

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

BIXODALAN 250 mg filmsko obložene tablete

BIXODALAN 500 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 250 mg abirateronacetata.

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg abirateronacetata.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 32,3 mg laktoze (v obliki 34 mg laktoze monohidrata).

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 64,6 mg laktoze (v obliki 68 mg laktoze monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bele do skoraj bele, ovalne filmsko obložene tablete, z vtisnjeno oznako "250" na eni strani, velikosti 14,2 mm x 7,2 mm.

Vijolične, ovalne filmsko obložene tablete, z vtisnjeno oznako "500" na eni strani, velikosti 18,9 mm x 9,5 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Bixodalan je indicirano za uporabo skupaj s prednizonom ali prednizolonom:

- za zdravljenje na novo diagnosticiranega na hormone občutljivega metastatskega raka prostate z velikim tveganjem (mHSPC – metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer) pri odraslih moških v kombinaciji z zdravljenjem z deprivacijo androgenov (ADT – Androgen Deprivation Therapy) (glejte poglavje 5.1).
- za zdravljenje proti kastraciji odpornega metastatskega raka prostate (mCRPC – metastatic Castration Resistant Prostate Cancer) pri odraslih moških, ki nimajo simptomov ali imajo blage simptome po neuspešnem zdravljenju z deprivacijo androgenov in pri katerih kemoterapija še ni klinično indicirana (glejte poglavje 5.1).
- za zdravljenje mCRPC pri odraslih moških, pri katerih je bolezen napredovala med ali po zdravljenju s kemoterapijo z docetakselom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

To zdravilo lahko predpiše le zdravnik specialist ustreznega področja.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 1.000 mg (štiri 250 mg tablete ali dve 500 mg tableti) v enkratnem odmerku na dan, ki ga bolnik ne sme zaužiti skupaj s hrano (glejte "Način uporabe" spodaj).

Jemanje tablet s hrano poveča sistemsko izpostavljenost abirateronu (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

Odmerek prednizona ali prednizolona

mHSPC: Zdravilo Bixodalan se jemlje skupaj s 5 mg prednizona ali prednizolona na dan.

mCRPC: Zdravilo Bixodalan se jemlje skupaj z 10 mg prednizona ali prednizolona na dan.

Med zdravljenjem je treba pri bolnikih, ki niso bili kirurško kastrirani, nadaljevati z medikamentno kastracijo z uporabo analogov gonadorelina (luteinizirajoči hormon sproščujočega hormona, LHRH - Luteinizing Hormone Releasing Hormone).

Priporočeno spremljanje

Koncentracije aminotransferaz v serumu je treba izmeriti pred začetkom zdravljenja, v prvih treh mesecih zdravljenja na vsaka dva tedna, nato pa enkrat na mesec. Krvni tlak, koncentracijo kalija v serumu in zastajanje tekočine je treba spremljati enkrat na mesec. Vendar pa je pri bolnikih s pomembnim tveganjem za kongestivno srčno popuščanje le-te treba spremljati v prvih treh mesecih zdravljenja na vsaka dva tedna, nato pa enkrat na mesec (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih s predhodno obstoječo hipokaliemijo ali pri tistih, pri katerih je do hipokaliemije prišlo med zdravljenjem z abirateronom, je treba razmisliti o vzdrževanju koncentracije kalija $\geq 4,0$ mmol/l.

Pri bolnikih pri katerih pride do stopnje toksičnosti ≥ 3 , vključno s hipertenzijo, hipokaliemijo, edemom in drugimi nemineralokortikoidnimi toksičnostmi, je treba zdravljenje prekiniti in začeti z ustrežno medicinsko obravnavno. Zdravljenje z abirateronom lahko ponovno uvedemo šele, ko se simptomi toksičnosti povrnejo na stopnjo 1 ali na izhodiščno vrednost.

V primeru izpuščenega dnevnega odmerka zdravila Bixodalan ali prednizona oziroma prednizolona je treba zdravljenje nadaljevati naslednji dan z običajnimi dnevnimi odmerki.

Hepatotoksičnost

Pri bolnikih, pri katerih med zdravljenjem pride do hepatotoksičnosti (povečanje koncentracije alaninaminotransferaze [ALT] ali aspartat aminotransferaze [AST] za več kot 5-kratnik zgornje normalne vrednosti (ULN - upper limit of normal)), je treba zdravljenje takoj prekiniti (glejte poglavje 4.4). Po normalizaciji izvidov jetrnih testov na vrednosti, ki jih je bolnik imel pred začetkom zdravljenja, lahko zdravljenje ponovno uvedemo z zmanjšanim odmerkom 500 mg (dve 250 mg tableti oziroma ena 500 mg tableta) enkrat na dan. Pri teh bolnikih je treba najmanj vsaka dva tedna v naslednjih treh mesecih, nato pa mesečno spremljati koncentracije aminotransferaz v serumu. Če se hepatotoksičnost ponovno pojavi pri jemanju zmanjšane odmerka 500 mg na dan, je treba zdravljenje ukiniti.

Če kadarkoli med zdravljenjem pride do pojava hude hepatotoksičnosti (koncentracija ALT ali AST 20-krat večja od zgornje normalne vrednosti), moramo zdravljenje ukiniti in ga ne smemo ponovno uvesti.

Okvara jeter

Bolnikom s predhodno obstoječo blago okvaro jeter razreda A po Child-Pughu ni treba prilagajati odmerkov.

Dokazano je, da se pri zmerni okvari jeter (Child-Pugh razreda B) po enkratnih peroralnih odmerkih

1.000 mg abirateronacetata (glejte poglavje 5.2) sistemska izpostavljenost abirateronu poveča za približno štiri-krat. O klinični varnosti in učinkovitosti več odmerkov abirateronacetata danih bolnikom z zmerno ali hudo okvaro jeter (Child-Pugh razreda B ali C) ni podatkov. Prilagoditve odmerkov se ne da napovedati. Previdnost pri oceni uporabe abiraterona je potrebna pri bolnikih z zmerno okvaro jeter, pri katerih morajo koristiti nedvoumno pretehtati možna tveganja (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Abiraterona ne smejo jemati bolniki s hudo okvaro jeter (glejte poglavja 4.3,

4.4 in 5.2).

