

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Abirateron Zentiva[®], 500 mg, film tablete
INN: abirateron

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 500 mg abirateron-acetata.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedna film tableta sadrži 241 mg laktoze i 12 mg natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Film tablete ovalnog oblika, ružičaste boje, dužine oko 19 mm i širine 11 mm, sa utisnutom oznakom „A7TN“ sa jedne strane i oznakom „500“ sa druge strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Abirateron Zentiva je indikovano u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom za:

- terapiju novodijagnostikovanog hormonski osetljivog metastatskog kancera prostate visokog rizika (engl. *metastatic hormone sensitive prostate cancer*, mHSPC) kod odraslih muškaraca u kombinaciji sa androgen deprivacionom terapijom (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 su simptomi bolesti blagi nakon neuspešne androgen deprivacione terapije i kod kojih hemioterapija još nije klinički indikovana (videti odeljak 5.1).
- terapiju metastatskog kancera prostate koji je rezistentan na kastraciju (engl. *metastatic castration resistant prostate cancer*, 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 propisuju lekari odgovarajuće specijalnosti.

Doziranje

Preporučena doza je 1000 mg (dve tablete od 500 mg) kao pojedinačna dnevna doza koja se ne sme uzimati sa hranom (videti ispod 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 Zentiva se uzima sa 5 mg prednizona ili prednizolona jednom dnevno.

Za mCRPC, lek Abirateron Zentiva 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 abirateronom 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 prva tri meseca terapije, a potom jednom mesečno. Krvni pritisak, koncentraciju kalijuma u serumu i retenciju tečnosti treba kontrolisati jednom mesečno. Ipak, pacijente sa značajnim rizikom od kongestivne srčane insuficijencije treba pratiti na svake 2 nedelje u toku prva 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 Zentiva, 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 odgovarajuću medicinsku pomoć. Terapiju lekom Abirateron Zentiva ne treba ponovo započinjati dok se simptomi toksičnosti ne povuku na stepen 1 ili na početne vrednosti.

U slučaju da se propusti dnevna doza bilo leka Abirateron Zentiva, prednizona ili prednizolona, terapiju treba nastaviti sutradan 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 iznad gornje granice normale), terapiju treba odmah obustaviti (videti odeljak 4.4). Kada se vrednosti funkcionalnih testova jetre pacijenta vrate na početne vrednosti, može se ponovo uvesti terapija, ali sa smanjenom dozom od 500 mg (jedna tableta od 500 mg) jednom dnevno. Kod pacijenata kod kojih se ponovo započinje terapija, vrednost transaminaza u serumu treba kontrolisati najmanje jednom na svake dve nedelje tokom prva tri meseca, a potom jednom mesečno. Ako se hepatotoksičnost ponovo pojavi, i sa smanjenom dozom od 500 mg dnevno, terapiju treba trajno prekinuti.

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

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu 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 pojedinačnih oralnih doza abirateron-acetata od 1000 mg (videti odeljak 5.2). Nema podataka o kliničkoj bezbednosti i efikasnosti višestrukih doza abirateron-acetata kada se daje pacijentima sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klase B ili C). Kod ovih pacijenata nije moguće predvideti prilagođavanje doze. Primenu leka Abirateron Zentiva treba pažljivo proceniti kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre, kod kojih korist primene treba da jasno prevazilazi mogući rizik (videti odeljke 4.2 i 5.2). Lek Abirateron Zentiva se ne sme primenjivati kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije neophodno prilagođavanje 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

Nema relevantne primene leka Abirateron Zentiva u pedijatrijskoj populaciji.

Način primene

Lek Abirateron Zentiva je namenjen za oralnu upotrebu.

Tablete se moraju uzeti kao pojedinačna doza jednom dnevno na prazan stomak. Lek Abirateron Zentiva se mora uzimati najmanje dva sata posle jela i hrana se ne sme konzumirati najmanje jedan sat nakon uzimanja leka. Tablete se moraju progutati cele, sa vodom.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Žene koje su trudne ili koje bi mogle biti trudne (videti odeljak 4.6).
- Teško oštećenje funkcije jetre (*Child-Pugh* klase C (videti odeljke 4.2, 4.4 i 5.2)).
- Lek Abirateron Zentiva 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 povećanih vrednosti mineralokortikoida

Lek Abirateron Zentiva može izazvati hipertenziju, hipokalemiju i retenciju tečnosti (videti odeljak 4.8) kao posledicu povećanja vrednosti mineralokortikoida usled inhibicije CYP17 (videti odeljak 5.1). Istovremena primena sa kortikosteroidima suprimira oslobađanje adenokortikotropnog hormona (ACTH) što dovodi do smanjene incidence i težine ovih neželjenih reakcija. Potreban je oprez pri lečenju pacijenata čija već postojeća medicinska stanja mogu biti pogoršana povećanjem krvnog pritiska, hipokalemijom (npr. kod onih koji uzimaju kardioprotektivne glikozide) ili zadržavanjem tečnosti (npr. kod onih sa srčanom insuficijencijom, teškom ili nestabilnom anginom pektoris, nedavnim infarktom miokarda ili ventrikularnom aritmijom i kod onih sa teškim oštećenjem bubrežne funkcije).

Lek Abirateron Zentiva treba oprezno primenjivati kod pacijenata sa kardiovaskularnim bolestima u anamnezi. U studije faze 3 sprovedene sa lekom abirateron nisu uključeni pacijenti sa nekontrolisanom hipertenzijom, klinički značajnim oboljenjem srca što se manifestovalo infarktom miokarda ili arterijskim trombotičkim događajem u prethodnih 6 meseci, pacijenti sa teškom ili nestabilnom anginom ili srčanom insuficijencijom klase III ili IV (studija 301) ili klase II do IV (studije 3011 i 302) po NYHA klasifikaciji (engl. *New York Heart Association*) ili pacijenti kod kojih je izmerena srčana ejekciona frakcija < 50%. Pacijenti sa atrijalnom fibrilacijom ili drugim srčanim aritmijama koje zahtevaju medicinsku terapiju su bili isključeni iz studija 3011 i 302. Nije utvrđena bezbednost primene kod pacijenata koji imaju ejekcionu 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 (u studijama 3011 i 302) (videti odeljke 4.8 i 5.1).

Pre lečenja pacijenata sa značajnim rizikom za nastanak kongestivne srčane insuficijencije (npr. srčana insuficijencija, nekontrolisana hipertenzija ili srčani događaji kao što je ishemijska bolest srca u anamnezi) treba razmotriti dobijanje procene srčane funkcije (npr. ultrazvuk srca). Pre terapije lekom Abirateron Zentiva, treba lečiti srčanu insuficijenciju i optimizirati srčanu funkciju. Hipertenziju, hipokalemiju i retenciju tečnosti treba korigovati i kontrolisati. Tokom terapije treba kontrolisati krvni pritisak, koncentraciju kalijuma u serumu, retenciju tečnosti (povećanje telesne

mase, periferni edemi) i druge znake i simptome kongestivne srčane insuficijencije, na svake 2 nedelje u toku 3 meseca i nakon toga jednom mesečno i korigovati primećena odstupanja. Produženje QT intervala je bilo primećeno kod pacijenata koji su imali hipokalemiju povezanu sa primenom leka abirateron. 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 zbog čega je prekidana terapija ili je doza modifikovana (videti odeljak 4.8). Vrednosti transaminaza u serumu treba meriti pre započinjanja ove terapije, na svake dve nedelje u prvih tri meseca terapije i potom jednom mesečno. Ako se razviju klinički simptomi ili znaci koji ukazuju na hepatotoksičnost, odmah treba izmeriti vrednost transaminaza u serumu. Ako se, u bilo kom trenutku, vrednosti ALT ili AST povećaju više od petostruke vrednosti gornje granice normale, terapiju treba odmah obustaviti i pažljivo pratiti funkciju jetre. Terapija se može ponovo uvesti samo kada se vrednosti funkcionalnih testova jetre pacijenta vrate na početne i sa smanjenom dozom (videti odeljak 4.2).

Ako pacijenti razviju tešku hepatotoksičnost (vrednost ALT ili AST 20 puta veća od gornje granice normale) u bilo kom trenutku dok su na terapiji, terapiju treba trajno 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 Zentiva u ovoj populaciji.

