

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Abirateron Krka, 500 mg, film tablete

INN: abirateron

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 500 mg abirateron-acetata.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

- jedna film tableta sadrži 253,2 mg laktoze, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Sivoljubičaste do ljubičaste, ovalne, bikonveksne, film tablete, dužine približno 20 mm i širine približno 10 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Abirateron Krka je indikovano 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 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 su simptomi bolesti blagi nakon neuspešne terapije deprivacije androgena, a kod kojih hemioterapija još nije klinički indikovana (videti odeljak 5.1)
- terapiju mCRPC-a kod odraslih muškaraca kod kojih je bolest uznapredovala tokom ili nakon režima hemioterapije 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 ne sme da se uzima 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

Lek Abirateron Krka se u terapiji mHSPC-a koristi sa 5 mg prednizona ili prednizolona dnevno.

Lek Abirateron Krka se u terapiji mCRPC-a koristi sa 10 mg prednizona ili prednizolona dnevno.

Treba nastaviti medicinsku kastraciju sa analogima hormona koji oslobađa luteinizirajući hormon (engl. *luteinising hormone releasing hormone*, LHRH) tokom terapije pacijenta kod 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. Međutim, pacijente sa značajnim rizikom od kongestivne srčane insuficijencije treba pratiti na svake 2 nedelje tokom 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 Krka, razmotriti održavanje koncentracije kalijuma 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. Terapija lekom Abirateron Krka se ne sme ponovo uvesti dok se simptomi toksičnosti ne povuku na stepen 1 ili na početne vrednosti.

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

Hepatotoksičnost

Kod pacijenata kod kojih se tokom terapije razvije hepatotoksičnost (ako alanin aminotransferaza [ALT] ili aspartat aminotransferaza [AST] pređe vrednost 5 puta veću od gornje granične vrednosti [GGV]), terapiju treba odmah obustaviti (videti odeljak 4.4). Kada se vrednosti testova funkcije jetre pacijenta vrata na početni nivo, može se ponovo uvesti terapija, ali sa smanjenom dozom od 500 mg (jedna tableta) jednom dnevno. Kod pacijenata kod kojih se ponovo uvede terapija, 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 u bilo kom trenutku razvije teška hepatotoksičnost (vrednost ALT ili AST 20 puta veća od gornje granične vrednosti), terapiju treba prekinuti i više je ne treba započinjati.

Oštećenje funkcije bubrega

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

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 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). Prilagođavanje doze ne može da se predvidi. Primenu leka Abirateron Krka treba pažljivo proceniti kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre, kod kojih korist primene treba jasno da prevazilazi potencijalni rizik (videti odeljke 4.2 i 5.2). Lek Abirateron Krka ne treba primenjivati kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Upotreba leka Abirateron Krka u pedijatrijskoj populaciji nije relevantna.

Način primene

Lek Abirateron Krka je namenjen za oralnu upotrebu.

Tablete treba uzeti najmanje dva sata posle jela i nikakva hrana se ne sme uzimati najmanje sat vremena nakon uzimanja tableta. 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.
- 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 Krka sa prednizonom ili prednizolonom 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 povećane koncentracije mineralokortikoida

Lek Abirateron Krka može da izazove 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 već postojeća medicinska stanja mogu biti pogoršana povećanjem krvnog pritiska, hipokalemijom (npr. kod pacijenta koji uzimaju kardioprotektivne glikozide) ili zadržavanjem tečnosti (npr. pacijenti sa srčanom insuficijencijom, teškom ili nestabilnom anginom pectoris, nedavnim infarktomiokarda ili ventrikularnom aritmijom i kod onih sa teškim oštećenjem funkcije bubrega).

Zbog toga lek Abirateron Krka treba pažljivo koristiti kod pacijenata sa kardiovaskularnim bolestima u anamnezi. Iz studija faze 3 sprovedenih sa abirateronom isključeni su pacijenti sa nekontrolisanom hipertenzijom, klinički značajnim oboljenjem srca što se manifestovalo infarktomiokarda, 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 kod pacijenata koji imaju ejekcionu frakciju leve komore (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. srčana insuficijencija, nekontrolisana hipertenzija ili srčani događaji kao što je ishemijska bolest srca u anamnezi) treba razmotriti procenu funkcije srca (npr. ultrazvuk srca). Pre terapije lekom Abirateron Krka, treba lečiti insuficijenciju srca i optimizovati srčanu funkciju. Hipertenziju, hipokalemiju i retenciju tečnosti treba korigovati i kontrolisati. Tokom terapije treba kontrolisati krvni pritisak, koncentraciju kalijuma u serumu, retenciju tečnosti (dobijanje na težini, periferni edem) i druge znake i simptome kongestivne insuficijencije srca na 2 nedelje tokom prvih 3 meseci i jednom mesečno nakon toga, i korigovati primećena odstupanja. Produženje QT intervala je primećeno kod pacijenata koji su imali hipokalemiju povezanu sa terapijom abirateronom. Proceniti funkciju srca prema kliničkim indikacijama, sprovesti odgovarajuće mere i razmotriti ukidanje ove terapije ako postoji klinički značajno smanjenje funkcije srca (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). Pre započinjanja terapije treba izmeriti vrednosti transaminaza u serumu, zatim to merenje ponavljati na dve nedelje tokom prvih tri meseca terapije, a 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 vrednost koja je 5 puta veća od gornje granične vrednosti, terapiju treba odmah obustaviti i pažljivo pratiti funkciju jetre. Terapija se može ponovo uvesti samo kada se vrednosti testova funkcije jetre pacijenta vrate na početni nivo i to sa smanjenom dozom (videti odeljak 4.2).

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

Pacijenti sa aktivnim ili simptomatskim virusnim hepatitisom su bili isključeni iz kliničkih ispitivanja, zbog toga nema podataka koji bi podržali upotrebu leka Abirateron Krka u ovoj populaciji.

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). Primenu leka Abirateron Krka treba pažljivo proceniti kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre, kod kojih korist primene treba jasno da prevazilazi potencijalni rizik (videti odeljke 4.2 i 5.2). Lek Abirateron Krka ne treba 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 odeljak 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 Krka i nakon obustave primene kortikosteroida, pacijente treba pratiti kako bi se na vreme uočili simptomi povećane koncentracije mineralokortikoida (videti informacije date gore).

Kod pacijenata koji primaju prednizon ili prednizolon, a koji su izloženi neuobičajenom stresu, može biti indikovana primena povećanih 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 Krka sa glukokortikoidima može da pojača ovo dejstvo.

Prethodna primena ketokonazola

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

Hiperglikemija

Primena glukokortikoida može da poveća hiperglikemiju, zato treba često meriti vrednosti šećera u krvi kod pacijenata sa dijabetesom.

Hipoglikemija

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

Upotreba sa hemioterapijom

Bezbednost i efikasnost istovremene primene leka Abirateron Krka sa citotoksičnom hemioterapijom nisu utvrđene (videti odeljak 5.1).

Mogući rizici

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

Dejstva na skeletne mišiće

Slučajevi miopatije i rabdomiolize su bili prijavljeni kod pacijenata koji su lečeni abirateronom. Većina slučajeva se razvila tokom prvih 6 meseci terapije i povukli su se nakon obustave primene abiraterona. Preporučuje se oprez kod pacijenata koji istovremeno primaju lekove za koje se zna da mogu biti povezani sa miopatijom/rabdomiolizom.