Okvara ledvic

Bolnikom z okvaro ledvic ni treba prilagajati odmerkov (glejte poglavje 5.2). Vendar pa ni kliničnih izkušenj o zdravljenju bolnikov z rakom prostate in hudo okvaro ledvic. Pri teh bolnikih svetujemo previdnost (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Abirateron ni namenjen za uporabo pri pediatrični populaciji.

Način uporabe

Zdravilo Bixodalan se jemlje peroralno.

Tablete je treba vzeti najmanj eno uro pred ali najmanj dve uri po obroku. Tablete je treba pogoltniti cele z vodo.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Ženske, ki so noseče oziroma bi lahko bile noseče (glejte poglavje 4.6).
- Huda okvara jeter [Child-Pugh razreda C (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2)].
- Uporaba abiraterona, sočasno s prednizonom ali prednizolonom, v kombinaciji z Ra-223 (izotopom radija, ki se uporablja za radioterapijo) je kontraindicirana.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hipertenzija, hipokaliemija, zastajanje tekočin in srčno popuščanje zaradi presežka mineralokortikoidov

Abirateron lahko povzroča hipertenzijo, hipokaliemijo in zastajanje tekočin (glejte poglavje 4.8). Do tega pride zaradi zvečanja koncentracij mineralokortikoidov, kar je posledica zaviranja CYP17 (glejte poglavje 5.1). Sočasna uporaba kortikosteroidov zavira delovanje adenokortikotropnega hormona (ACTH - AdrenoCorticoTropic Hormone), kar zmanjšuje pogostnost in izraženost navedenih neželenih učinkov. Previdnost je potrebna pri zdravljenju bolnikov, pri katerih lahko osnovno bolezen poslabšajo zvišan krvni tlak, hipokaliemija (na primer bolniki, ki jemljejo kardiotionične glikozide) ali zastajanje tekočin (na primer bolniki s srčnim popuščanjem, hudo ali nestabilno angino pectoris, nedavnim miokardnim infarktom ali ventrikularno aritmijo in bolniki s hudo ledvično okvaro).

Pri uporabi abiraterona pri bolnikih z anamnezo kardiovaskularne bolezni je potrebna previdnost. Bolniki z neuravnano hipertenzijo, klinično pomembno srčno boleznijo, kot so miokardni infarkt ali arterijski trombotični dogodki v zadnjih 6 mesecih, s hudo ali nestabilno angino pectoris ali s srčnim popuščanjem stopnje III ali IV (študija 301) ali srčnim popuščanjem razreda II do IV (študiji 3011 in 302) po klasifikaciji Newyorškega združenja za srce (NYHA - New York Heart Association) ali vrednostjo iztisnega deleža srca < 50 %, niso bili vključeni v študije faze III z abirateronom. Bolniki z atrijsko fibrilacijo ali z drugimi srčnimi aritmijami, ki so zahtevale zdravljenje, niso bili vključeni v študiji 3011 in 302. Pri bolnikih z iztisnim deležem levega prekata (LVEF – Left Ventricular Ejection Fraction) < 50 % ali s srčnim popuščanjem razreda III ali IV (študija 301) ali s srčnim popuščanjem razreda II do IV (študiji 3011 in 302) po klasifikaciji NYHA niso dokazali varnosti uporabe abiraterona (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Pri bolnikih s pomembnim tveganjem za kongestivno srčno popuščanje (npr. anamneza srčnega popuščanja, neuravnana hipertenzija ali srčni dogodki, kot je ishemična bolezen srca) je potrebno pred začetkom zdravljenja razmisliti o izvedbi ocene srčne funkcije (ehokardiogram). Pred začetkom zdravljenja z abirateronom je treba zdraviti srčno popuščanje in optimizirati srčno funkcijo. Urediti in spremljati je treba hipertenzijo, hipokaliemijo in zastajanje tekočin. V prvih

treh mesecih zdravljenja je treba na vsaka dva tedna, nato pa enkrat na mesec, spremljati krvni tlak, koncentracijo kalija v serumu, zastajanje tekočin (pridobivanje telesne mase, periferni edem) ter druge znake in simptome kongestivnega srčnega popuščanja in odpravljati nepravilnosti. Pri bolnikih s hipokaliemijo, povezano z zdravljenjem z abirateronom, so poročali o podaljšanju intervala Q-T. Če pride do klinično pomembnega zmanjšanja srčne funkcije (glejte poglavje 4.2), je treba srčno funkcijo, kot je klinično indicirano, oceniti, uvesti ustrezno zdravljenje in razmisliti o ukinitvi zdravljenja z abirateronom.

Hepatotoksičnost in okvara jeter

V nadzorovanih kliničnih študijah je prihajalo do izrazitih zvečanj koncentracij jetrnih encimov, zaradi katerih je bilo treba prekiniti zdravljenje ali prilagoditi odmerjanje zdravila (glejte poglavje 4.8).

Koncentracije aminotransferaz v serumu je treba najprej izmeriti pred začetkom zdravljenja, nato pa prve tri mesece zdravljenja vsaka dva tedna in pozneje enkrat na mesec. Če se razvijejo klinični znaki ali simptomi, ki kažejo na hepatotoksičnost, je treba takoj izmeriti koncentracijo aminotransferaz v serumu. Če kadarkoli pride do zvečanja koncentracij ALT ali AST nad 5-kratno ULN, je treba zdravljenje takoj prekiniti in skrbno spremljati delovanje jeter. Zdravljenje je mogoče ponovno uvesti šele, ko se vrednosti testov jetrne funkcije vrnejo na bolnikove izhodiščne vrednosti, ter z manjšim odmerkom (glejte poglavje 4.2).

Če kadarkoli med zdravljenjem pride do pojava hude hepatotoksičnosti (koncentracija ALT ali AST 20-krat večja od ULN), moramo zdravljenje ukiniti in ga ne smemo ponovno uvesti.

Bolniki z aktivnim ali simptomatskim virusnim hepatitisom niso bili vključeni v klinična preskušanja, zato ni podatkov, ki bi podpirali uporabo abiraterona pri tej populaciji.

Podatkov o klinični varnosti in učinkovitosti večkratnih odmerkov abirateronacetata danega bolnikom z zmerno do hudo okvaro jeter (Child-Pugh razreda B ali C) ni. Previdnost pri oceni uporabe abiraterona je potrebna pri bolnikih z zmerno okvaro jeter, pri katerih morajo koristiti nedvoumno pretehtati možna tveganja (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Abiraterona ne smemo uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

V obdobju trženja zdravila so redko poročali o akutni odpovedi jeter in fulminantnem hepatitisu, v nakaterih primerih tudi s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8).