Nema podataka o kliničkoj bezbednosti i efikasnosti višestrukih doza abirateron-acetata kada se primenjuje kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klase B ili C). Primenu leka Abirateron Zentiva 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 Zentiva se ne sme primenjivati kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.2, 4.3 i 5.2).

U periodu postmarketinškog praćenja, bili su prijavljeni retki slučajevi akutne insuficijencije jetre i fulminantnog hepatitisa, od kojih su neki bili sa smrtnim ishodom (videti deo 4.8.).

Obustava primene kortikosteroida i rešavanje stresnih situacija

Savetuje se oprez i praćenje eventualne pojave adrenokortikalne insuficijencije ukoliko se kod pacijenata obustavi terapija prednizonom ili prednizolonom. Ako se nastavi sa davanjem leka Abirateron Zentiva i pošto se obustavi primena kortikosteroida, pacijente treba pratiti kako bi se na vreme uočili simptomi povećanih vrednosti mineralokortikoida (videti informacije u prethodnom tekstu).

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

Gustina kostiju

Kod muškaraca sa metastatskim uznapredovalim kancerom prostate može doći do smanjenja gustine kostiju. Kombinovana primena leka Abirateron Zentiva sa glukokortikoidima može da pojača taj efekat.

Prethodna upotreba ketokonazola

Može se očekivati niži stepen odgovora na terapiju kod pacijenata koji su prethodno primali ketokonazol kao terapiju za kancer prostate.

Hiperglikemija

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

Hipoglikemija

Prijavljeni su slučajevi hipoglikemije kada je lek abirateron plus prednizon/prednizolon primenjivan kod pacijenata sa prethodno prisutnim dijabetesom, koji su dobijali pioglitazon ili repaglinid (videti odeljak 4.5). Stoga kod pacijenata sa dijabetesom treba pratiti vrednosti šećera u krvi.

Upotreba sa hemioterapijom

Bezbednost i efikasnost istovremene primene leka Abirateron Zentiva 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, potpunom deficijencijom laktaze ili malapsorpcijom glukoze-galaktoze ne treba da uzimaju ovaj lek. Ovaj lek sadrži 24 mg natrijuma po dozi od dve film tablete od 500 mg, što je ekvivalentno 1% maksimalnom dnevnom unosu od 2 g natrijuma za odrasle preporučenom od strane WHO.

Mogući rizici

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

Uticaj na skeletne mišiće

Prijavljeni su slučajevi miopatije i rabdomiolize kod pacijenata koji su uzimali lek abirateron. Većina slučajeva se razvila unutar prvih 6 meseci lečenja i povukla se nakon prekida terapije lekom abirateron. Preporučuje se oprez kod pacijenata koji se istovremeno leče i lekovima za koje se zna da mogu da izazovu miopatiju/rabdomiolizu.

Interakcije sa drugim lekovima

Primenu snažnih induktora CYP3A4 tokom terapije treba izbegavati, osim ukoliko ne postoji terapijska alternativa, zbog rizika od smanjenja izloženosti abirateronu (videti odeljak 4.5).

Kombinacija abiraterona i prednizona/prednizolona sa Ra-223

Kombinacija 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 Zentiva u kombinaciji sa prednizonom/prednizolonom.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Uticaj hrane na abirateron

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

Interakcije sa drugim lekovima

Mogući uticaj drugih lekova na izloženost abirateronu

U kliničkoj studiji farmakokinetičkih interakcija, kod zdravih ispitanika koji su prethodno dobijali snažan CYP3A4 induktor rifampicin, 600 mg dnevno u toku 6 dana, a zatim dobijali pojedinačnu dozu abirateron-acetata od 1000 mg, srednja vrednost PIK_{∞} abiraterona u plazmi je bila smanjena za 55%.

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

U odvojenoj kliničkoj studiji farmakokinetičkih interakcija kod zdravih ispitanika, istovremena primena sa ketokonazolom, snažnim inhibitorom CYP3A4, nije imala klinički značajno dejstvo na farmakokinetiku abiraterona.

Mogući uticaj na izloženost drugim lekovima

Abirateron je inhibitor hepatskih enzima CYP2D6 i CYP2C8 koji metabolišu lekove.

U studiji u kojoj je trebalo utvrditi dejstvo abirateron-acetata (uz prednizon) na pojedinačnu dozu CYP2D6 supstrata dekstrometorfana, sistemska izloženost (PIK) dekstrometorfanu bila je povećana približno 2,9 puta. PIK₂₄ za dekstorfan, aktivni metabolit dekstrometorfana, povećan je za oko 33%.

Savetuje se oprez kada se abirateron-acetat primenjuje sa lekovima koji se aktiviraju ili metabolišu putem CYP2D6, posebno sa lekovima koji imaju uzak terapijski indeks. Treba razmotriti smanjenje doze lekova koji imaju uzak terapijski indeks i koji se metabolišu putem CYP2D6. Primeri lekova koji se metabolišu putem CYP2D6 su metoprolol, propranolol, desipramin, venlafaksin, haloperidol, risperidon, propafenon, flekainid, kodein, oksikodon i tramadol (poslednja tri leka iziskuju CYP2D6 za formiranje njihovih aktivnih metabolita koji imaju analgetičko dejstvo).

U ispitivanju interakcija lekova koji se metabolišu putem CYP2C8, kod zdravih ispitanika, vrednost PIK pioglitazona je bila povećana za 46% i vrednosti PIK za M-III i M-IV, aktivne metabolite pioglitazona, bile su smanjene za po 10%, kada se pioglitazon davao zajedno sa pojedinačnom dozom od 1000 mg abirateron-acetata.

Kada se primenjuju istovremeno, pacijente treba pratiti radi znakova toksičnosti povezanih sa CYP2C8 supstratom sa uskim terapijskim indeksom. 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-sulfat inhibiraju hepatsko preuzimanje transporterom OATP1B1 i za posledicu mogu da povećaju koncentraciju lekova koji se eliminišu putem OATP1B1. Nema dostupnih kliničkih podataka koji bi potvrdili ovu interakciju zasnovanu na transporteru.

Primena sa lekovima koji produžavaju QT interval

Zbog toga što androgen deprivaciona terapija može da produži QT interval, savetuje se oprez kada se lek Abirateron Zentiva 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 antiaritmika (npr. hinidin, diizopiramid) ili klasa III antiaritmika (npr. amjodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moksifloksacin, antipsihotici itd.

Primena sa spironolaktonom

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu

Nema podataka o primeni leka abirateron 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 spermiji. Potrebno je da pacijenti koji su seksualno aktivni koriste kondom ako im je partnerka trudna. Ako pacijent ima polne odnose sa

ženom u reproduktivnom periodu, potrebno je da koristi kondom uz još neko efektivno sredstvo kontracepcije. Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3).

Trudnoća

Lek Abirateron Zentiva nije namenjen za primenu kod žena i kontraindikovano je kod žena koje su trudne ili bi mogle biti trudne (videti odeljke 4.3 i 5.3).

Dojenje

Lek Abirateron Zentiva nije namenjen za primenu kod žena.

Plodnost

Abirateron-acetat je uticao na plodnost mušjaka i ženki pacova, ali to dejstvo je bilo potpuno reverzibilno (videti odeljak 5.3).

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

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

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

U analizi neželjenih reakcija kombinovanih kliničkih studija faze 3 sa lekom abirateron-acetat, neželjene reakcije koje su bile zabeležene kod $\geq 10\%$ pacijenata bile su periferni edem, hipokalemija, hipertenzija, infekcija urinarnog trakta i povećana vrednost alanin aminotransferaze i/ili povećana vrednost aspartat aminotransferaze.

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

Lek Abirateron Zentiva može da izazove hipertenziju, hipokalemiju i retenciju tečnosti, kao farmakodinamske posledice mehanizma dejstva. U studijama faze 3, očekivane mineralokortikoidne neželjene reakcije bile su češće zabeležene kod pacijenata koji su uzimali abirateron-acetat nego kod onih koji su dobijali placebo: hipokalemija 18% prema 8%, hipertenzija 22% prema 16% i retencija tečnosti (periferni edem) 23% prema 17%. Kod pacijenata koji su uzimali abirateron-acetat, u poređenju sa pacijentima koji su dobijali placebo: 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% prema 1% pacijenata, hipertenzija stepena 3 i 4 prema CTCAE (verzija 4.0) je zabeležena je kod 7% prema 5% pacijenata a retencija tečnosti (periferni edemi) stepena 3 i 4 je zabeležena kod 1% prema 1% pacijenata.