Interakcije sa drugim lekovima

Treba izbegavati primenu snažnih induktora CYP3A4 tokom terapije, osim ukoliko ne postoji alternativna terapija, zbog rizika od smanjenja izloženosti abirateronu (videti odeljak 4.5).

Kombinacija abiraterona i prednizona/prednizolona sa Ra-223

Terapija abirateronom i prednizonom/prednizolonom u kombinaciji sa Ra-223 je kontraindikovana (videti odeljak 4.3) zbog povećanog rizika od fraktura i trenda povećane smrtnosti među pacijentima sa kancerom prostate bez simptoma ili sa blagim simptomima, kako je primećeno u kliničkim ispitivanjima.

Preporučuje se da naknadna terapija izotopom Ra-223 ne uvodi najmanje 5 dana nakon poslednje primene leka Abirateron Krka u kombinaciji sa prednizonom/prednizolonom.

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

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

Lek Abirateron Krka sadrži natrijum. Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, odnosno suštinski je „bez natrijuma“.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Uticaj hrane na abirateron-acetat

Primena 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 kliničkoj studiji farmakokinetičkih interakcija, kod zdravih ispitanika koji su prethodno dobijali snažan CYP3A4 induktor rifampicin, 600 mg tokom 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, kantarion [*Hypericum perforatum*]) treba izbegavati tokom terapije, osim ukoliko ne postoji alternativna terapija.

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 hepatičnih enzima CYP2D6 i CYP2C8 koji metabolišu lekove.

U studiji u kojoj se utvrđivalo dejstvo abirateron-acetata (uz prednizon) na pojedinačnu dozu CYP2D6 supstrata dekstrometorfana, sistemska izloženost (PIK) dekstrometorfanu povećana je približno 2,9 puta. Vrednost PIK_{24} za dekstorfana, aktivni metabolit dekstrometorfana, povećana je za približno 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 (kod poslednja tri leka CYP2D6 je potreban 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%, a vrednosti PIK i za M-III i za M-IV, aktivne metabolite pioglitazona, bile su smanjene za 10% 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).

U *In vitro* uslovima pokazano je da glavni metaboliti, abirateron-sulfat i N-oksid abirateron-sulfat, inhibiraju hepatično preuzimanje transporterom OATP1B1, što može da dovede do povećane koncentracije 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

Pošto terapija deprivacije androgena može da produži QT interval, savetuje se oprez kada se lek Abirateron Krka primenjuje sa lekovima za koje se zna da produžavaju QT interval ili sa lekovima koji mogu da indukuju *torsades de pointes* kao što su antiaritmici klase IA (npr. hinidin, diizopiramid) ili antiaritmici klase III (npr. amjodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moksifloksacin, antipsihotici, itd.

Primena sa spironolaktonom

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu

Nema podataka o upotrebi leka Abirateron Krka tokom trudnoće kod žena, budući da ovaj lek uopšte 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. Pacijenti koji su seksualno aktivni moraju da koriste kondom ako im je partnerka trudna. Ako pacijent ima seksualne odnose sa ženom u reproduktivnom periodu, mora da koristi kondom uz još neko efikasno sredstvo kontracepcije. Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3).

Trudnoća

Lek Abirateron Krka nije namenjen za upotrebu 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 Krka nije namenjen za primenu kod žena.

Plodnost

Abirateron je uticao na plodnost mužjaka i ženki pacova, ali su ova dejstva bila u potpunosti reverzibilna (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

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

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

U analizi neželjenih reakcija kombinovanih kliničkih studija faze 3 sa abirateronom, neželjene reakcije koje su bile zabeležene kod $\geq 10\%$ pacijenata bile su periferni edemi, hipokalemija, hipertenzija, infekcija urinarnog trakta i povećanje vrednosti alanin aminotransferaze i/ili povećanje vrednosti aspartat aminotransferaze.

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

Lek Abirateron Krka može da izazove hipertenziju, hipokalemiju i zadržavanje tečnosti zbog farmakodinamskih posledica mehanizma njegovog delovanja. 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 zadržavanje tečnosti (periferni edemi) 23% prema 17%, tim redosledom. Kod pacijenata koji su uzimali 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 kod 7%, odnosno 5% pacijenata, a zadržavanje tečnosti (periferni edemi) stepena 3 i 4 je zabeleženo kod 1% odnosno 1% pacijenata, tim redosledom.

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

Tabelarni spisak neželjenih reakcija

U studijama sa pacijentima koji imaju metastatski uznapredovali kancer prostate koji su primali LHRH analog, ili su prethodno podvrgnuti orhiektomiji, abirateron je primenjivan u dozi od 1000 mg dnevno u kombinaciji sa malom dozom prednizona ili prednizolona (bilo 5 mg ili 10 mg dnevno u zavisnosti od indikacije).

Neželjene reakcije zabeležene tokom kliničkih ispitivanja i u postmarketinškom periodu navedene su prema kategorijama učestalosti u Tabeli 1. 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 ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti neželjena dejstva su prikazana po opadajućem stepenu ozbiljnosti.

Tabela 1: Neželjene reakcije zabeležene u kliničkim ispitivanjima i postmarketinški

Klasifikacija po sistemima 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: 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, rabdmioliza
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 ejeckione 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 uključujući povećanje vrednosti ALT, povećanje vrednosti AST i poremećaj funkcije jetre.

Kod pacijenata koji su uzimali abirateron-acetat zabeležene su sledeće neželjene reakcije 3. stepena prema klasifikaciji CTCAE (verzija 4.0): hipokalemija 5%; infekcija urinarnog trakta 2%; povećanje vrednosti alanin aminotransferaze i/ili povećanje vrednosti aspartat aminotransferaze 4%; hipertenzija 6%; frakture 2%; periferni edemi, srčana insuficijencija i atrijska fibrilacija, kod 1% pacijenata. Hipertigliceridemija i angina pektorisa 3. stepena prema klasifikaciji CTCAE (verzija 4.0) javile su se kod < 1% pacijenata. Infekcija urinarnog trakta, povećanje vrednosti alanin aminotransferaze i/ili povećanje vrednosti aspartat aminotransferaze, hipokalemija, insuficijencija srca, atrijska fibrilacija i frakture 4. stepena prema klasifikaciji 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 u hormonski osetljivoj populaciji (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 u hormonski osetljivoj populaciji (studija 3011) u odnosu na 19,2% pacijenata u studiji 301 odnosno 14,9% pacijenata u studiji 302.