Prekinitve zdravljenja s kortikosteroidi in ukrepanje v stresnih situacijah

Pri ukinitvi prednizona oziroma prednizolona je potrebna previdnost, bolnika pa je treba opazovati glede razvoja adrenokortikalne insuficience. Če bolnik po ukinitvi kortikosteroidov še jemlje abirateron, ga je treba opazovati glede morebitnega pojava simptomov, ki jih povzroča presežek mineralokortikoidov (glejte informacije zgoraj).

Pri bolnikih, ki prejemajo prednizon ali prednizolon in so v za njih neobičajni stresni situaciji, je lahko pred in med to stresno situacijo ter po njej indiciran zvečan odmerek kortikosteroidov.

Kostna gostota

Pri bolnikih z napredovalim metastatskim rakom prostate lahko pride do zmanjšanja kostne gostote. Jemanje abiraterona v kombinaciji z glukokortikoidi lahko ta učinek poveča.

Predhodna uporaba ketokonazola

Pri bolnikih, ki so predhodno prejeli ketokonazol za zdravljenje raka prostate, lahko pričakujemo nižjo stopnjo odziva na zdravljenje.

Hiperglikemija

Uporaba glukokortikoidov lahko poslabša hiperglikemijo, zato je potrebno pri sladkornih bolnikih pogosto meriti koncentracijo glukoze v krvi.

Hipoglikemija

Pri bolnikih s predhodno obstoječo sladkorno boleznijo, ki so prejeli pioglitazon ali repaglinid, so po dajanju abiraterona skupaj s prednizonom/prednizolonom poročali o primerih hipoglikemije (glejte poglavje 4.5), zato je potrebno pri sladkornih bolnikih pogosto spremljati koncentracijo glukoze v krvi.

Sočasna uporaba kemoterapije

Varnost in učinkovitost sočasne uporabe abiraterona in citotoksične kemoterapije nista bili dokazani (glejte poglavje 5.1).

Intoleranca na pomožne snovi

To zdravilo vsebuje laktozo.

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Morebitna tveganja

Pri bolnikih z metastatskim rakom prostate, vključno s tistimi, ki se zdravijo z abirateronom, se lahko pojavita anemija in spolna disfunkcija.

Učinki na mišično-skeletni sistem

Pri bolnikih, ki so se zdravili z abirateronom, so poročali o primerih miopatije in rabdomiolize. Do večine teh primerov je prišlo v prvih 6 mesecih zdravljenja. Ti učinki so pri bolnikih izzveneli po ukinitvi zdravljenja z abirateronom.

Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zdravili, za katera je znano, da so povezana z miopatijo/rabdomiolizo, je priporočljiva previdnost.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Zaradi tveganja za manjšo izpostavljenost abirateronu se med zdravljenjem izogibajte uporabi močnih induktorjev CYP3A4, razen v primerih, ko ni druge možnosti zdravljenja (glejte poglavje 4.5).

Abirateron in prednizon/prednizolon v kombinaciji z Ra-223

Zdravljenje z abirateronom in prednizonom/prednizolonom v kombinaciji z Ra-223 je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3), zaradi povečanega tveganja za zlome in trenda povečane umrljivosti med bolniki z rakom prostate, ki nimajo simptomov ali imajo blage simptome, kar so opazili v kliničnih preskušanjih.

Priporočljivo je, da se zdravljenja z Ra-223 ne uvede še najmanj 5 dni po zadnjem jemanju abiraterona v kombinaciji s prednizonom/prednizolonom.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vpliv hrane na abirateronacetat

Jemanje zdravila skupaj s hrano bistveno poveča absorpcijo abirateronacetata. Učinkovitosti in varnosti pri jemanju skupaj s hrano niso dokazali. Zato se tega zdravila ne sme jemati skupaj s hrano (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Možnost vpliva drugih zdravil na izpostavljenost abirateronu

V kliničnih farmakokinetičnih študijah medsebojnega delovanja pri zdravih osebah, predhodno zdravljenih z močnim induktorjem CYP3A4 rifampicinom v odmerku 600 mg na dan, 6 dni, ki mu je sledil enkratni 1.000 mg odmerek abirateronacetata, se je povprečna vrednost AUC_{∞}

abiraterona v plazmi zmanjšala za 55 %.

Med zdravljenjem se uporabi močnih induktorjev CYP3A4 (npr. fenitoin, karbamazepin, rifampicin, rifabutin, fenobarbital, šentjanževka [*Hypericum perforatum*]) izogibajte, razen v primerih, ko ni druge možnosti zdravljenja.

V drugi klinični farmakokinetični študiji medsebojnega delovanja pri zdravih osebah, sočasno dajanje ketokonazola, močnega zaviralca CYP3A4, ni klinično pomembno vplivalo na farmakokinetiko abiraterona.

Možnost vpliva abiraterona na izpostavljenost drugim zdravilom

Abirateron je zaviralec jetrnih encimov za presnovo zdravil CYP2D6 in CYP2C8.

V študiji učinkov abirateronacetata (skupaj s prednizonom) na enkratni odmerek dekstrometorfana (substrat CYP2D6) se je sistemska izpostavljenost (AUC) dekstrometorfanu povečala za približno 2,9-krat. AUC₂₄ dekstrometorfana, aktivnega presnovka dekstrometorfana, se je povečala za približno 33 %.

Pri sočasni uporabi z zdravili, ki jih aktivira ali presnavlja CYP2D6, zlasti tistimi z majhno terapevtsko širino, je potrebna previdnost. Treba je presoditi o zmanjšanju odmerka zdravil z majhno terapevtsko širino, ki jih presnavlja CYP2D6. Med zdravila, ki jih presnavlja CYP2D6, spadajo na primer metoprolol, propranolol, dezipramin, venlafaksin, haloperidol, risperidon, propafenon, flekainid, kodein, oksikodon in tramadol (zadnje tri učinkovine se preko CYP2D6 pretvorijo v aktivne protibolečinske presnovke).