Uopšteno, mineralokortikoidne reakcije su uspešno medicinski kontrolisane. Istovremena primena kortikosteroida smanjuje incidencu i težinu ovih neželjenih reakcija (videti odeljak 4.4).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

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

Neželjene reakcije zabeležene tokom kliničkih ispitivanja i u postmarketinškom periodu navedene su u Tabeli 1, po kategorijama učestalosti. 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 $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$) i nepoznato (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, atrijalna fibrilacija, tahikardija povremeno: druge 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 povećana vrednost 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 ejekcione frakcije

** Frakture uključuju osteoporozu i sve frakture osim patoloških fraktura

^a Spontani izveštaji iz postmarketinškog iskustva

^b Povećanje vrednosti alanin aminotransferaze i/ili povećanje vrednosti aspartat aminotransferaze uključuju povećanje vrednosti ALT, povećanje vrednosti 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%; povećana vrednost alanin aminotransferaze i/ili povećana vrednost aspartat aminotransferaze 4%; hipertenzija 6%; frakture 2%; periferni edemi 1%, srčana insuficijencija 1% i atrijalna fibrilacija kod 1% pacijenata. Hipertrigliceridemija i angina pectoris stepena 3 prema CTCAE (verzija 4.0) javile su se kod < 1% pacijenata. Infekcija urinarnog trakta, povećana vrednost alanin aminotransferaze i/ili povećana vrednost aspartat aminotransferaze, hipokalemija, srčana insuficijencija, atrijalna fibrilacija i frakture stepena 4 prema CTCAE (verzija 4.0) zabeleženi su kod < 1% pacijenata.

Veća incidenca hipertenzije i hipokalemije je zabeležena kod hormonski osetljive populacije (studija 3011). Hipertenzija je bila prijavljena kod 36,7% pacijenata kod hormonski osetljive populacije

(studija 3011) u odnosu na 11,8% pacijenata u studiji 301, odnosno 20,2% pacijenata u studiji 302. Hipokalemija je zabeležena kod 20,4% pacijenata kod hormonski osetljive populacije (studija 3011) u odnosu na 19,2% pacijenata u studiji 301 odnosno 14,9% pacijenata u studiji 302.

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

Opis odabranih neželjenih reakcija

Kardiovaskularne reakcije

Iz tri studije faze 3 isključeni su pacijenti sa nekontrolisanom hipertenzijom, klinički značajnim oboljenjem srca što se manifestovalo infarktomiokarda ili arterijskim trombotičkim događajima u prethodnih 6 meseci, teškom ili nestabilnom anginom ili srčanom insuficijencijom klase III ili IV po klasifikaciji NYHA (studija 301) ili srčanom insuficijencijom klase II do IV po klasifikaciji NYHA (studije 3011 i 302) ili kod kojih je izmerena srčana ejakciona frakcija $< 50\%$. Svi uključeni pacijenti (i oni koji su uzimali aktivnu supstancu i koji su dobijali placebo) istovremeno su bili podvrgnuti androgen deprivacionoj terapiji, uglavnom upotrebom analoga LHRH, što je bilo povezano sa pojavom dijabetesa, infarkta miokarda, cerebrovaskularnog događaja i iznenadne srčane smrti. Incidenca kardiovaskularnih neželjenih reakcija u studijama faze 3 kod pacijenata koji su uzimali abirateron-acetat u odnosu na pacijente koji su dobijali placebo bila je sledeća: atrijalna fibrilacija 2,6% u odnosu na 2,0%, tahikardija 1,9% u odnosu na 1,0%, angina pectoris 1,7% u odnosu na 0,8%, srčana insuficijencija 0,7% u odnosu na 0,2% i aritmija 0,7% u odnosu na 0,5%.

Hepatotoksičnost

Hepatotoksičnost sa povećanim vrednostima ALT, AST i ukupnog bilirubina zabeležena je kod pacijenata koji su uzimali abirateron-acetat. U kliničkim studijama faze 3, hepatotoksičnost stepena 3 i 4 (npr. vrednosti ALT ili AST povećane > 5 x iznad gornje granice normalnih vrednosti (GGN) ili povećanje bilirubina $> 1,5$ x GGN) zabeleženo je kod približno 6% pacijenata koji su uzimali abirateron-acetat, tipično tokom prvih tri meseca po započinjanju terapije. U studiji 3011, hepatotoksičnost stepena 3 ili 4 je zabeležena kod 8,4% pacijenata koji su uzimali abirateron-acetat. Kod deset pacijenata koji su uzimali abirateron-acetat, prekinuta je primena leka zbog hepatotoksičnosti; dva pacijenta su imala hepatotoksičnost stepena 2, šest pacijenata je imalo hepatotoksičnost stepena 3 i dva pacijenta su imala stepen 4 hepatotoksičnosti. Hepatotoksičnost nije bila uzrok smrti kod pacijenata u studiji 3011. U kliničkim studijama faze 3, 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 u odnosu na one pacijente čije su početne vrednosti bile normalne. Kada je zabeleženo povećanje vrednosti bilo ALT ili AST > 5 x GGN ili povećana vrednost bilirubina > 3 x GGN, abirateron-acetat je obustavljan 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 terapije, kod oba pacijenta došlo je do normalizacije vrednosti funkcionalnih testova jetre i kod jednog pacijenta terapija je ponovo uvedena, a ovi skokovi se nisu ponovili. U studiji 302, povećanje vrednosti ALT ili AST stepena 3 ili 4 je bilo zabeleženo kod 35 (6,5%) pacijenata koji su uzimali abirateron-acetat.

Povećane vrednosti aminotransferaza povukle su se kod svih osim kod 3 pacijenta (kod 2 pacijenta sa novim višestrukim metastazama na jetri i kod jednog pacijenta sa povećanom vrednosti AST približno 3 nedelje nakon poslednje doze abirateron-acetata). U kliničkim studijama faze 3, prekid terapije zbog povećanja vrednosti ALT i AST ili poremećaja funkcije jetre je bio prijavljen kod 1,1% pacijenata koji su uzimali abirateron-acetat i 0,6% pacijenata koji su dobijali placebo; nisu prijavljeni smrtni ishodi zbog hepatotoksičnog događaja.

U kliničkim ispitivanjima, rizik od hepatotoksičnosti smanjen je isključivanjem pacijenata sa hepatitisom kao postojećom bolešću ili značajnim abnormalnostima u funkcionalnim testovima jetre. Iz studije 3011 bili su isključeni pacijenti sa početnom vrednošću ALT i AST $> 2,5$ x GGN,

bilirubinom $> 1,5 \times$ GGN ili pacijenti sa aktivnim ili simptomatskim virusnim hepatitisom ili hroničnim oboljenjem jetre, pacijenti sa ascitesom ili sa poremećajem krvarenja kao posledicom disfunkcije jetre. U studiji 301, pacijenti sa početnim vrednostima ALT i AST $\geq 2,5 \times$ GGN i odsustvom metastaza na jetri i pacijenti sa metastazama na jetri i vrednostima ALT i AST $> 5 \times$ GGN su bili isključeni. U studiji 302, pacijenti sa metastazama na jetri nisu bili podobni, a pacijenti sa početnim vrednostima ALT i AST $\geq 2,5 \times$ GGN su bili isključeni. Povećanje vrednosti funkcionalnih testova jetre kod pacijenata koji su učestvovali u kliničkim ispitivanjima rešavalo se odlučnim prekidom terapije i dozvolom da se ona ponovo uvede tek pošto se vrednosti ovih testova vrata na one koje je pacijent imao na početku ispitivanja (videti odeljak 4.2). Terapija nije ponovo uvedena kod pacijenata čije su vrednosti ALT ili AST dostizale $> 20 \times$ GGN. Nije poznato koliko je bezbedno da se kod ovih pacijenata terapija ponovo uvodi. Mehanizam hepatotoksičnosti nije razjašnjen.