Incidenca i težina neželjenih reakcija je bila veća u podgrupi pacijenata sa početnom vrednosti 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 pojedinih neželjenih reakcija

Kardiovaskularne reakcije

Iz tri studije faze 3 isključeni su pacijenti sa nekontrolisanom hipertenzijom, klinički značajnim oboljenjem srca koje se manifestovalo infarktom miokarda 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 ili IV po klasifikaciji NYHA (studije 3011 i 302) ili kod kojih je izmerena srčana ejeckiona frakcija < 50%. Svi uključeni pacijenti (i oni koji su uzimali aktivnu supstancu i koji su dobijali placebo) istovremeno su bili podvrgnuti terapiji deprivacije androgena, 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: 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

Kod pacijenata koji su uzimali abirateron-acetat zabeležena je hepatotoksičnost sa povećanim vrednostima ALT, AST i ukupnog bilirubina. U svim kliničkim studijama faze 3 hepatotoksičnost 3. i 4. stepena (npr. vrednosti ALT ili AST povećane > 5 x iznad gornjih graničnih vrednosti (GGV) ili povećanje bilirubina > 1,5 x GGV) zabeleženo je kod približno 6% pacijenata koji su dobijali abirateron-acetat, najčešće tokom prva tri meseca po započinjanju terapije. U studiji 3011 zabeležena je hepatotoksičnost 3. i 4. stepena kod 8,4% pacijenata koji su lečeni abirateronom. Deset pacijenata koji su uzimali abirateron su bili isključeni iz studije zbog hepatotoksičnosti; dva pacijenta su imala hepatotoksičnost 2. stepena, šest pacijenata je imalo hepatotoksičnost 3. stepena i dva pacijenta su imala 4. stepen hepatotoksičnosti. Nijedan pacijent nije umro zbog hepatotoksičnosti u studiji 3011. U kliničkim studijama faze 3, verovatnoća da će doći do povećanja vrednosti testova funkcije 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 zabeležen porast vrednosti bilo ALT ili AST > 5 x GGV, ili povećanja vrednosti bilirubina > 3 x GGV, abirateron-acetat je obustavljan privremeno ili trajno. U dva slučaja došlo je do izrazitog povećanja vrednosti testova funkcije jetre (videti odeljak 4.4). Kod ova dva pacijenta kod kojih su na početku vrednosti parametara funkcije jetre bile normalne, došlo je do porasta vrednosti ALT ili AST od 15 do 40 x GGV i povećanja bilirubina od 2 do 6 x GGV. Nakon prekida terapije kod oba pacijenta je došlo do normalizacije

vrednosti 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 3. i 4. stepena je bio zabeležen kod 35 (6,5%) pacijenata koji su uzimali abirateronacetat. 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 porastom 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 usled hepatotoksičnih događaja.

U kliničkim studijama rizik od hepatotoksičnosti je bio smanjen isključivanjem pacijenata sa postojećim hepatitisom ili značajnim abnormalnostima u testovima funkcije jetre. Iz studije 3011 su bili isključeni pacijenti sa početnom vrednošću ALT i AST > 2,5 x GGV, bilirubinom > 1,5 x GGV ili pacijenti sa aktivnim ili simptomatskim virusnim hepatitisom ili hroničnim oboljenjem jetre; pacijenti sa ascitom ili sa poremećajima krvarenja kao posledicom poremećaja funkcije jetre. Iz studije 301 su bili isključeni pacijenti sa početnim vrednostima ALT i AST \geq 2,5 x GGV bez metastaza na jetri i pacijenti sa metastazama na jetri i vrednostima ALT i AST > 5 x GGV. U studiji 302 pacijenti sa metastazama na jetri nisu ispunjavali uslove za učešće, a pacijenti sa početnim vrednostima ALT i AST \geq 2,5 x GGV su bili isključeni. Povećanje vrednosti testova funkcije 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 vrate 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 x GGV. Nije poznato koliko je bezbedno da se kod ovih pacijenata terapija ponovo uvodi. Mehanizam hepatotoksičnosti nije razjašnjen.

Prijavljivanje 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

Iskustvo vezano za predoziranje abirateronom kod ljudi je ograničeno.

Ne postoji specifični antidot. U slučaju predoziranja treba obustaviti davanje leka i preduzeti opšte suportivne mere, uključujući monitoring za aritmije, hipokalemiju i znakove i simptome zadržavanja 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 se u *in vivo* uslovima pretvara u abirateron, inhibitor biosinteze androgena. Konkretno,

abirateron selektivno inhibira enzim 17 α -hidroksilazu/C17,20-liazu (CYP17).

Ovaj enzim se eksprimira i potreban je za biosintezu androgena u tkivima tumora testisa, nadbubrega i prostate. CYP17 katalizuje konverziju pregnenolona i progesterona u prekursore testosterona, i to 17 α -hidroksilacijom u prekursor DHEA, odnosno cepanjem C17,20 veze u prekursor androstendion. Inhibicija CYP17 dovodi i do povećanog stvaranja mineralokortikoida u nadbubrežnim žlezdama (videti odeljak 4.4).

Kancer prostate osetljiv na androgene reaguje na terapiju kojom se smanjuju koncentracije androgena. Terapije deprivacije androgena, kao što je terapija analogima LHRH ili orhiektomija, smanjuju stvaranje androgena u testisima, ali ne utiču na stvaranje androgena u nadbubrežnim žlezdama ili u tumoru. Terapija lekom Abirateron Krka smanjuje koncentraciju testosterona u serumu ispod nivoa detekcije (kada se koriste komercijalni testovi) kada se daje uz analoge LHRH (ili uz orhiektomiju).

Farmakodinamsko dejstvo

Abirateron-acetat 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. Kao biomarker kod pacijenata sa kancerom prostate koristi se PSA. 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 kliničke studije kontrolisane placebom, faze 3 (studije 3011, 302 i 301), kod pacijenata sa mHSPC i mCRPC. U studiju 3011 bili su uključeni pacijenti sa novodijagnostikovanim (unutar 3 meseca od randomizacije) mHSPC 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 čvorova). U aktivnoj grupi (grupa koja uzima aktivnu supstancu), abirateron je bio primenjen u dozi od 1000 mg dnevno u kombinaciji sa malom dozom prednizona od 5 mg jednom dnevno dodatno uz terapiju deprivacije androgena (LHRH agonisti ili orhiektomija) što je bila standardna terapija. Pacijenti u kontrolnoj grupi su primili ADT i placebo umesto oba leka, abiraterona i prednizona. U studiju 302 su bili uključeni pacijenti koji ranije nikada 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 je abirateron primenjivan u dozi od 1000 mg dnevno u kombinaciji sa malom dozom prednizona ili prednizolona 5 mg dva puta dnevno. Pacijenti u kontrolnoj grupi su dobijali placebo i malu dozu prednizona ili prednizolona 5 mg dva puta dnevno.

Same promene u koncentraciji PSA u serumu ne predviđaju uvek kliničku korist. Zbog toga je u svim studijama bilo preporučeno da pacijenti nastave sa terapijom primenjenom u studiji, dok se ne ispune kriterijumi za prekidanje terapije koji su navedeni ispod za svaku studiju.

Ni u jednoj studiji nije bila dozvoljena primena spironolaktona 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) medijana starosti uključenih pacijenata je bila 67 godina. Broj pacijenata koji su primali abirateron 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%) nepoznati/neprijavljeni 13 (1,1%) i 3 (0,3%) američki indijanci ili domoroci 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 ADT terapije 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 skora bola na početku, merena prema kratkom upitniku za bol (engl. *Brief Pain Inventory-Short Form* – BPI-SF) bila je 2,0 i u aktivnoj i u placebo grupi. Osim primarnih ko-parametara praćenja ishoda, korist je 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 usled bilo kog uzroka. Radiografska progresija je obuhvatala progresiju prema snimcima kostiju (prema modifikovanim PCWG2 kriterijumima) ili progresiju lezija mekog tkiva na CT ili MR snimcima (prema kriterijumima RECIST 1.1).