V preskušanih medsebojnega delovanja zdravil, ki se presnavljajo s CYP2C8, pri zdravih osebah se je AUC pioglitazona zvečala za 46 %, AUC vsakega od aktivnih presnovkov pioglitazona, M-III in M-IV, pri jemanju pioglitazona skupaj z enkratnim 1.000 mg odmerkom abirateronacetata pa sta se zmanjšali za 10 %. Bolnike je treba spremljati glede morebitnega pojava znakov toksičnosti, povezanih s sočasno uporabo substratov CYP2C8 z majhno terapevtsko širino. Med zdravila, ki jih presnavlja CYP2C8, sodita na primer pioglitazon in repaglinid (glejte poglavje 4.4).

Pokazalo se je, da glavna presnovka abirateronsulfat in abirateronsulfat-N-oksidi *in vitro* zavirata privzemni prenašalec OATP1B1 v jetrih. Posledica je lahko zvečanje koncentracije zdravil, ki se izločajo z OATP1B1. Kliničnih podatkov, ki bi potrdili medsebojno delovanje na osnovi prenašalca, ni.

Sočasna uporaba z zdravili, ki podaljšajo interval Q-T

Zdravljenje z deprivacijo androgenov lahko podaljša interval Q-T, zato je pri uporabi abiraterona skupaj z zdravili, za katera je znano, da podaljšajo interval Q-T, ali zdravili, ki lahko sprožijo *torsade de pointes*, in sicer z antiaritmiki skupine IA (na primer kinidin, dizopiramid) ali antiaritmiki skupine III (na primer amjodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadonom, moksifloksacinom, antipsihotiki itd., potrebna previdnost.

Sočasna uporaba s spironolaktonom

Spironolakton se veže na androgene receptorje in lahko zveča koncentracije za prostato specifičnega antigena (PSA - Prostate Specific Antigen). Sočasna uporaba z abirateronom ni priporočljiva (glejte poglavje 5.1).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Podatkov o uporabi abiraterona med nosečnostjo pri ljudeh ni. Abirateron ni namenjen uporabi pri

ženskah v rodni dobi.

Kontracepcija pri moških in ženskah

Ni znano, ali so abirateron oziroma njegovi presnovki prisotni v spermi. Če ima bolnik spolne odnose z nosečo žensko, mora uporabljati kondom. Če ima bolnik spolne odnose z žensko v rodni dobi, je treba poleg kondoma uporabljati še katero od drugih učinkovitih metod kontracepcije. V študijah pri živalih so ugotovili toksične učinke na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Nosečnost

Abirateron ni namenjen uporabi pri ženskah. Kontraindiciran je pri ženskah, ki so noseče oziroma bi lahko bile noseče (glejte poglavji 4.3 in 5.3).

Dojenje

Abirateron ni namenjen uporabi pri ženskah.

Plodnost

Abirateron je vplival na plodnost pri samicah in samcih podgan, vendar so bili njegovi učinki v celoti reverzibilni (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Abirateron nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V analizi neželenih učinkov združenih študij faze III z abirateronom so bili neželeni učinki, ki so jih opazili pri $\geq 10\%$ bolnikov, periferni edem, hipokaliemija, hipertenzija, okužbe sečil ter zvečane koncentracije alanin-aminotransferaze in/ali aspartat-aminotransferaze.

Drugi pomembni neželeni učinki zdravila vključujejo srčne bolezni, hepatotoksičnost, zlome in alergijski alveolitis.

Hipertenzija, hipokaliemija in zastajanje tekočin, ki jih lahko povzroča abirateron, so farmakodinamične posledice mehanizma delovanja tega zdravila. V študijah faze III so pričakovane mineralokortikoidne neželene učinke opazili pogosteje pri bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat, kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo: hipokaliemijo pri 18 % v primerjavi z 8 %, hipertenzijo pri 22 % v primerjavi s 16 % in zastajanje tekočin (periferni edeme) pri 23 % v primerjavi s 17 %. Pri bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo, so hipokaliemijo 3. in 4. stopnje po CTCAE (CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events; verzija 4.0) opazili pri 6 % bolnikov, ki so prejeli abirateronacetat, v primerjavi z 1 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Hipertenzijo 3. in 4. stopnje po CTCAE (verzija 4.0) so opazili pri 7 % bolnikov, ki so prejeli abirateronacetat, v primerjavi s 5 % bolnikov, ki so prejeli placebo, zastajanje tekočine (periferni edem) 3. in 4. stopnje pa pri 1 % v primerjavi z 1 % bolnikov. Mineralokortikoidne neželene učinke so večinoma lahko uspešno odpravili z medicinskimi ukrepi. Sočasna uporaba kortikosteroida zmanjša pogostnost in izraženost navedenih neželenih učinkov (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov zdravila

V študijah so bolnikom z napredovalim metastatskim rakom prostate, ki so prejeli enega od analogov LHRH ali so bili predhodno zdravljeni z orhidektomijo (kirurško kastracijo), dajali abirateron v odmerku 1.000 mg na dan v kombinaciji z majhnim odmerkom prednizona ali prednizolona (5 mg ali 10 mg na dan, odvisno od indikacije).

Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah in v obdobju trženja zdravila, so

navedeni spodaj po kategorijah pogostnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V posameznih kategorijah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Neželeni učinki, poročani v kliničnih študijah in v obdobju trženja zdravila

Organski sistem	Neželeni učinki in pogostnosti
Infekcijske in parazitske bolezni	<u>zelo pogosti</u> : okužba sečil <u>pogosti</u> : sepsa
Bolezni imunskega sistema	<u>neznana</u> : anafilaktične reakcije
Bolezni endokrinega sistema	<u>občasni</u> : adrenalna insuficienca
Presnovne in prehranske motnje	<u>zelo pogosti</u> : hipokaliemija <u>pogosti</u> : hipertrigliceridemija
Srčne bolezni	<u>pogosti</u> : srčno popuščanje*, angina pectoris, atrijska fibrilacija, tahikardija <u>občasni</u> : druge aritmije <u>neznana</u> : miokardni infarkt, podaljšanje intervala QT (glejte poglavji 4.4. in 4.5)
Žilne bolezni	<u>zelo pogosti</u> : hipertenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	<u>redki</u> : alergijski alveolitis ^a
Bolezni prebavil	<u>zelo pogosti</u> : driska <u>pogosti</u> : dispepsija
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	<u>zelo pogosti</u> : zvečana koncentracija alanin-aminotransferaze in/ali zvečana koncentracija aspartat-aminotransferaze ^b <u>redki</u> : fulminantni hepatitis, akutna odpoved jeter
Bolezni kože in podkožja	<u>pogosti</u> : izpuščaj
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	<u>občasni</u> : miopatija, rabdomioliza
Bolezni sečil	<u>pogosti</u> : hematurija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<u>zelo pogosti</u> : periferni edemi
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	<u>pogosti</u> : zlomi**

* Srčno popuščanje vključuje tudi kongestivno popuščanje srca, disfunkcijo levega prekata in zmanjšan iztisni delež.