Prijavlivanje neželjenih reakcija

Prijavlivanje 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

Iskustvo vezano za predoziranje abirateron-acetatom kod ljudi je ograničeno. Nema specifičnog antidota. U slučaju predoziranja, treba obustaviti primenu leka i preduzeti opšte potporne 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

Lek abirateron-acetat se *in vivo* pretvara u abirateron, inhibitor biosinteze androgena. Specifično, abirateron selektivno inhibira enzim 17α -hidroksilazu/C17,20-liazu (CYP17). Ovaj enzim se eksprimira i potreban je za biosintezu androgena u tkivima tumora testisa, nadbubrežnih žlezda i prostate. CYP17 katalizuje konverziju pregnenolona i progesterona u prekursore testosterona, i to 17α -hidroksilacijom u prekursor DHEA, odnosno cepanjem C17,20 veze 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 smanjuju koncentracije androgena. Androgen deprivacione terapije kao što je terapija analogima LHRH ili orhiektomija, smanjuju stvaranje androgena u testisima, ali ne utiče na stvaranje androgena u nadbubrežnim žlezdama ili u tumoru. Terapija lekom Abirateron Zentiva smanjuje koncentraciju testosterona u serumu ispod nivoa detekcije (kada se koriste komercijalni testovi) kada se primenjuje uz analoge LHRH (ili uz orhiektomiju).

Farmakodinamska dejstva

Lek Abirateron Zentiva 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 taksanima, kod 38% pacijenata koji su uzimali abirateron-acetat i kod 10% pacijenata koji su dobijali placebo, postignuto je smanjenje vrednosti PSA za najmanje 50% 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 je uključivala pacijente sa novodijagnostikovanim mHSPC (unutar 3 meseca od randomizacije) koji su imali prognostičke faktore visokog rizika. Prognostički faktori visokog rizika su bili definisani kao najmanje 2 od sledeća 3 faktora rizika: (1) Gleason skor ≥ 8 ; (2) postojanje 3 ili više lezija na snimku kostiju; (3) prisustvo merljivih visceralnih metastaza (isključujući oboljenja limfnih nodusa). U aktivnoj grupi (grupa koja uzima aktivnu supstancu), abirateron-acetat je bio primenjen u dozi od 1000 mg na dan u kombinaciji sa malom dozom prednizona od 5 mg jednom dnevno dodatno uz androgen deprivacionu terapiju (ADT) (LHRH agonisti ili orhiektomija) što je bila standardna terapija. Pacijenti u kontrolnoj grupi su primili ADT i placebo umesto abirateron-acetata i prednizona. Studija 302 je uključivala pacijente koji nisu primali docetaksel; dok su u studiju 301 bili uključeni pacijenti koji su prethodno primali docetaksel. Pacijenti su primali neki LHRH analog ili su prethodno podvrgnuti orhiektomiji. U aktivnoj grupi, abirateron-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.

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

U svim studijama primena spironolaktona nije bila dozvoljena jer se spironolakton vezuje za androgene receptore i može da poveća vrednost PSA.

Studija 3011 (pacijenti sa novodijagnostikovanim mHSPC visokog rizika)

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

Preživljavanje bez radiografske progresije je bilo definisano kao vreme od randomizacije do pojave radiografske progresije ili smrti zbog bilo kog uzroka. Radiografska progresija je uključivala progresiju prema snimcima kostiju (prema modifikovanim PCWG2 kriterijumima) ili progresiju lezija mekog tkiva prema CT ili MR snimku (prema kriterijumima RECIST 1,1).

Zabeležena je značajna razlika u rPSF između ispitivanih grupa (videti Tabelu 2 i Sliku 1)

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

| | Abirateron-acetat sa prednizonom (AA-P) | Placebo |
|---|---|----------------------|
| Randomizovani ispitanici | 597 | 602 |
| Događaj | 239 (40,0%) | 354 (58,8%) |
| Cenzurisano | 358 (60,0%) | 248 (41,2%) |
| Vreme do događaja (meseći) | | |
| 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) | |

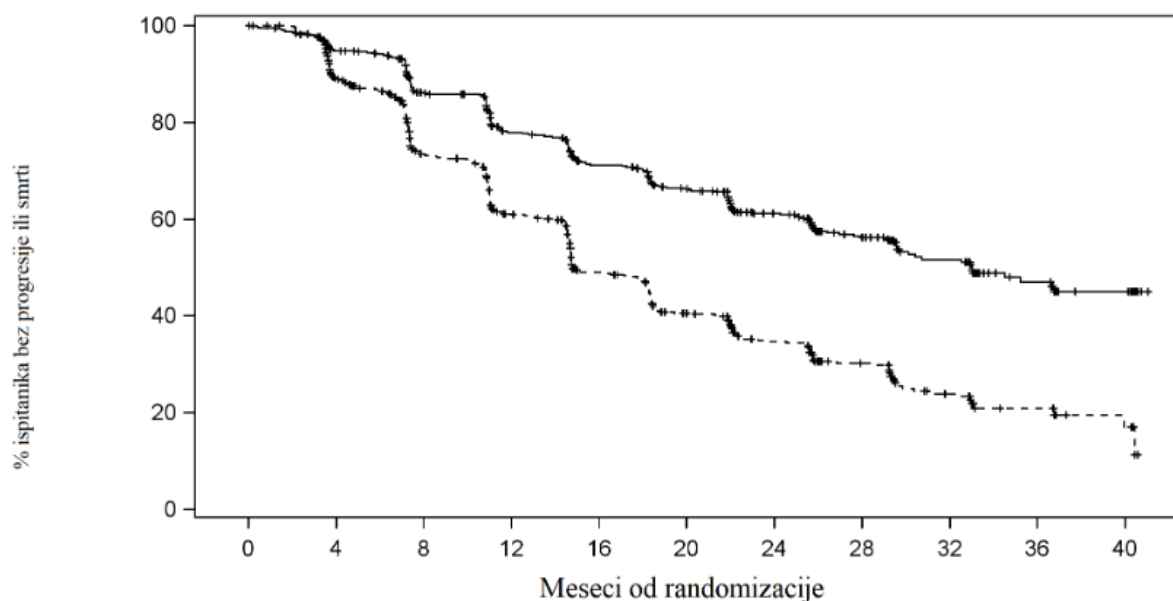
Napomena: +=cenzurisano opažanje, NP=nije procenjivo. Radiografska progresija i smrt su uzeti u obzir pri definisanju rPFS događaja. AA-P=ispitanici koji su primili abirateron-acetat i prednizon.

CI – interval pouzdanosti

^a p-vrednost je iz log-rank testa stratifikovanog prema vrednosti ECOG funkcionalnog statusa (0/1 ili 2) i visceralnim lezijama (odsutne ili prisutne).

^b *Hazard ratio* je iz stratifikovanog modela proporcionalnih hazarda. *Hazard ratio* <1 je u korist AA-P *Intent-to-treat* populacija – grupa pacijenata planirana za lečenje

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



Ispitanici pod rizikom

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

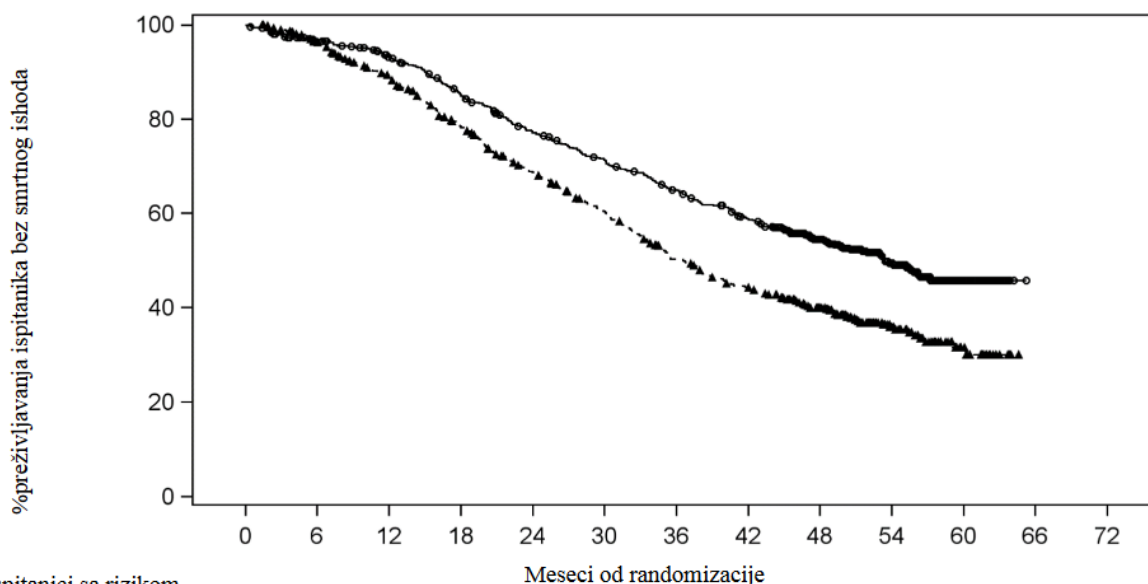
Tabela 3: Ukupno preživljavanje pacijenata lečenih ili abirateron-acetatom ili placebo u studiji PCR3011 (Populacija planirana za lečenje (ITT populacija))

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

NP = nije procenjivo

¹ *Hazard ratio* je iz stratifikovanog modela proporcionalnih hazarda. *Hazard ratio* <1 je u korist leka abirateron-acetat sa prednizonom.