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

Tabela 2: Preživljavanje bez radiografske progresije – stratifikovana analiza; grupa pacijenata predviđena za lečenje (*Intent-to-treat* – ITT) (Studija PCR3011)

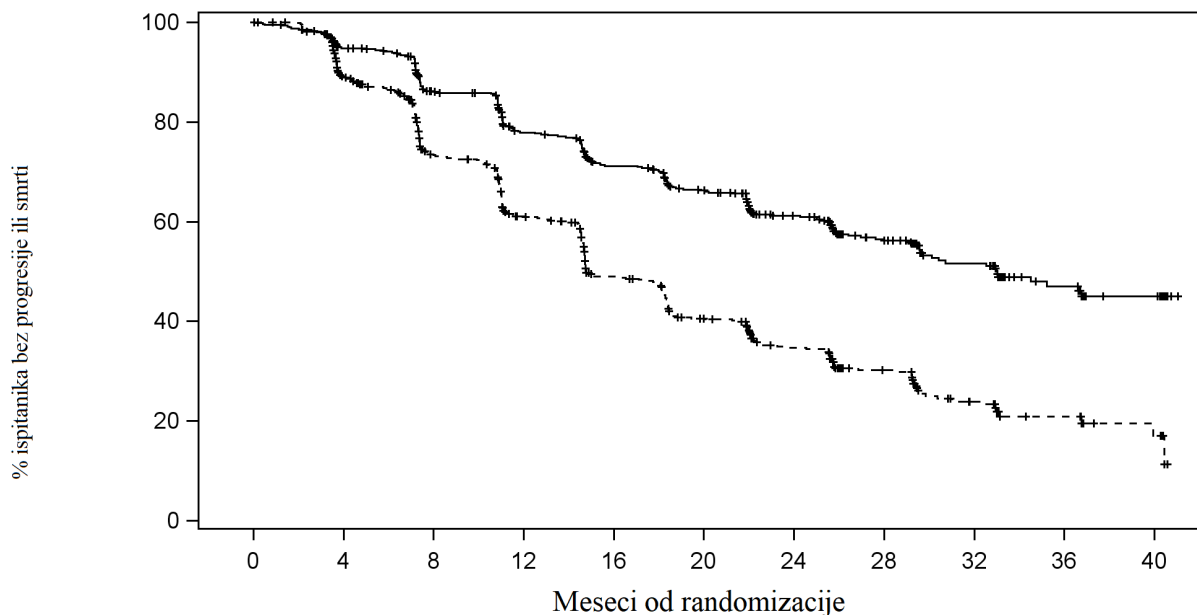
	AA-P	Placebo
Randomizovani ispitanici	597	602
Događaj	239 (40,0%)	354 (58,8%)
Cenzurisano	358 (60,0%)	248 (41,2%)
Vreme do događaja (meseci)		
Medijana (95% CI)	33,02 (29,57, NP)	14,78 (14,69; 18,27)
Raspon	(0,0+, 41,0+)	(0,0+, 40,6+)
p-vrednost ^a	< 0,0001	
<i>Hazard ratio</i> (95% CI) ^b	0,466 (0,394;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

Napomena: += cenzurisano zapažanje, NP=nije 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* rizika je iz stratifikovanog modela proporcionalnih rizika. *Hazard ratio* < 1 je u korist AA-P.

Slika 1: Kaplan-Meier grafički prikaz preživljavanja bez radiografske progresije; grupa pacijenata predviđenih za lečenje (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

Zabeleženo je statistički značajno poboljšanje u OS u grupi koja je uzimala AA-P uz ADT sa smanjenjem rizika od smrti od 34% u odnosu na grupu koja je dobijala placebo uz ADT (HR=0,66; 95% CI: 0,56; 0,78; $p < 0,0001$) (videti Tabelu 3 i Sliku 2).

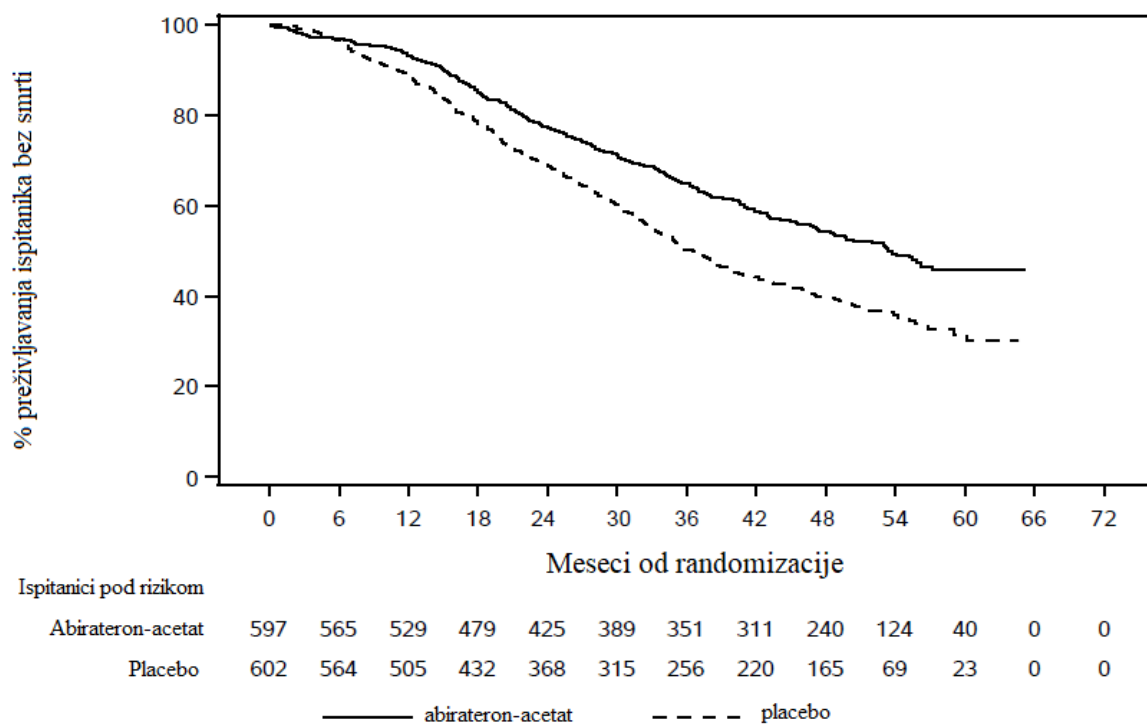
Tabela 3. Ukupno preživljavanje pacijenata lečenih abirateron-acetatom ili placebo u studiji PCR3011 (analiza grupe pacijenata predviđene za lečenje)

Ukupno preživljavanje	Abirateron-acetat sa prednizonom (N=597)	Placebo (N=602)
Smrt (%)	275 (46%)	343 (57%)
Medijana preživljavanja (meseci) (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 procenjeno

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

Slika 2: Kaplan-Meier grafički prikaz ukupnog preživljavanja; grupa pacijenata predviđenih za lečenje (Studija PCR3011)



Analize podgrupa dosledno ukazuju na prednost terapije abirateronom. Terapijsko dejstvo AA-P na rPFS i OS u svim prethodno definisanim podgrupama je bilo pozitivno i konzistentno u celokupnoj ispitivanoj populaciji, osim za podgrupu ECOG rezultata 2 gde nije zabeležen trend koristi, međutim mala veličina uzorka (n=40) ograničava donošenje značajnijeg zaključka.