** Zlomi vključujejo osteoporozo in vse vrste zlomov, razen patoloških zlomov.

^a Spontana poročila v obdobju trženja zdravila.

^b Zvečane koncentracije alanin-aminotransferaze in/ali aspartat-aminotransferaze vključuje zvečanje koncentracije ALT, AST in motnje v delovanju jeter.

Pri bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat, so se pojavili naslednji neželeni učinki 3. stopnje po CTCAE (verzija 4.0): hipokaliemija pri 5 %; okužba sečil pri 2 %, zvečanje koncentracije alanin-aminotransferaze in/ali aspartat-aminotransferaze pri 4 %, hipertenzija pri 6 %, zlomi pri 2 % ter periferni edemi, srčno popuščanje in atrijska fibrilacija vsak pri 1 %. Pri manj kot 1 % bolnikov je prišlo do hipertrigliceridemije in angine pectoris 3. stopnje po CTCAE (verzija 4.0). Do okužbe sečil, zvečane koncentracije alanin-aminotransferaze in/ali aspartat-aminotransferaze, hipokaliemije, srčnega popuščanja, atrijske fibrilacije in zlomov 4. stopnje po CTCAE (verzija 4.0) je prišlo pri manj kot 1 % bolnikov.

Večjo incidenco hipertenzije in hipokaliemije so opažali pri populaciji hormonsko občutljivih bolnikov (študija 3011). V populaciji hormonsko občutljivih bolnikov (študija 3011) so o

hipertenziji poročali pri 36,7 % bolnikov v primerjavi z 11,8 % bolnikov v študiji 301 in 20,2 % bolnikov v študiji 302. Hipokaliemijo so opažali pri 20,4 % populacije hormonsko občutljivih bolnikov (študija 3011) v primerjavi z 19,2 % bolnikov v študiji 301 in 14,9 % bolnikov v študiji 302.

Pogostnost in izraženost neželenih učinkov je bila večja v podskupini bolnikov z začetno stopnjo splošnega stanja zmogljivosti po ECOG (ECOG PS - Eastern Cooperative Oncology Group, Performance Status) 2, pa tudi pri starejših bolnikih (≥ 75 let).

Opis izbranih neželenih učinkov

Kardiovaskularni učinki

V tri študije faze III niso vključili bolnikov z neurejeno hipertenzijo ali s klinično pomembno srčno boleznijo - kot je miokardni infarkt ali arterijski trombotični dogodki v zadnjih 6 mesecih - s hudo ali z nestabilno angino pectoris ali s srčnim popuščanjem razreda III ali IV po klasifikaciji NYHA (študija 301) oziroma s srčnim popuščanjem razreda II do IV (študiji 3011 in 302) ali bolnikov z iztisnim deležem < 50 %. Vsi vključeni bolniki (tako tisti, ki so prejeli zdravilo, kot tisti, ki so prejeli placebo) so bili sočasno zdravljeni z deprivacijo androgenov, večinoma z uporabo analogov LHRH (analogov gonadorelina), kar je bilo povezano s sladkorno boleznijo, z miokardnim infarktom, s cerebrovaskularnimi zapleti (CVA – CerebroVascular Accident) in z nenadno srčno smrtjo. Incidenca kardiovaskularnih neželenih učinkov v študijah faze III pri bolnikih, ki so jemali abirateronacetat, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, je bila: atrijska fibrilacija 2,6 % v primerjavi z 2,0 %, tahikardija 1,9 % v primerjavi z 1,0 %, angina pectoris 1,7 % v primerjavi z 0,8 %, srčno popuščanje 0,7 % v primerjavi z 0,2 % in aritmija 0,7 % v primerjavi z 0,5 %.

Hepatotoksičnost

Pri bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat, so poročali o hepatotoksičnosti z zvečanimi koncentracijami ALT, AST in celokupnega bilirubina. Skupaj so v kliničnih študijah faze III o hepatotoksičnosti 3. in 4. stopnje (npr. zvečanje koncentracije ALT ali AST na > 5 -kratnik zgornje meje normalnih vrednosti ali zvečanje koncentracije bilirubina na $> 1,5$ -kratnik zgornje meje normalnih vrednosti) poročali pri približno 6 % bolnikov, ki so prejeli abirateronacetat, večinoma v prvih 3 mesecih po začetku zdravljenja. V študiji 3011 so hepatotoksičnost 3. ali 4. stopnje opazili pri 8,4 % bolnikov, ki so se zdravili z abirateronom. Zaradi hepatotoksičnosti so zdravljenje z abirateronom prekinili pri 10 bolnikih; pri dveh bolnikih se je pojavila hepatotoksičnost 2. stopnje, pri šestih bolnikih hepatotoksičnost 3. stopnje in pri dveh bolnikih hepatotoksičnost 4. stopnje. Noben bolnik pa v študiji 3011 ni umrl zaradi hepatotoksičnosti. V kliničnih študijah faze III je bila verjetnost za zvišanje vrednosti testov jetrne funkcije večja pri bolnikih, katerih vrednosti ALT ali AST so bile zvišane že v izhodišču, kakor pri tistih bolnikih, ki so imeli v izhodišču normalne vrednosti. Ko je pri bolnikih prišlo do zvečanja koncentracije bodisi ALT bodisi AST na > 5 -kratnik zgornje meje normalnih vrednosti ali do zvečanja koncentracije bilirubina na > 3 -kratnik zgornje meje normalnih vrednosti, so zdravljenje z abirateronacetatom začasno ali dokončno prekinili. V dveh primerih je prišlo do izrazitega zvišanja vrednosti testov jetrne funkcije (glejte poglavje 4.4). Pri teh dveh bolnikih, ki sta imela v izhodišču normalno jetrno funkcijo, je prišlo do zvečanja koncentracije ALT ali AST na 15 do 40-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti in do zvečanja koncentracije bilirubina na 2 do 6-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti. Po prekinitvi uporabe abiraterona so se vrednosti testov jetrne funkcije pri obeh bolnikih normalizirale in eden od obeh bolnikov se je spet začel zdraviti brez ponovnega zvišanja vrednosti navedenih parametrov. V študiji 302 so pri 35 (6,5 %) bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat, opazili 3. ali 4. stopnjo zvečanja koncentracij ALT ali AST. Zvečanje koncentracij aminotransferaz je izzvenelo pri vseh, razen pri 3 bolnikih (pri 2 bolnikih s številnimi novimi metastazami na jetrih in pri 1 bolniku z zvečanjem koncentracije AST približno 3 tedne po zadnjem odmerku abiraterona). V kliničnih študijah faze III so o prekinitvi zdravljenja zaradi zvečanja koncentracije ALT in AST ali zaradi motnje v delovanju