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



Ispitanici sa rizikom

| | 0 | 6 | 12 | 18 | 24 | 30 | 36 | 42 | 48 | 54 | 60 | 66 | 72 |
|-------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|
| Abirateron acetat | 597 | 565 | 529 | 479 | 425 | 389 | 351 | 311 | 240 | 124 | 40 | 0 | 0 |
| Placebo | 602 | 564 | 505 | 432 | 368 | 315 | 256 | 220 | 165 | 69 | 23 | 0 | 0 |

—●— Abirateron acetat - - -▲- - - Placebo

Analize podgrupa dosledno ukazuju na prednost u terapiji abirateron-acetatom. Terapijsko dejstvo AA-P na rPFS i OS u svim prethodno definisanim podgrupama je bio pozitivan i konzistentan u celokupnoj ispitivanoj populaciji, osim za pogrupu ECOG rezultata 2 gde nije zabeležen trend koristi, međutim mala veličina uzorka (n=40) ograničava donošenje značajnog zaključka.

Osim zabeleženih poboljšanja ukupnog preživljavanja i rPFS, korist je dokazana za abirateron-acetat u odnosu na primenu placeba u svim prospektivno definisanim sekundarnim krajnjim tačkama.

Studija 302 (pacijenti koji nisu primali hemioterapiju)

U ovu studiju su uključivani pacijenti koji nisu primali hemioterapiju i koji su bili asimptomatični ili su imali blage simptome i kod kojih hemioterapija još uvek nije bila klinički indikovana. Rezultat od

0-1 na kratkom upitniku za bol (BPI-SF) za najjači bol u poslednja 24 sata se smatrao asimptomatskim, a rezultat od 2-3 je smatran blago simptomatski.

U studiji 302 (n=1088) medijana starosti uključenih pacijenata bila je 71 godina za pacijente koji su uzimali abirateron-acetat uz prednizon ili prednizolon i 70 godina za pacijente koji su dobijali placebo uz prednizon ili prednizolon. Broj pacijenata koji su uzimali abirateron-acetat, prema rasnoj pripadnosti, bio je sledeći: bela rasa 520 (95,4%), crna rasa 15 (2,8%), azijati 4 (0,7%) i ostali 6 (1,1%). Funkcionalni status prema ECOG klasifikaciji bio je 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 nodusima i 19% pacijenata je imalo samo metastaze na mekom tkivu ili limfnom nodusu. Pacijenti sa visceralnim mestastazama su bili isključeni. Primarni ko-parametri praćenja efikasnosti bili su ukupno preživljavanje i preživljavanje bez radiografske progresije (rPFS). Dodatno uz primarne ko-parametre praćenja ishoda, korist je takođe procenjivana vremenom do uzimanja opijata za bol karcinomskog porekla, vremenom do započinjanja citotoksične hemioterapije, vremenom do pogoršanja vrednosti ECOG funkcionalnog statusa ≥ 1 i vremenom do progresije vrednosti PSA zasnovanom na kriterijumu Radne grupe za kancer prostate 2 (engl. *Prostate Cancer Working Group-2*, PCWG2). Terapije u studiji su bile prekinute kada je nedvosmisleno došlo do kliničke progresije. Terapije su takođe bile prekinute u vreme potvrđene radiografske progresije po nađenju istraživača.

Preživljavanje bez radiografske progresije (rPFS) je procenjeno primenom studija sekvencijalnih slika (engl. *sequential imaging studies*), kao što je definisano PCWG2 kriterijumima (za lezije na kostima) i modifikovanim Kriterijumima 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 koji su dobijali placebo su imali radiografske dokaze progresije ili je kod njih došlo do smrtnog ishoda. 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 koji su dobijali abirateron-acetat 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 dostignuto (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) | |

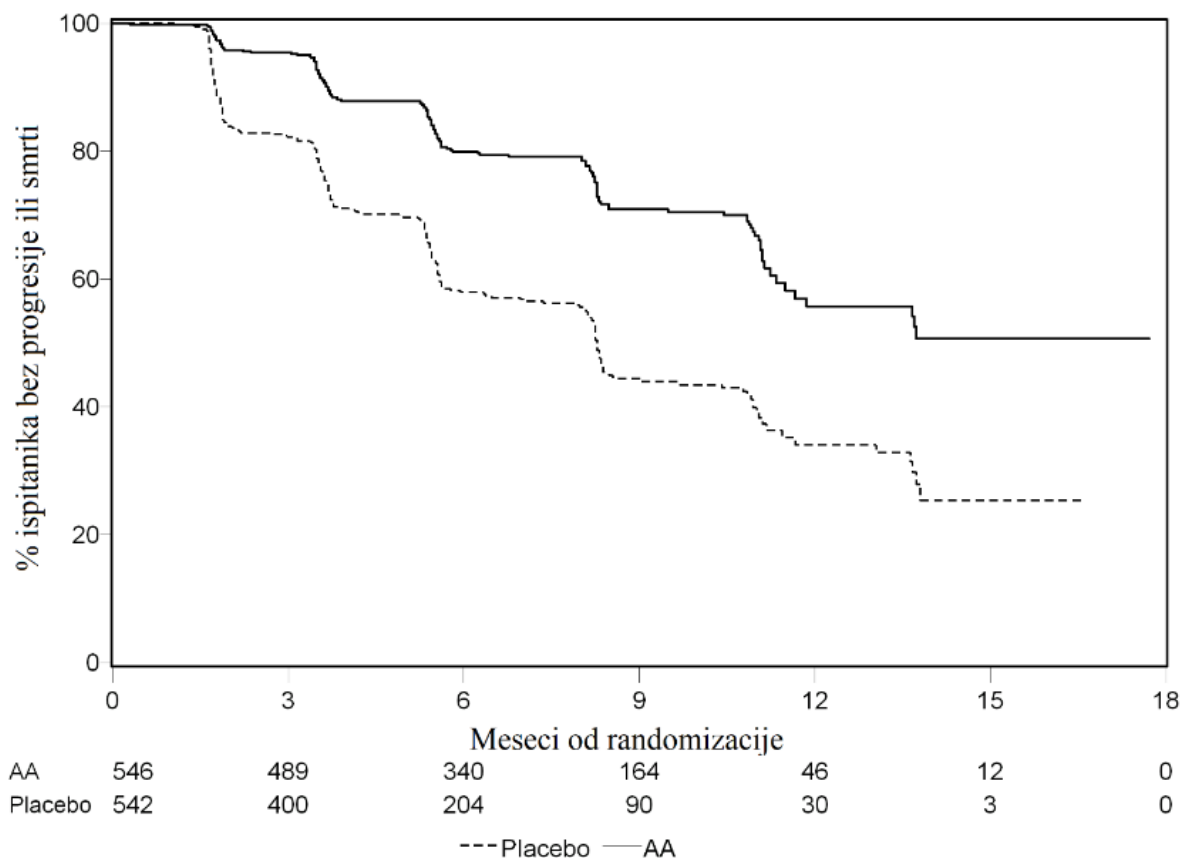
CI – interval pouzdanosti

NP- Nije procenjeno

* p-vrednost je izvedena iz log-rank testa stratifikovanog prema početnoj vrednosti ECOG funkcionalnog statusa (0 ili 1)

