkiva.

Biotransformacija

Nakon oralne primene ^{14}C -abirateron-acetata u obliku kapsula, abirateron-acetat se hidrolizuje u abirateron, koji se potom metaboliše uključujući sulfataciju, hidroksilaciju i oksidaciju, prvenstveno u jetri. Većina radioaktivnosti u cirkulaciji (približno 92%) nalazi se u obliku metabolita abiraterona. Od 15 metabolita koji se mogu detektovati, na 2 glavna metabolita, abirateron-sulfat i N-oksid abirateron-sulfat, otpada po oko 43% ukupne radioaktivnosti.

Eliminacija

Srednje poluvreme eliminacije abiraterona u plazmi iznosi približno 15 časova na osnovu podataka dobijenih na zdravim ispitanicima. Nakon oralne primene 1000 mg ^{14}C -abirateron-acetata, približno 88% radioaktivne doze

izlučuje se fecesom, a 5% urinom. Glavna jedinjenja prisutna u fecesu su nepromenjen abirateron-acetat i abirateron (oko 55% odnosno 22% primenjene doze, redom).

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika abirateron-acetata poređena je kod ispitanika sa postojećim blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klase A, odnosno B) i u kontrolnoj grupi zdravih ispitanika. Sistemsko izlaganje abirateronu posle jedne oralne doze od 1000 mg povećava se za oko 11% kod ispitanika sa već postojećom blagim oštećenjem funkcije jetre, a 260% kod onih koji čija je funkcija jetre već umereno oštećena. Srednje poluvreme eliminacije abiraterona produženo je na oko 18 časova kod ispitanika sa blagom insuficijencijom jetre i na oko 19 časova kod ispitanika sa umerenom insuficijencijom jetre.

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

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa već postojećom blagim oštećenjem funkcije jetre. Upotrebu abirateron-acetata treba pažljivo proceniti kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre kod kojih korist treba da jasno prevazilazi mogući rizik (videti odeljke 4.2 i 4.4). Abirateron-acetat ne treba davati pacijentima sa teškom insuficijencijom jetre (videti odeljke 4.2, 4.3, 4.4).

Kod pacijenata kod kojih se razvije hepatotoksičnost tokom terapije može biti potrebna obustava terapije ili prilagođavanje doze (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika abirateron-acetata upoređena je kod pacijenata sa terminalnom fazom bubrežne bolesti koji su na stabilnom programu hemodijalize sa usklađenim kontrolnim ispitanicima čija je funkcija bubrega normalna. Sistemsko izlaganje abirateronu posle pojedinačne oralne doze od 1000 mg nije povećano kod ispitanika u terminalnoj fazi bubrežne bolesti koji su na dijalizi. Davanje ovog leka pacijentima sa oštećenjem funkcije bubrega, uključujući i teško oštećenje funkcije bubrega, ne zahteva smanjenje doze (videti odeljak 4.2). Međutim, nema kliničkih iskustava kod pacijenata sa kancerom prostate i teškim oštećenjem funkcije bubrega. Savetuje se oprez kod ovih pacijenata.

5.3 Pretklinički podaci o bezbednosti leka

U svim studijama toksičnosti na životinjama, koncentracije slobodnog testosterona u krvi su bile značajno smanjene. Kao rezultat, uočene su promene u vidu smanjene mase organa i morfoloških i/ili histopatoloških promena u reproduktivnim organima, i nadbubrežnim žlezdama, hipofizi i mlečnim žlezdama. Sve promene su bile kompletno ili parcijalno reverzibilne. Promene u reproduktivnim organima i androgen-senzitivnim organima su u skladu sa farmakologijom abiraterona. Sve hormonske promene koje su bile povezane sa terapijom su bile reverzibilne ili je pokazana tendencija oporavka nakon 4-nedeljnog perioda oporavka.

U studijama ispitivanja plodnosti kod ženki i mužjaka pacova, abirateron-acetat uticao je na smanjenje plodnosti, što je bilo potpuno reverzibilno u toku 4 do 16 nedelja nakon prestanka terapije abirateron-acetatom.

U studijama razvojne toksičnosti koje su rađene na pacovima, abirateron-acetat je uticao na trudnoću uključujući smanjenje fetalne težine i preživljavanje. Uočeni su efekti na spoljne genitalije, iako abirateron-acetat nije bio teratogen.

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

Izuzev promena na reproduktivnim organima koje su zabeležene u svim toksikološkim ispitivanjima na životinjama, pretklinički podaci ne ukazuju na posebne opasnosti za ljude na osnovu konvencionalnih ispitivanja farmakološke bezbednosti, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala. Abirateron-acetat nije bio kancerogen u 6-mesečnim studijama na transgenskim (Tg.rasH2) miševima. U 24-mesečnim studijama karcinogenosti kod pacova, abirateron-acetat je povećao incidencu neoplazmi intersticijalnih ćelija u testisima. Ovaj slučaj se smatra povezanim sa farmakološkim dejstvom abiraterona i da je specifičan za pacove. Abirateron-acetat nije bio karcinogen kod ženki pacova.

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete

Laktoza, monohidrat;
Celuloza, mikrokristalna;
Kroskarmeloza-natrijum;
Hipromeloza 2910;
Natrijum-laurilsulfat;
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
Magnezijum-stearat;

Film obloga tablete

Polivinilalkohol;
Titan-dioksid;
Makrogol;
Talk;
Gvožđe-(III)-oksid, crveni (E 172);
Gvožđe-(III)-oksid, crni (E 172).

6.2. Inkompatibilije

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4 Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je providni ili neprovidni PVC/PVDC/Al blister sa 10 film tableta.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 6 blistera (ukupno 60 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Na osnovu mehanizma delovanja, ovaj lek može da naškodi plodu u razvoju; zbog toga, trudnice i žene u reproduktivnom dobu ne treba da rukuju njime bez zaštite, odnosno bez rukavica.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa lokalnim propisima.

Ovaj lek može predstavljati rizik po vodenu sredinu (videti odeljak 5.3).

7. NOSILAC DOZVOLE

CORAPHARM D.O.O.
Venac Stepe Stepanovića 22
Sombor

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj prve dozvole: 515-01-00906-20-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 08.02.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2022.

NAPOMENA: Ovaj Sažetak karakteristika leka je korigovan u skladu sa Rešenjem o ispravci broj: 515-14-00034-2022-8-003 od 18.03.2022.