jeter poročali pri 1,1 % bolnikov, ki so prejeli abirateronacetat, in pri 0,6 % bolnikov, ki so prejeli placebo. O smrtnih primerih zaradi hepatotoksičnosti niso poročali.

V kliničnih študijah so tveganje za hepatotoksičnost zmanjšali tako, da v študije niso vključili bolnikov z že obstoječim hepatitisom ali pomembnimi nepravilnostmi v izvidih testov jetrne funkcije. V študijo 3011 niso vključili bolnikov z izhodiščnimi koncentracijami ALT in AST na > 2,5-kratniku zgornje normalne vrednosti, bilirubina na > 1,5-kratniku zgornje normalne vrednosti ter bolnikov z aktivnim ali simptomatskim virusnim hepatitisom oziroma kronično boleznijo jeter; bolnikov z ascitesom ali motnjami krvavitve zaradi disfunkcije jeter. V študijo 301 niso vključili bolnikov z izhodiščnimi koncentracijami ALT in AST na \geq 2,5-kratniku zgornje meje normalnih vrednosti pri bolnikih brez jetrnih metastaz oziroma na > 5-kratniku zgornje meje normalnih vrednosti pri bolnikih s prisotnimi metastazami na jetrih. Za vključitev v študijo 302 niso bili primerni bolniki s prisotnimi metastazami na jetrih; izključili so tudi bolnike z izhodiščnimi koncentracijami ALT in AST na \geq 2,5-kratniku zgornje meje normalnih vrednosti. Na pojav nepravilnih vrednosti testov jetrne funkcije pri bolnikih v kliničnih študijah so se takoj odzvali s predpisano prekinitvijo zdravljenja, ponovna uvedba zdravila pa je bila dovoljena šele po vrnitvi vrednosti testov jetrne funkcije na bolnikove izhodiščne vrednosti (glejte poglavje 4.2). Bolnikov z zvečanjem koncentracije ALT ali AST na > 20-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti niso začeli ponovno zdraviti. Varnost ponovnega zdravljenja pri takih bolnikih ni znana. Mehanizem toksičnega delovanja na jetra ni pojasnjen.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušenj s prevelikim odmerjanjem abiraterona pri ljudeh je malo.

Specifičnega antidota ni. Če pride do prevelikega odmerjanja, je treba jemanje prekiniti in uvesti splošne podporne ukrepe, vključno s spremljanjem bolnika glede pojavljanja aritmij, hipokaliemije in znakov ter simptomov zastajanja tekočin. Preveriti je treba tudi jetrno funkcijo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: endokrino zdravljenje, drugi hormonski antagonisti in sorodne učinkovine; oznaka ATC: L02BX03

Mehanizem delovanja

Abirateronacetat se *in vivo* pretvori v abirateron, ki je zaviralec biosinteze androgenov oziroma natančneje selektivno zavira encim 17 α -hidroksilaza/C17,20-liaza (CYP17). Ta encim nastaja v tkivu mod, nadledvičnih žlezah in tumorskem tkivu prostate, kjer je njegova prisotnost potrebna za biosintezo androgenov. CYP17 katalizira pretvorbo pregnenolona in progesterona v dehidroepiandrosteron (DHEA) oziroma androstendion, ki sta predstopnji testosterona, in sicer s hidroksilacijo na mestu 17 α in s cepitvijo vezi na mestih C17,20. Zaviranje CYP17 povzroča tudi povečano tvorbo mineralokortikoidov v nadledvičnih žlezah (glejte poglavje 4.4).

Karcinom prostate, občutljiv za androgene, se odziva na zdravljenje, ki znižuje ravni androgenov. Zdravljenje z deprivacijo androgenov, kot je zdravljenje z analogi gonadorelina (analogi LHRH) ali z orhidektomijo, zmanjša nastajanje androgenov v modih, ne vpliva pa na nastajanje androgenov v nadledvičnih žlezah ali v tumorju. Zdravljenje z abirateronom ob sočasni uporabi analogov gonadorelina (ali skupaj z orhidektomijo) zmanjša koncentracijo testosterona v serumu na (s komercialnimi testi) nemerljive vrednosti.

Farmakodinamični učinki

Abirateron zmanjšuje koncentracije testosterona in drugih androgenov v serumu na vrednosti, ki so nižje kot pri samostojni uporabi analogov LHRH oziroma pri orhidektomiji. To omogoča selektivno zaviranje encima CYP17, ki je potreben za biosintezo androgenov. Biološki označevalec pri bolnikih z rakom prostate je PSA. V študiji faze III je pri bolnikih, pri katerih predhodna kemoterapija s taksani ni bila uspešna, prišlo do znižanja ravni PSA za najmanj 50 % glede na izhodiščno vrednost pri 38 % bolnikov, ki so prejeli abirateronacetat, v primerjavi z 10 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost so dokazali v treh randomiziranih, s placebom primerjanih, multicentričnih kliničnih študijah faze III (študijah 3011, 302 in 301) pri bolnikih z mHSPC in mCRPC. V študijo 3011 so vključili na novo diagnosticirane (največ 3 mesece pred randomizacijo) bolnike z mHSPC z velikimi prognostičnimi dejavniki tveganja. Prognoza z velikim tveganjem je bila opredeljena kot izpolnitev najmanj 2 od naslednjih 3 faktorjev tveganja; (1) ocena po Gleasonu \geq 8; (2) prisotnost 3 ali več lezij na posnetku okostja; (3) prisotnost merljivih visceralnih metastaz (brez prisotnosti bolezni v bezgavkah). V aktivni skupini so bolniki ob standardnem zdravljenju z ADT (agonisti LHRH ali orhidektomija) prejeli 1.000 mg abiraterona skupaj z majhnim, 5 mg odmerkom prednizona, enkrat na dan. Bolniki v kontrolni skupini so prejeli ADT in placebo tako namesto abiraterona kot namesto prednizona. V študijo 302 so vključili bolnike, ki še niso prejeli docetaksela, v študijo 301 pa so vključili bolnike, ki so se že zdravili z docetakselom. Bolniki so prejeli katerega od analogov LHRH ali pa so predhodno imeli orhidektomijo. Bolniki v skupini z aktivnim zdravljenjem so prejeli abirateron v odmerku 1.000 mg na dan v kombinaciji z majhnimi odmerki prednizona ali prednizolona 5 mg dvakrat na dan. Bolniki v kontrolni skupini so prejeli placebo in majhne odmerke prednizona ali prednizolona 5 mg dvakrat na dan.