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

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



AA= abirateron-acetat

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

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

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

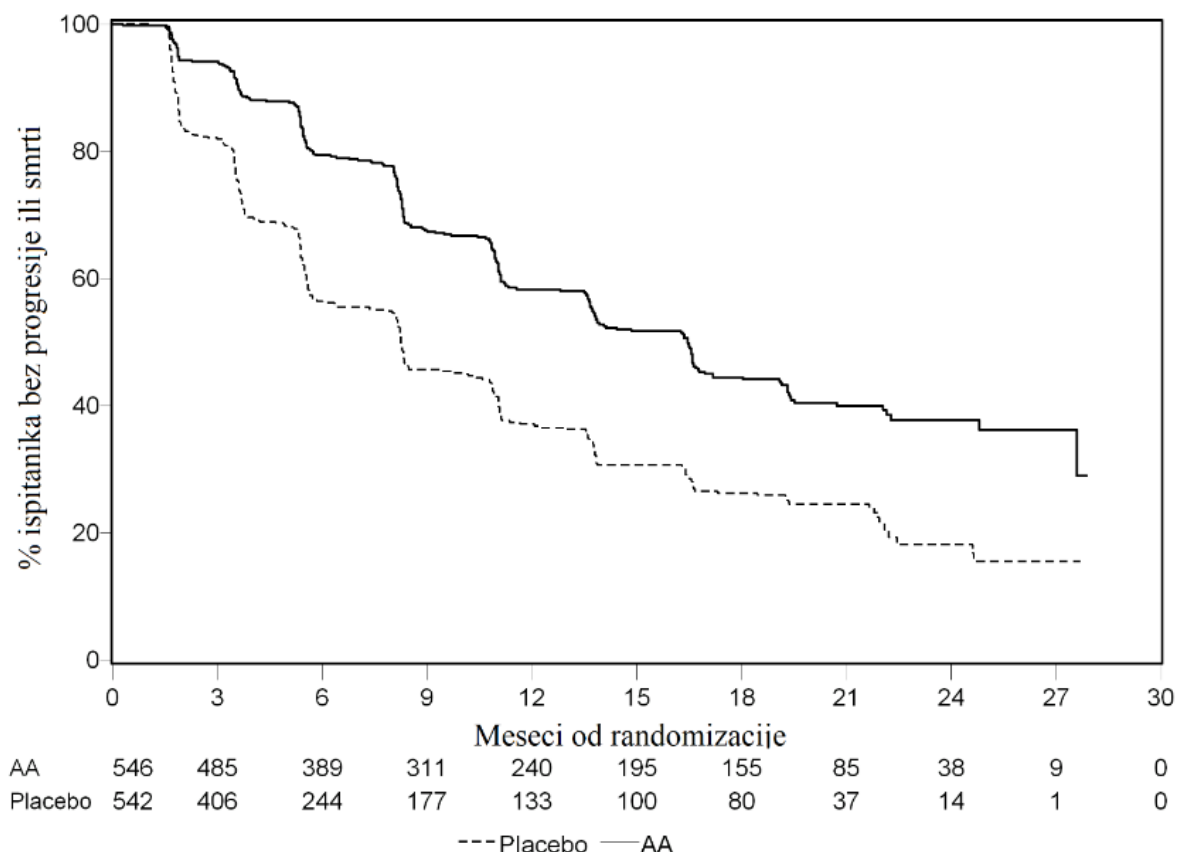
| | Abirateron-acetat (N=546) | Placebo (N=542) |
|--|------------------------------|--------------------|
| Preživljavanje bez radiografske progresije (rPFS) | | |
| Progresija ili smrtni ishod | 271 (50%) | 336 (62%) |
| Medijana rPFS u mesecima | 16,5 | 8,3 |
| (95% CI) | (13,80; 16,79) | (8,05; 9,43)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

CI – interval pouzdanosti

*p-vrednost je izvedena iz log-rank testa stratifikovanog prema početnoj vrednosti ECOG funkcionalnog statusa (0 ili 1)

**Hazard ratio <1 daje prednost abirateron-acetatu

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



AA= abirateron-acetat

Planirana *interim* analiza (IA) ukupnog preživljavanja (OS) je sprovedena nakon 333 zabeležena smrtna ishoda. Studija je otvorena (engl. *unblinded*) na osnovu uočene značajne kliničke koristi i pacijentima iz placebo grupe bila je ponuđena terapija abirateron-acetatom. Ukupno preživljavanje je bilo duže sa abirateron-acetatom nego sa placebom, sa smanjenjem rizika od smrtnog ishoda za 25% (HR=0,752; 95% CI: [0,606; 0,934], p=0,0097), ali rezultati za ukupno preživljavanje (OS) nisu bili kompletni i rezultati *interim* analize nisu dostigli unapred utvrđenu granicu obustavljanja za statističku značajnost (videti Tabelu 6). Nastavlja se praćenje preživljavanja nakon ove *interim* analize (IA).

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

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

| | Abirateron-acetat (N=546) | Placebo (N=542) |
|--|------------------------------|---------------------|
| Interim analiza preživljavanja | | |
| Smrtni ishodi (%) | 147 (27%) | 186 (34%) |
| Medijana (meseći) (95% CI) | nije dostignuto (NP; NP) | 27,2 (25,95; NP) |
| p-vrednost* | 0,0097 | |
| Hazard ratio** (95% CI) | 0,752 (0,606; 0,934) | |
| Završna analiza preživljavanja | | |
| Smrtni ishodi (%) | 354 (65%) | 387 (71%) |
| Medijana ukupnog preživljavanja u mesećima (95% CI) | 34,7 (32,7; 36,8) | 30,3 (28,7; 33,3) |
| p-vrednost* | 0,0033 | |
| Hazard ratio** (95% CI) | 0,806 (0,697; 0,931) | |

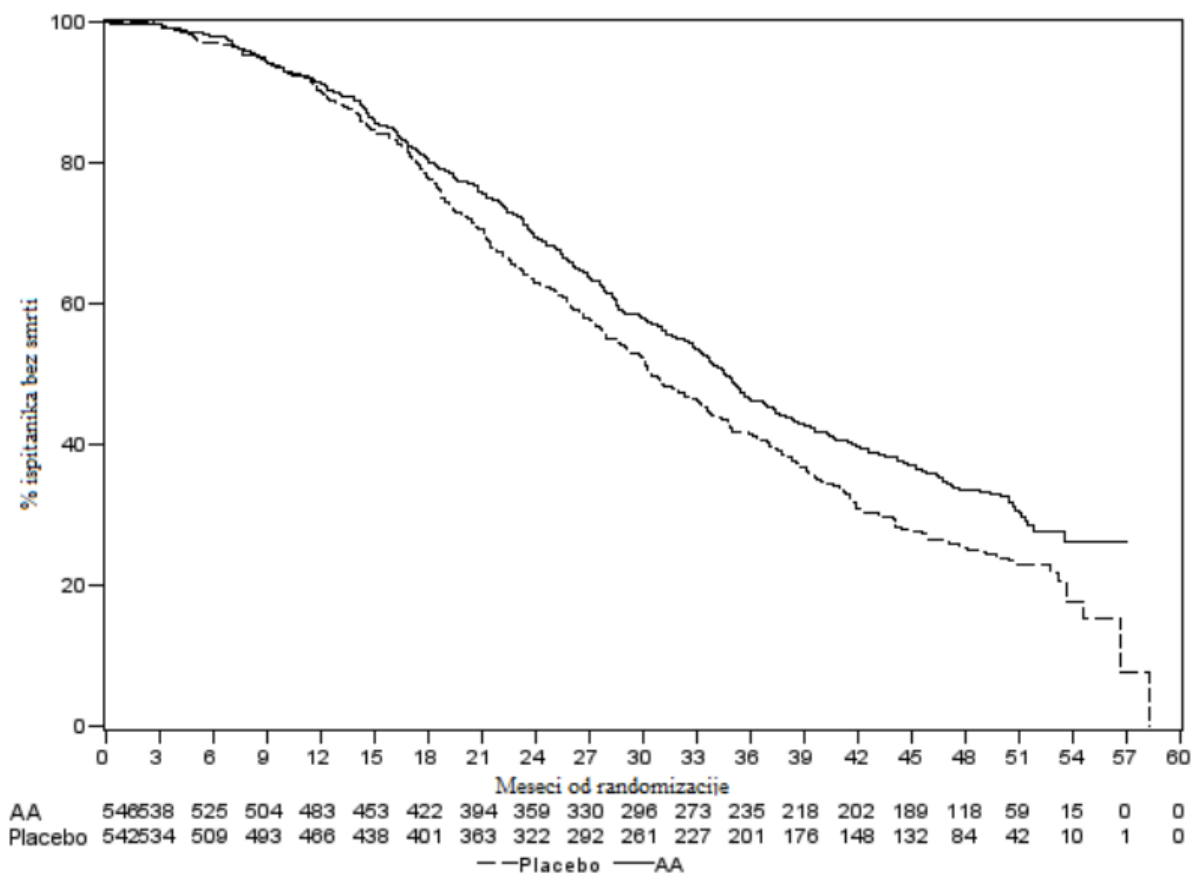
NP- Nije procenjeno

CI – interval pouzdanosti

*p-vrednost je izvedena iz log-rank testa stratifikovanog prema početnoj vrednosti ECOG funkcionalnog statusa (0 ili 1)