Osim zabeleženih poboljšanja ukupnog preživljavanja i rPFS, korist je dokazana za abirateron 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 primali hemioterapiju i koji nisu imali simptome 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 najjaču 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 je bila 71 godina za pacijente koji su uzimali abirateron uz prednizon ili prednizolon i 70 godina za pacijente koji su dobijali placebo uz prednizon ili prednizolon. Broj pacijenata koji su uzimali abirateron, 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 (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) klasifikaciji je bio 0 za 76% pacijenata i 1 za 24% pacijenata u obe grupe. Pedeset procenata pacijenata je imalo 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 bili su ukupno preživljavanje i preživljavanje bez radiografske progresije. Osim ko-primarnih parametara praćenja ishoda, korist je takođe procenjivana vremenom do uzimanja opijata za bol kancerskog 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 nahođenju istraživača.

Preživljavanje bez radiografske progresije (rPFS) je procenjeno upotrebom studija sekvencijalnih slika, kao što je definisano kriterijumima PCWG2 (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 i 251 (46%) pacijenata koji su dobijali placebo su imali radiografski dokaze progresije ili su umrli. Zabeležena je značajna razlika u rPFS između ispitivanih 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

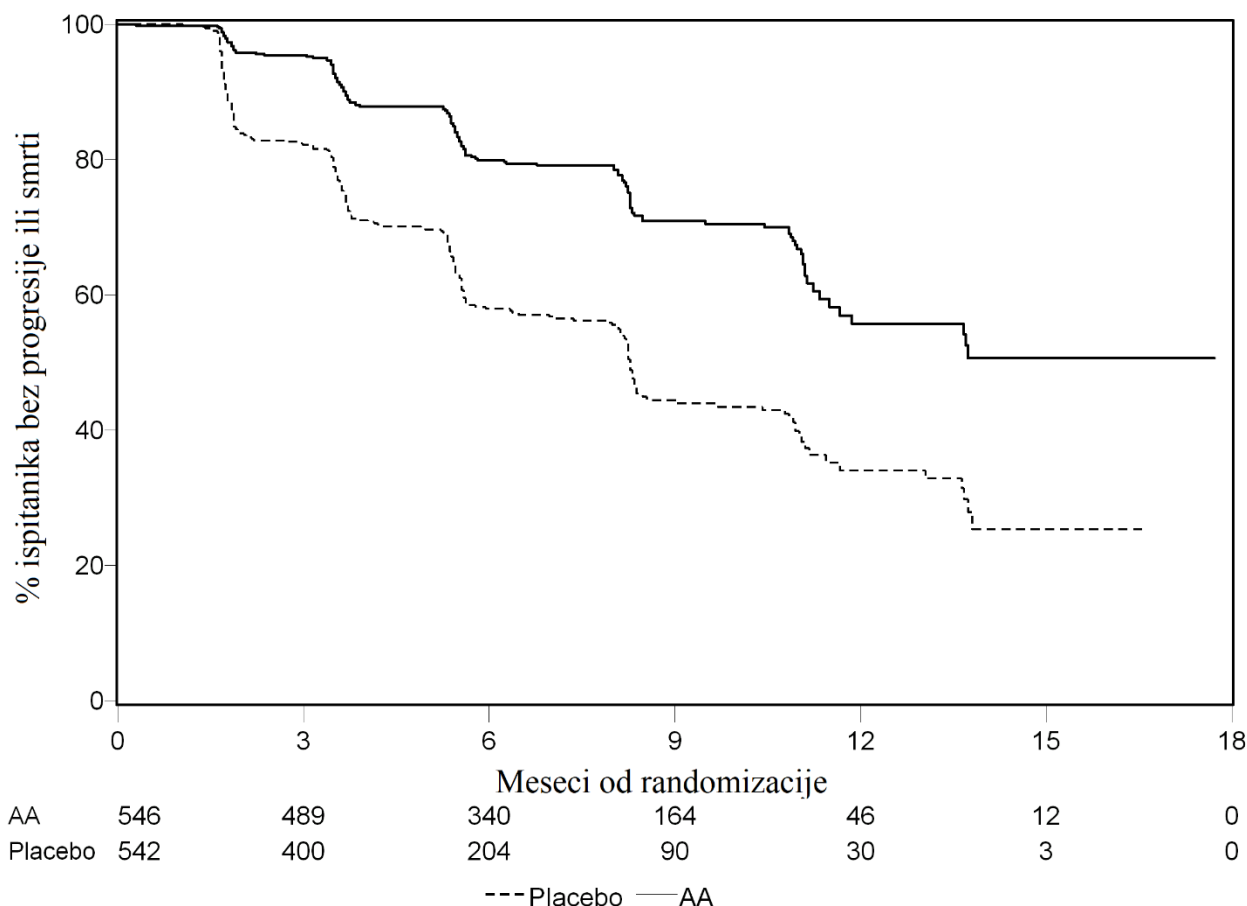
	Abirateron acetat	Placebo
	(N = 546)	(N = 542)
Preživljavanje bez radiografske progresije (rPFS)		
Progresija ili smrtni ishod	150 (28%)	251 (46%)
Medijana rPFS u mesecima	nije dostignuto	8,3
(95% CI)	(11,66; NP)	(8,12; 8,54)
p-vrednost*	< 0,0001	
<i>Hazard ratio</i> ** (95% CI)	0,425 (0,347; 0,522)	

NP = Nije procenjeno

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

** *Hazard ratio* < 1 daje prednost abirateronu

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



Međutim, nastavljeno je prikupljanje podataka o ispitanicima do druge interim analize ukupnog preživljavanja (OS). Istraživači su izvršili radiografsku procenu rPFS-a u sklopu analize praćenja osetljivosti, koja je prikazana 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 smanjuje rizik od radiografske progresije ili smrti za 47% u odnosu na placebo (HR = 0,530; 95% CI: [0,451; 0,623], $p < 0,0001$). Vrednost medijane za rPFS je 16,5 meseci u grupi koja je uzimala abirateron-acetat i 8,3 meseca u grupi koja je dobijala placebo.