Spremembe koncentracije PSA v serumu vsaka zase ne napovedujejo vedno kliničnih koristi za bolnika. Zato so v vseh študijah priporočali, da bolnik prejema študijsko zdravljenje, dokler ne izpolni za vsako študijo v nadaljevanju opisanih prekinitvenih kriterijev.

Uporaba spironolaktona v nobeni od študij ni bila dovoljena, ker se veže na androgene receptorje in zato lahko zveča koncentracije PSA.

Študija 3011 (bolniki z na novo diagnosticiranim mHSPC z velikim tveganjem)

V študiji 3011 (n=1.199) je bila mediana starost vključenih bolnikov 67 let. Število bolnikov, zdravljenih z abirateronom glede na raso je bilo: 832 (69,4 %) kavkazijskega porekla, 246 (20,5 %) Azijcev, 25 (2,1 %) črne rase ali Afroameričanov, 80 (6,7 %) bolnikov drugih ras, 13 (1,1 %) neznanih/ni bilo poročano in 3 (0,3 %) Severnoameriških indijancev ali staroselcev z Aljaske.

Ocena stanja zmogljivosti po lestvici ECOG je bila 0 ali 1 za 97 % bolnikov. Izključili so bolnike z znanimi možganskimi metastazami, neuravnano hipertenzijo, pomembnimi boleznimi srca ali srčnim popuščanjem razreda II do IV po klasifikaciji NYHA. Bolniki, ki so bili predhodno zdravljeni s farmakoterapijo, radioterapijo ali so imeli operativni poseg zaradi metastatskega raka prostate so bili izključeni, z izjemo bolnikov, ki so bili zdravljeni z ADT največ 3 mesece ali tistih z 1 paliativnim radiacijskim zdravljenjem ali kirurškim zdravljenjem simptomov zaradi metastaz. Skupna primarna končna cilja učinkovitosti sta bila celokupno preživetje (OS - Overall Survival) in radiološko potrjeno preživetje brez napredovanja bolezni (rPFS- radiographic Progression-Free Survival). Mediana izhodiščna ocena bolečine po skrajšanem vprašalniku za opis bolečine (BPI-SF - Brief Pain Inventory-Short Form) je bila 2,0 tako v skupini z zdravilom kot s placebom. Poleg skupnih primarnih končnih ciljev so za oceno koristi zdravljenja uporabili tudi čas do pojava z okostjem povezanih dogodkov (SRE - Skeletal Related Events), čas do naslednjega zdravljenja raka prostate, čas do uvedbe kemoterapije, čas do napredovanja bolečine in čas do napredovanja koncentracij PSA. Z zdravljenjem so nadaljevali do napredovanja bolezni, odpovedi privolitve sodelovanja, pojava nesprejemljive toksičnosti ali smrti.

Radiološko potrjeno preživetje brez napredovanja bolezni (rPFS) so ocenili s časom od randomizacije do pojava radiološko potrjenega napredovanja bolezni ali smrti zaradi katerega koli vzroka. Radiološko potrjeno napredovanje je vključevalo napredovanje glede na posnetek okostja (po prilagojenih kriterijih PCWG2 (Prostate Cancer Working Group-2)) ali napredovanje lezij mehkih tkiv, ocenjenih z računalniško tomografijo (CT - Computer Tomography) ali magnetno resonanco (MRI - Magnetic Resonance Imaging) (po merilih RECIST 1.1 (RECIST - Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)).

Med zdravljenimi skupinami so opažali pomembno razliko v rPFS (glejte Preglednico 2 in Sliko 1).

Preglednica 2: Radiološko potrjeno preživetje brez napredovanja bolezni - stratificirana analiza; populacija bolnikov z namenom zdravljenja (Intent-to-treat Population) (študija PCR3011)

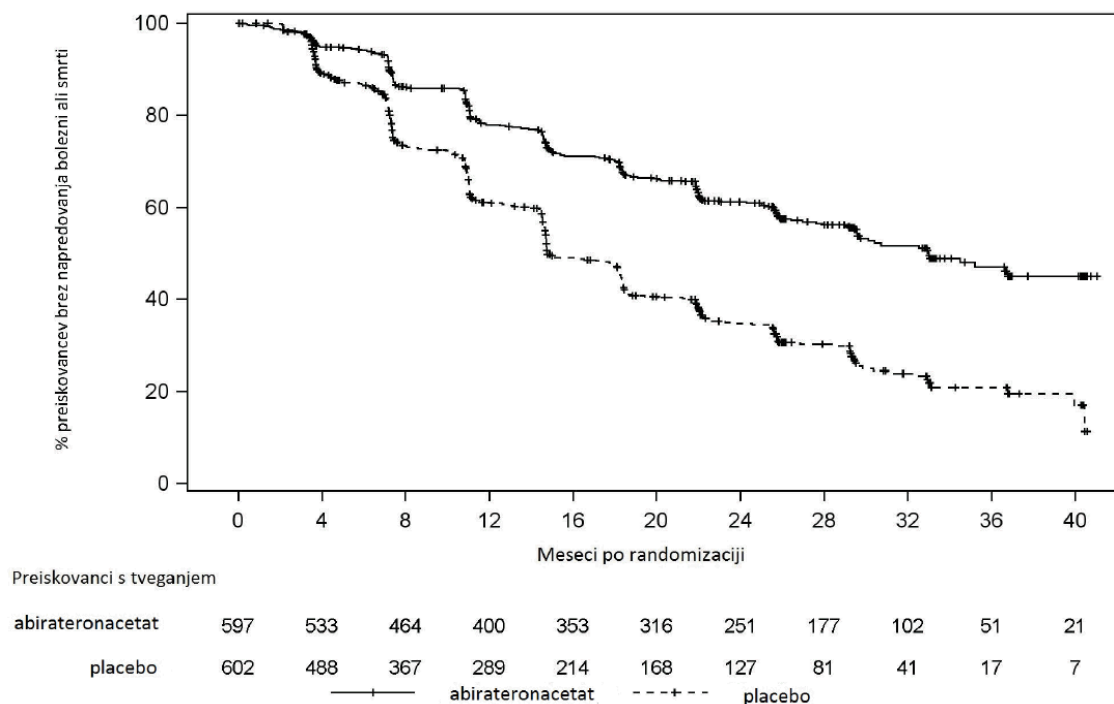
	AA-P	placebo
Randomizirani preiskovanci	597	602
Dogodek	239 (40,0 %)	354 (58,8 %)
Krnenje (censored)	358 (60,0 %)	248 (41,2 %)
Čas do dogodka (mesece)		
Mediana (95 % IZ)	33,02 (29,57, NE)	14,78 (14,69, 18,27)
Razpon	(0,0+, 41,0+)	(0,0+, 40,6+)
Vrednost p ^a	< 0,0001	
Razmerje tveganja (95 % IZ) ^b	0,466 (0,394, 0,550)	