**Hazard ratio <1 daje prednost abirateron-acetatu

Slika 5: Kaplan-Meier krive preživljavanja kod pacijenata koji su uzimali ili abirateron-acetat ili placebo u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodnu orhiektomiju, završna 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 vrednosti PSA zasnovano na kriterijumima PCWG2: Medijana vremena do progresije vrednosti PSA je bila 11,1 mesec za pacijente koji su uzimali abirateron-acetat i 5,6 meseci za pacijente koji su dobijali placebo (HR=0,488; 95% CI: [0,420; 0,568], $p < 0,0001$). Vreme do progresije vrednosti PSA je bilo približno udvostručeno sa terapijom abirateron-acetatom (HR=0,488). Udeo ispitanika sa potvrđenim PSA odgovorom je bio veći u grupi koja je uzimala abirateron-acetat nego u grupi koja je dobijala placebo (62% prema 24%; $p < 0,0001$). Od ispitanika sa merljivim oboljenjem mekog tkiva koji su uzimali abirateron-acetat, značajno je povećan broj potpunih ili delimičnih tumorskih odgovora.

Vreme do upotrebe opijata za kancerski bol: Medijana vremena do upotrebe opijata za bol kancera prostate, u vreme završne analize, bilo je 33,4 meseca, za pacijente koji su uzimali abirateron-acetat dok je u grupi koja je dobijala placebo bilo 23,4 meseca (HR=0,721; 95% CI: [0,614; 0,846], $p < 0,0001$).

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

Vreme do pogoršanja vrednosti ECOG funkcionalnog statusa za ≥ 1 stepen: Medijana vremena do pogoršanja vrednosti ECOG funkcionalnog statusa za ≥ 1 stepen je bilo 12,3 meseca kod pacijenata koji su uzimali abirateron-acetat i 10,9 meseci kod pacijenata koji su dobijali placebo (HR=0,821; 95% CI: [0,714; 0,943], $p=0,0053$).

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

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

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

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

Studija 301 (pacijenti koji su prethodno primili hemioterapiju)

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

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

U planiranoj analizi sprovedenoj nakon 552 zabeležena smrtna ishoda, ustanovljen je smrtni ishod kod 42% (333 od 797) pacijenata koji su uzimali abirateron-acetat u poređenju sa 55% (219 od 398) pacijenata koji su dobijali placebo. Kod pacijenata koji su uzimali abirateron-acetat zabeleženo je statistički značajno poboljšanje u medijani ukupnog preživljavanja (videti Tabelu 7).

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

| | Abirateron-acetat (N=797) | Placebo (N=398) |
|--|--------------------------------------|----------------------------|
| Primarna analiza preživljavanja | | |
| Smrtni ishod (%) | 333 (42%) | 219 (55%) |
| Medijana preživljavanja (meseci) (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) | |
| Ažurirana analiza preživljavanja | | |
| Smrtni ishod (%) | 501 (63%) | 274 (69%) |
| Medijana preživljavanja (meseci) (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) | |

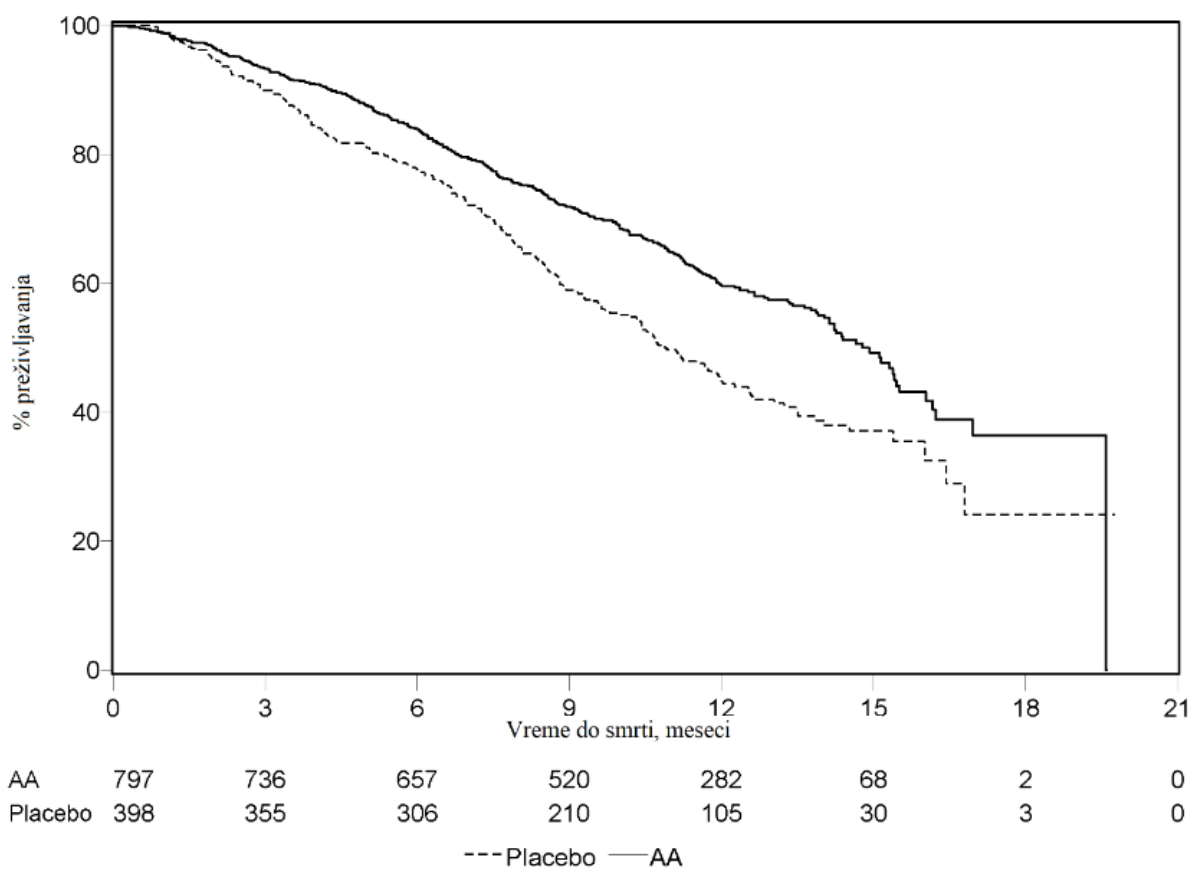
CI – interval pouzdanosti

^a p-vrednost je izvedena iz log-rank testa stratifikovanog prema vrednosti ECOG funkcionalnog statusa (0-1 ili 2), rezultatu bola (prisutan ili odsutan), broju prethodnih režima hemioterapije (1 ili 2) i tipu progresije bolesti (samo PSA ili radiografska progresija).

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

U svim vremenskim tačkama u kojima su rađene procene posle nekoliko početnih meseci terapije, preživeo je veći udeo pacijenata koji su uzimali abirateron-acetat u poređenju sa udelom pacijenata koji su dobijali placebo (videti Sliku 6).