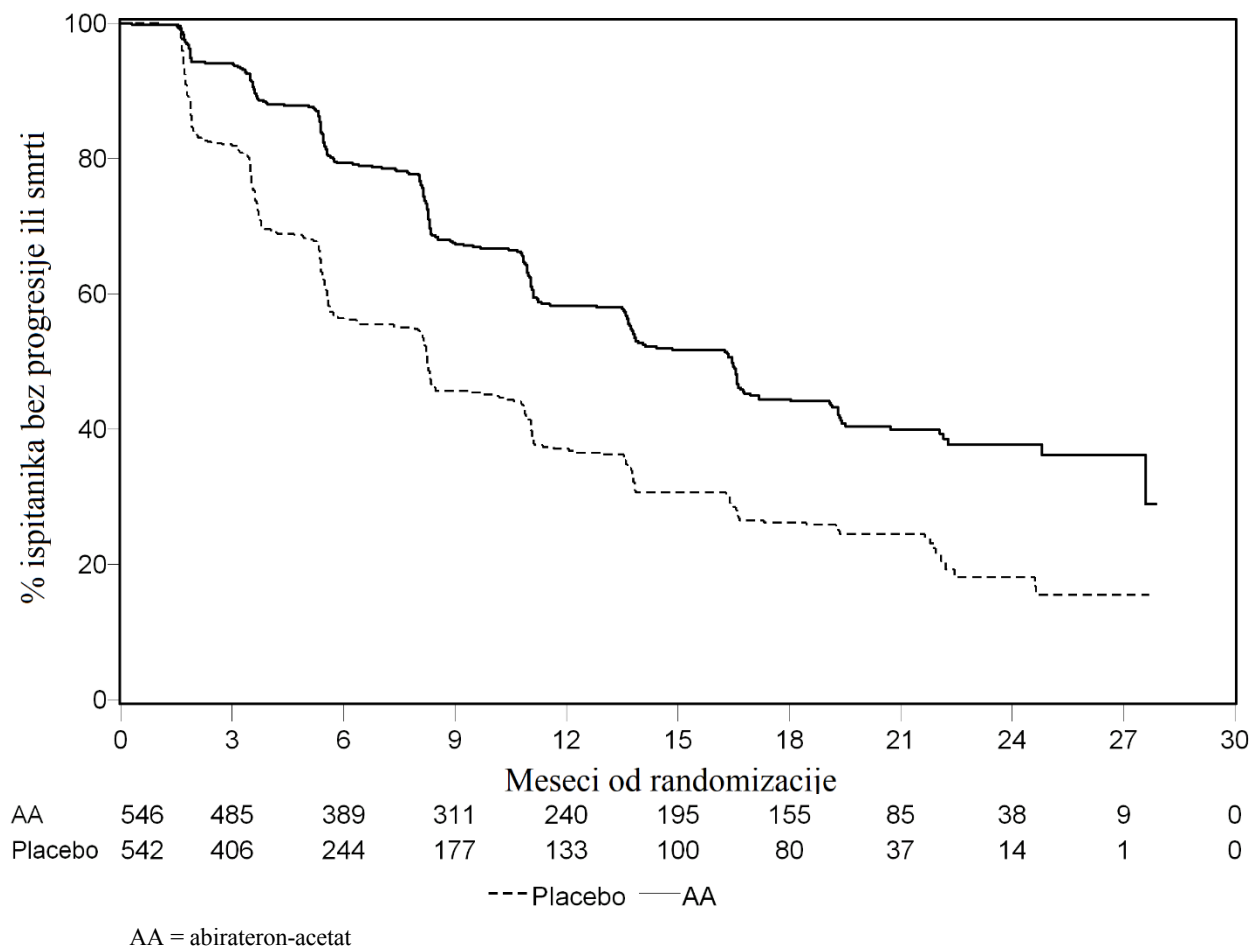
Tabela 5: Studija 302: Preživljavanje bez radiografske progresije kod pacijenata koji su uzimali abirateron-acetat ili placebo u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodnu orhiektomiju (druga interim analiza ukupnog preživljavanja – procena istraživača)

	Abirateron (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 prema početnoj vrednosti ECOG funkcionalnog statusa (0 ili 1)

** Hazard ratio < 1 daje prednost abirateronu

Slika 4: *Kaplan-Meier* krive preživljavanja bez radiografske progresije kod pacijenata koji su uzimali ili abirateron ili placebo u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodnu orhiektomiju (druga interim analiza ukupnog preživljavanja – procena istraživača)



Planirana interim analiza (IA) ukupnog preživljavanja je sprovedena nakon 333 zabeležena smrtna ishoda. Studija je bila otkrivena na osnovu uočene značajne kliničke koristi i pacijentima iz placebo grupe bila je ponuđena terapija abirateron-acetatom. Ukupno preživljavanje je bilo 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 rezultati za ukupno preživljavanje nisu bili kompletni i rezultati interim analize nisu dostigli unapred utvrđenu granicu obustavljanja za statističku značajnost (videti Tabelu 4). Nastavlja se praćenje preživljavanja nakon ove interim analize.

Planirana konačna analiza ukupnog preživljavanja je sprovedena nakon 741 zabeležena smrtna ishoda (medijana praćenja od 49 meseci). Umrlo je 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 smrti od 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

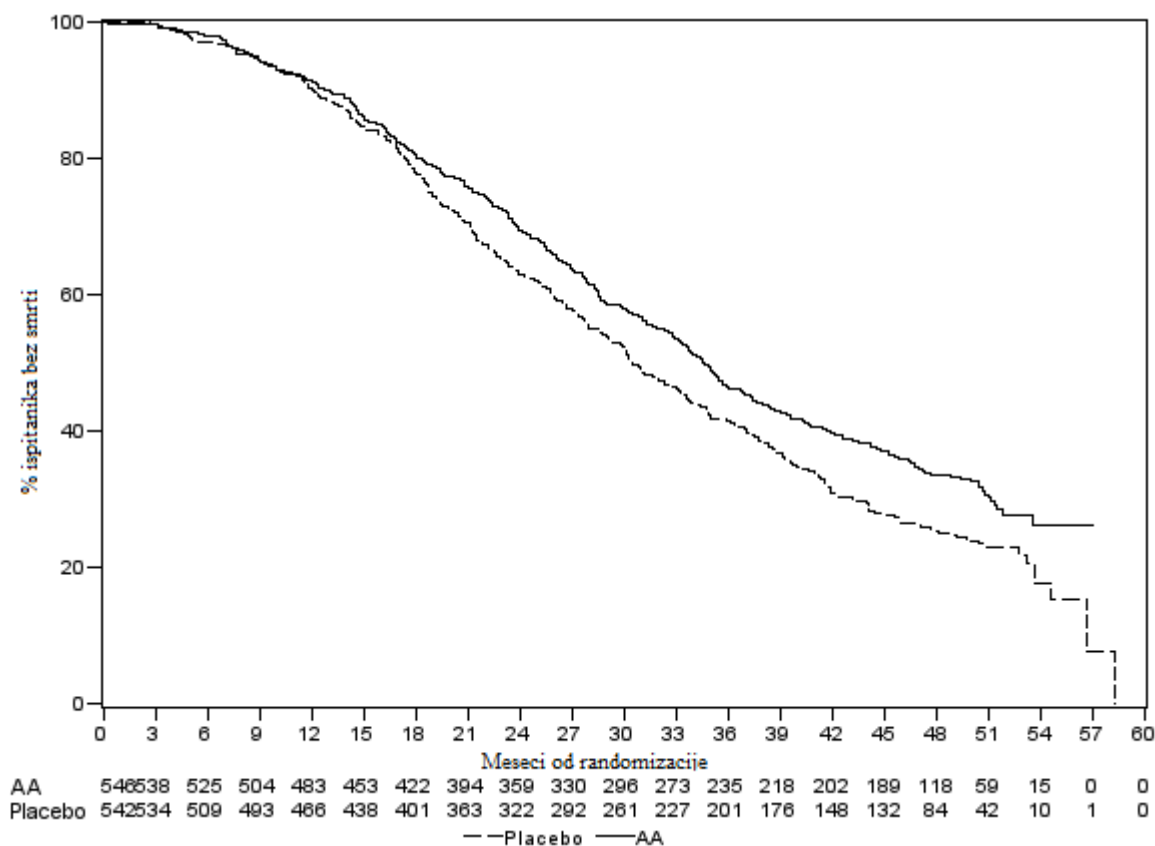
	Abirateron (N = 546)	Placebo (N = 542)
Interim analiza preživljavanja		
Smrtni slučajevi (%)	147 (27%)	186 (34%)
Medijana preživljavanja (meseći) (95% CI)	nije dostignuto (NP; NP)	27,2 (25,95; NP)
p-vrednost*	0,0097	
<i>Hazard ratio</i> ** (95% CI)	0,752 (0,606; 0,934)	
Konačna analiza preživljavanja		
Smrtni slučajevi (%)	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 prema početnoj vrednosti ECOG funkcionalnog statusa (0 ili 1)

** *Hazard ratio* < 1 daje prednost abirateronu

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, konačna analiza



Pored zabeleženih poboljšanja ukupnog preživljavanja i rPFS, korist je dokazana za abirateron u odnosu na

placebo u svim sekundarnim parametrima praćenja ishoda merenim na sledeći način:

Vreme do progresije vrednosti PSA na osnovu kriterijuma PCWG2: Medijana vremena do progresije vrednosti PSA je bila 11,1 mesec za pacijente koji su dobijali 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 abirateronom (HR=0,488). Udeo ispitanika sa potvrđenim PSA odgovorom je bio veći u grupi koja je uzimala abirateron nego u grupi koja je dobijala placebo (62% prema 24%; $p < 0,0001$). Od ispitanika sa merljivim oboljenjem mekog tkiva koji su uzimali abirateron, značajno je povećan broj potpunih ili delimičnih tumorskih odgovora.