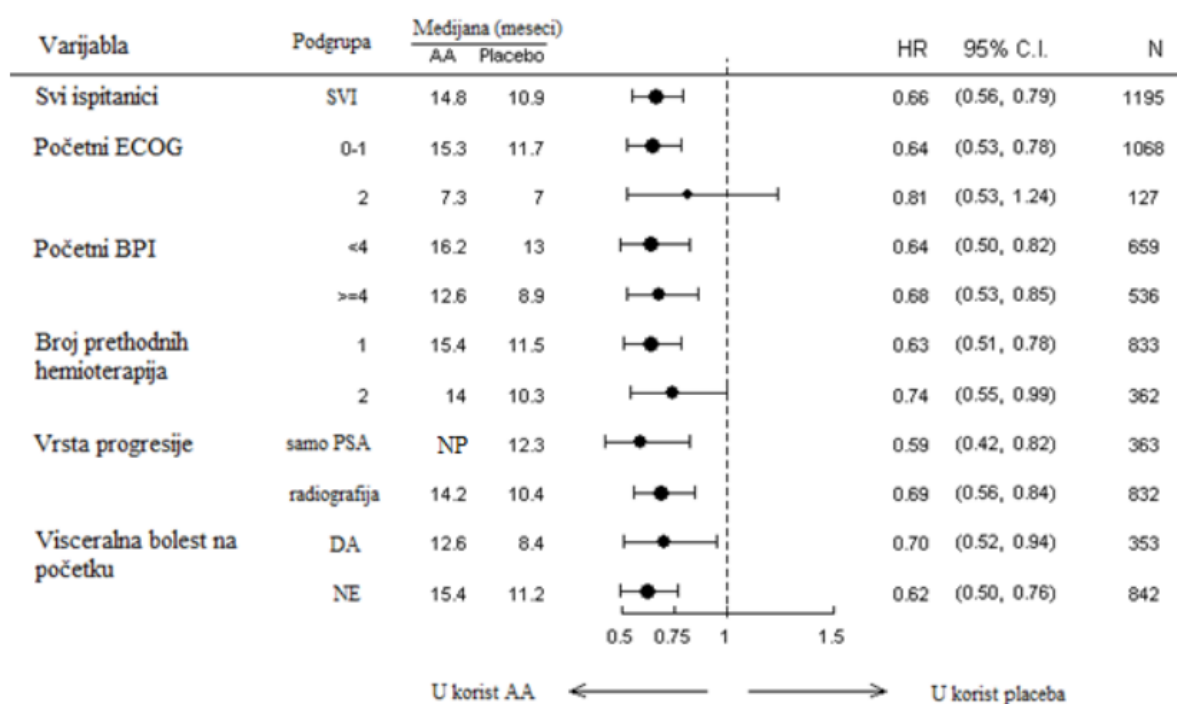
Slika 6: Kaplan-Meier krive preživljavanja pacijenata koji su uzimali ili abirateron-acetat ili placebo u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodnu orhiektomiju



AA= abirateron-acetat

Analize preživljavanja po podgrupama pokazale su doslednu korist terapije AA= abirateron-acetatom, kada se radi o preživljavanju (videti Sliku 7).

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



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

Uz zabeleženo poboljšanje u ukupnom preživljavanju, svi sekundarni parametri praćenja efikasnosti studije dali su prednost abirateron-acetatu i bili su statistički značajni nakon podešavanja za višestruka testiranja na sledeći način:

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

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

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

Bol

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

Mali udeo pacijenata koji su uzimali abirateron-acetat imao je progresiju bola u poređenju sa onima koji su dobijali placebo posle 6 meseci (22% naspram 28%), 12 meseci (30% naspram 38%) i 18 meseci (35% naspram 46%). Progresija bola je definisana kao povećanje intenziteta najjačeg bola za $\geq 30\%$ u odnosu na početnu vrednost dobijenu prema kratkom upitniku za bol (BPI-SF), tokom protekla 24 sata, bez smanjenja upotrebe analgetika u dva uzastopna ocenjivanja, ili povećanje upotrebe analgetika za $\geq 30\%$ zabeleženo u dva uzastopna ocenjivanja. Vreme do progresije bola na 25-om percentilu iznosilo je 7,4 meseci u grupi koja je uzimala abirateron-acetat, prema 4,7 meseci u grupi koja je dobijala placebo.

Događaji povezani sa koštanim sistemom

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

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove izuzela je od obaveze podnošenje rezultata ispitivanja leka abirateron-acetat u svim podgrupama pedijatrijske populacije sa kancerom prostate u uznapredovalom stadijumu. Videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji.

5.2. Farmakokinetički podaci

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

Resorpcija

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

Primena abirateron-acetata sa hranom, u poređenju sa primenom na tašte dovodi do povećanja srednje sistemske izloženosti abirateronu, do 10 puta (PIK) odnosno do 17 puta (C_{max}), zavisno od sadržaja masti u obroku. Obzirom na uobičajene razlike u sadržaju i sastavu obroka, uzimanje abirateron-acetata uz obroke ima potencijal da dovede do velikih varijacija u izloženosti leku. Prema tome, lek Abirateron Zentiva se ne sme uzimati sa hranom. Tablete se moraju uzeti kao pojedinačna doza jednom dnevno na prazan stomak. Lek Abirateron Zentiva se mora uzimati najmanje dva sata posle jela i hrana se ne sme konzumirati najmanje jedan sat nakon uzimanja leka. Tablete se moraju progutati cele, sa vodom (videti odeljak 4.2).

Distribucija

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

Biotransformacija

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

Eliminacija

Srednje poluvreme eliminacije abiraterona u plazmi iznosi približno 15 sati na osnovu podataka dobijenih na zdravim ispitanicima. Nakon oralne primene 1000 mg ¹⁴C-abirateron-acetata, približno 88% radiokativne doze pronađeno je u fecesu, a 5% u urinu. Glavna jedinjenja prisutna u fecesu su nepromenjeni abirateron-acetat i abirateron (oko 55% odnosno 22% od primenjene doze).

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika abirateron-acetata ispitivana je kod ispitanika koji su već imali blago do umereno oštećenje funkcije jetre (*Child-Pugh* klase A, odnosno B) i kod zdravih ispitanika u kontrolnoj grupi. Sistemska izloženost abirateronu posle pojedinačne oralne doze od 1000 mg povećala se za oko 11% kod ispitanika sa već postojećim 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 sati kod ispitanika sa blagim oštećenjem funkcije jetre i na oko 19 sati kod ispitanika sa umerenim oštećenjem funkcije jetre.

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

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa već postojećim blagim oštećenjem funkcije jetre. Primenu abirateron-acetata treba pažljivo proceniti kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre kod kojih korist jasno prevazilazi mogući rizik (videti odeljke 4.2 i 4.4). Abirateron-acetat se ne sme davati pacijentima sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.2 4.3 i 4.4).

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

Oštećenje funkcije bubrega

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

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

U svim ispitivanjima toksičnosti na životinjama, koncentracije testosterona u krvi su bile značajno smanjene. Kao rezultat, bile su uočene promene u vidu smanjene težine organa i morfoloških i/ili histopatoloških promena u reproduktivnim organima, nadbubrežnim žlezdama, hipofizi i mlečnim žlezdama. Sve promene su bile potpuno ili delimično 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 poboljšanja nakon 4-nedeljnog perioda oporavka.

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

U ispitivanjima razvojne toksičnosti kod pacova, abirateron-acetat je uticao na trudnoću uključujući smanjenje telesne mase fetusa i preživljavanje. Uočeni su efekti na spoljne genitalije, iako abirateron-acetat nije bio teratogen.

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

Izuzev promena na reproduktivnim organima koje su zabeležene u svim toksikološkim ispitivanjima na životinjama, pretklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na osnovu konvencionalnih ispitivanja farmakološke bezbednosti, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala. Abirateron-acetat nije bio kancerogen u 6-mesečnom ispitivanju na transgenskim (Tg.rasH2) miševima. U 24-mesečnom ispitivanju kancerogenosti 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 kancerogen kod ženki pacova.

Procena rizika po okolinu (engl. *Environmental risk assessment* - ERA)

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

Natrijum-laurilsulfat

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni

Magnezijum-stearat

Film omotač (Opadry II 85F90093 Purple)

Polivinilalkohol

Titan-dioksid (E 171)

Makrogol

Talk

Gvožđe (III)-oksid, crveni (E172)

Gvožđe (III)-oksid, crni (E172)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: 3 meseca na 25°C/60%RH.

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je okrugla, bela boca od HDPE sa sigurnosnim zatvaračem za decu od polipropilena (PP) sa 60 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži jednu HDPE bocu sa PP sigurnosnim zatvaračem sa 60 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 fetusu u razvoju; zbog toga, žene koje su trudne ili koje bi mogle da budu trudne 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 važećim propisima.

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

7. NOSILAC DOZVOLE

ZENTIVA PHARMA D.O.O., Milentija Popovića 5v, sprat 2, Beograd – Novi Beograd

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

Broj prve dozvole: 515-01-03721-21-001

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

Datum prve dozvole: 05.09.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar, 2023