Vreme do upotrebe opijata za bol izazvan kancerom: Medijana vremena do upotrebe opijata za bol izazvan kancerom prostate, u vreme konačne 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 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 ≥ 1 : Medijana vremena do pogoršanja vrednosti ECOG funkcionalnog statusa ≥ 1 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 pokazali 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) koji su dostigli potpun ili delimičan odgovor prema RECIST kriterijumima (bilo je potrebno da polazna veličina limfnog čvora 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 vrednosti funkcionalne procene terapije kancera za prostatu (engl. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate* – FACT-P) (ukupan rezultat): Terapija abirateronom je smanjila rizik od smanjenja FACT-P (ukupan rezultat) za 22% u poređenju sa placebom ($p=0,0028$). Medijana vremena do pada 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)

U studiju 301 su bili uključeni pacijenti 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 su bili isključeni pacijenti koji su prethodno primali ketokonazol kao terapiju za kancera 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 lečeni abirateron-acetatom.

U planiranoj analizi sprovedenoj nakon 552 zabeležena smrtna ishoda, umrlo je 42% (333 od 797) pacijenata koji su lečeni abirateron-acetatom 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 kod pacijenata koji su uzimali ili abirateron-acetat ili placebo u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodnu orhiektomiju

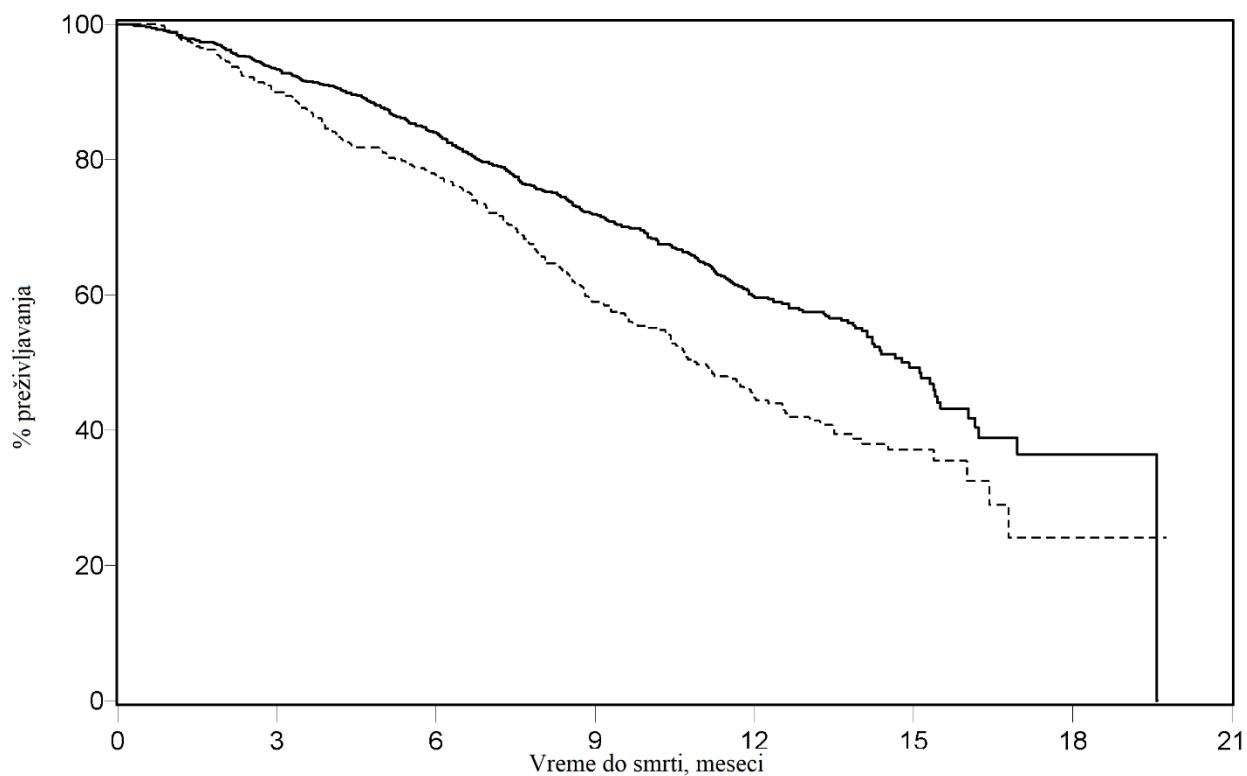
	Abirateron-acetat (N = 797)	Placebo (N = 398)
Primarna analiza preživljavanja		
Smrtni slučajevi (%)	333 (42%)	219 (55%)
Medijana preživljavanja (meseći) (95% CI)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
p-vrednost ^a	< 0,0001	
<i>Hazard ratio</i> (95% CI) ^b	0,646 (0,543; 0,768)	
Ažurirana analiza preživljavanja		
Smrtni slučajevi (%)	501 (63%)	274 (69%)
Medijana 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)	

^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 proporcionalnih rizika. *Hazard ratio* < 1 daje prednost abirateronu

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 kod pacijenata koji su uzimali ili abirateron-acetat ili placebo u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodnu orhiektomiju



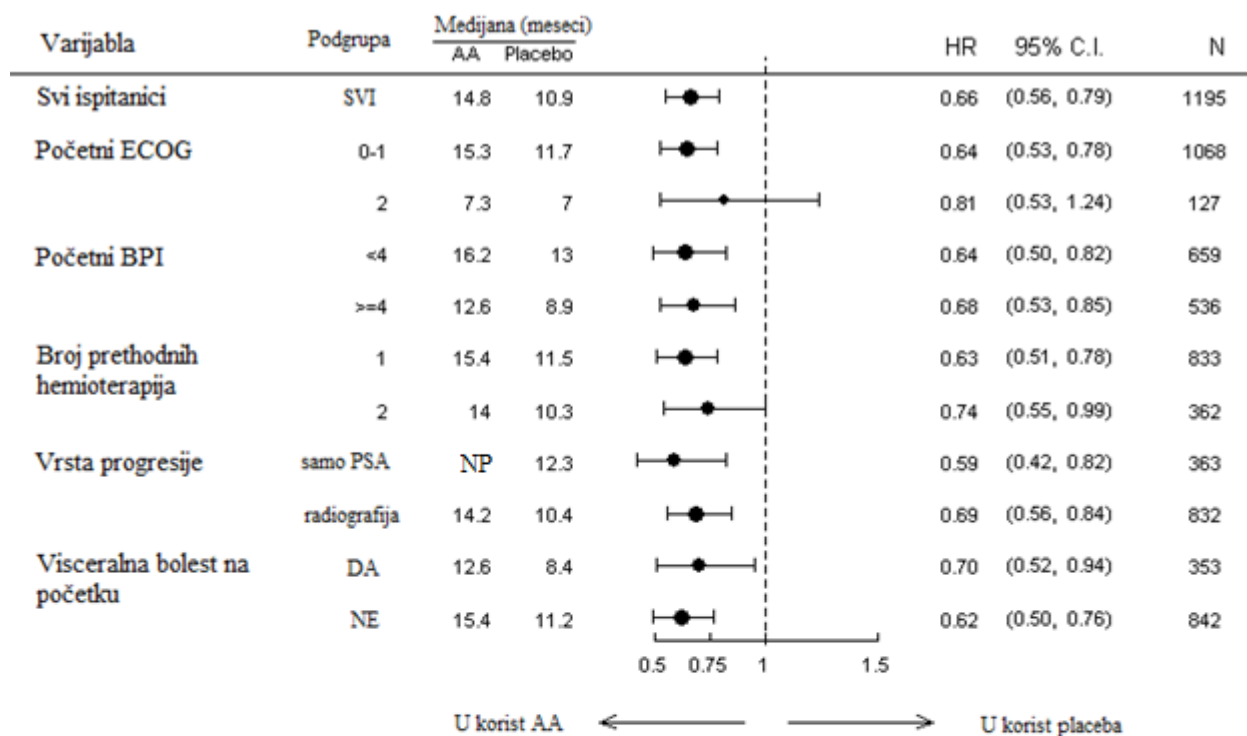
AA	797	736	657	520	282	68	2	0
Placebo	398	355	306	210	105	30	3	0

--- Placebo — AA

AA = abirateron-acetat

Analize preživljanja po podgrupama pokazale su doslednu korist terapije abirateron-acetaom, kada se radi o preživljanju (videti Sliku 7).

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



AA = abirateron-acetat; BPI = kratak upitnik za bol (engl. *Brief Pain Inventory*); CI = interval pouzdanosti; ECOG = funkcionalni status prema klasifikaciji Istočne kooperativne onkološke grupe (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*); HR = Hazard ratio; NP = nije procenjeno

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 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 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 kod 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 bio ≥ 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 porast intenziteta najjačeg bola za $\geq 30\%$ u odnosu na početnu vrednost dobijenu na skali 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. percentilu iznosilo je 7,4 meseca 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 ukinula je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja sa referentnim lekovima koji sadrže abirateron u svim podgrupama pedijatrijske populacije za uznapredovali kancer prostate. Za više informacija o upotrebi u pedijatriji videti odeljak 4.2.

5.2. Farmakokinetički podaci

Nakon primene abirateron-acetata, farmakokinetika abiraterona i abirateron-acetata 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 u *in vivo* uslovima brzo pretvara u abirateron, inhibitor biosinteze androgena (videti odeljak 5.1).

Resorpcija

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

Primena abirateron-acetata sa hranom, u poređenju sa primenom na prazan stomak dovodi do povećanja srednje sistemske izloženosti abirateronu, do 10 puta (PIK) i do 17 puta (C_{max}) u zavisnosti od sadržaja masti u obroku. Imajući u vidu 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 Krka se ne sme uzimati sa hranom. Lek Abirateron Krka treba uzimati najmanje dva sata posle jela i nikakva hrana se ne sme uzimati najmanje sat vremena nakon uzimanja leka. 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 iznosi približno 5630 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 sulfaciju, hidrosilaciju i oksidaciju. Većina radioaktivnosti u cirkulaciji (približno 92%) nalazi se u obliku metabolita abiraterona. Od 15 pronađenih metabolita, 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 ^{14}C -abirateron-acetata od 1000 mg, 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, tim redosledom).

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika abirateron-acetata poređena 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. Nije potrebno smanjenje doze leka kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, uključujući i teško oštećenje funkcije bubrega (videti odeljak 4.2). Međutim, nema kliničkih iskustava sa pacijentima koji imaju kancer prostate i teško oštećenje funkcije bubrega. Stoga se kod ovih pacijenata savetuje oprez.

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 bila 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 drugoj studiji ispitivana je farmakokinetika abiraterona kod ispitanika sa već postojećom 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 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 ne treba davati pacijentima sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.2 4.3, 4.4).

Kod pacijenata 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).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

U svim studijama toksičnosti na životinjama, koncentracije testosterona u krvi su bile značajno smanjene. Kao rezultat ovoga, uočene su promene u vidu smanjene težine organa i morfoloških i/ili histopatoloških promena u reproduktivnim organima, kao i u nadbubrežnim žlezdama, hipofizi i mlečnim žlezdama. Sve promene su bile potpuno ili delimično reverzibilne. Promene u reproduktivnim organima i organima osetljivim na androgene su u skladu sa farmakologijom abiraterona. Sve hormonske promene koje su bile povezane sa terapijom su bile reverzibilne ili je pokazana tendencija poboljšanja nakon perioda oporavka od 4 nedelje.

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

U studijama razvojne toksičnosti kod pacova abirateron-acetat je uticao na trudnoću, uključujući smanjenje težine fetusa i preživljavanje. Uočena su dejstva na spoljne genitalije, iako abirateron-acetat nije bio teratogen.

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

Izuzev promena na reproduktivnim organima koje su zabeležene u svim toksikološkim ispitivanjima na životinjama, pretklinički podaci dobijeni na osnovnu konvencionalnih studija o farmakološkoj bezbednosti,

toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenom potencijalu ne ukazuju na posebnu opasnost za ljude. Abirateron-acetat nije bio karcinogen 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. Smatra se da je ovaj slučaj povezan sa farmakološkom aktivnošću abiraterona i da je specifičan za pacove. Abirateron-acetat nije bio karcinogen kod ženki pacova.

Procena rizika po životnu sredinu (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;
Hipromeloza;
Natrijum-laurilsulfat;
Kroskarmeloza-natrijum;
Celuloza, mikrokristalna, silikonizovana;
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
Magnezijum-stearat.

Film (obloga) tablete:

Polivinilalkohol;
Makrogol 3350;
Titan-dioksid (E171);
Talk;
Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172);
Gvožđe(III)-oksid, crni (E172).

6.2. Inkompatibilnost

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:

- blister (PVC/PE/PVDC//Pap/Al) sa 12 ili 14 film tableta, ili
- blister (PVC/PE/PVDC//Pap/Al) sa 14 film tableta, obeležen sa danima u nedelji (kalendarsko pakovanje).
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija sa 4 blistera (ukupno 56 film tableta) od po 14 film tableta ili 5 blistera (ukupno 60 film tableta) od po 12 film tableta i Uputstvom 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.

7. NOSILAC DOZVOLE

KRKA-FARMA D.O.O. BEOGRAD, Jurija Gagarina 26/V/II, Beograd

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

Abirateron Krka, film tablete, ukupno 56 x 500 mg: 515-01-04010-20-003

Abirateron Krka, film tablete, ukupno 60 x 500 mg: 515-01-04011-20-003

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

Datum prve dozvole: 04.10.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktoabar, 2022.