Opomba: += krnjeno opažanje (censored observation), NE=ocena ni mogoča (not estimable). Za določanje rPFS dogodka se upoštevata radiološko potrjeno napredovanje in smrt. AA-P= preiskovanci, ki so prejeli abirateronacetat in prednizon.

^a Vrednost p je izračunana na osnovi log-rank testa, stratificiranega glede na rezultat ocene zmogljivosti po lestvici ECOG PS (0-1 ali 2) in glede na visceralne lezije (prisotne ali odsotne).

^b Razmerje tveganja (HR – Hazard Ratio) je izračunano s pomočjo stratificiranega proporcionalnega modela tveganj. Razmerje tveganja < 1 kaže prednost AA-P.

Slika 1: Kaplan-Meierjevi krivulji radiološko potrjenega preživetja brez napredovanja bolezni; populacija bolnikov z namenom zdravljenja (študija PCR3011)



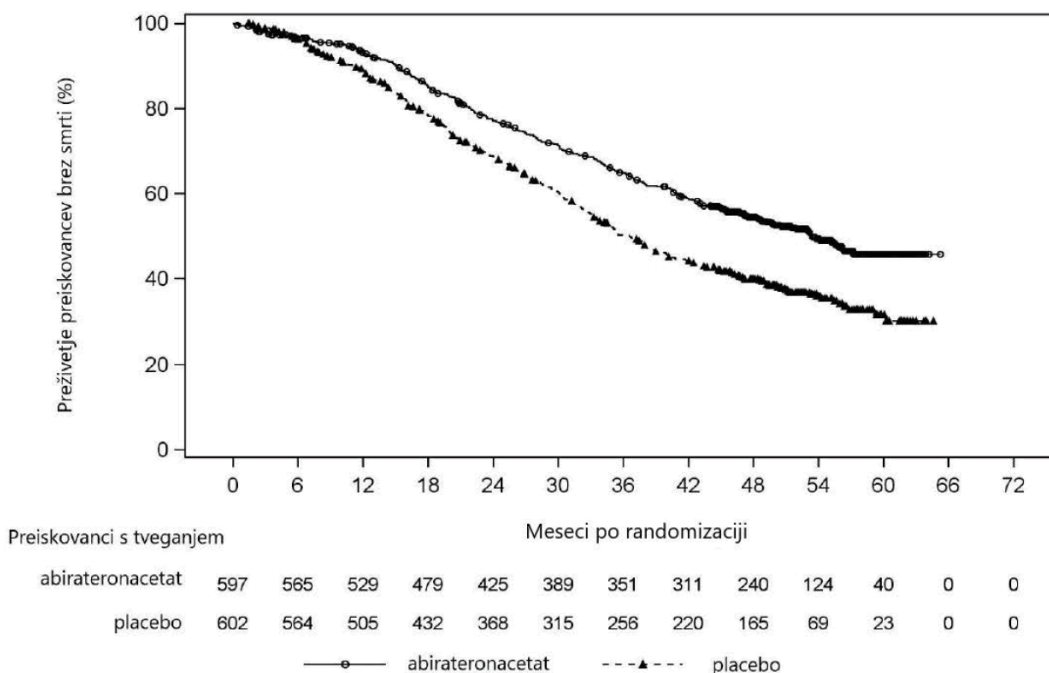
Opažali so statistično značilno izboljšanje v OS in 34 % zmanjšanje tveganja za smrt v prid skupine, ki je prejela AA-P skupaj z ADT, kot v skupini, ki je prejela placebo in ADT (HR=0,66; 95 % IZ: 0,56; 0,78; $p < 0,0001$) (glejte Preglednico 3 in Sliko 2).

Preglednica 3: Celokupno preživetje bolnikov, zdravljenih z abirateronom ali placebom v študiji PCR3011 (analiza populacije bolnikov z namenom zdravljenja)		
celokupno preživetje	abirateron in prednizon (N=597)	placebo (N=602)
Smrti (%)	275 (46 %)	343 (57 %)
Mediana preživetja (mesece)	53,3	36,5
(95 % IZ)	(48,2, NE)	(33,5; 40,0)
Razmerje tveganja (95 % IZ) ¹	0,66 (0,56; 0,78)	

NE=ocena ni mogoča (not estimable)

¹ Razmerje tveganja je izračunano s pomočjo stratificiranega proporcionalnega modela tveganj. Razmerje tveganj < 1 kaže prednost abiraterona skupaj s prednizonom.

Slika 2: Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja bolnikov; analiza populacije bolnikov z namenom zdravljenja (študija PCR3011)



Rezultati analize podskupin dosledno kažejo v prid zdravljenja z abirateronom. Učinek zdravljenja AA-P na rPFS in OS v predhodno določenih podskupinah je bil ugoden in skladen s celotno študijsko populacijo, razen v podskupini z oceno ECOG 2, kjer trenda k izboljšanju koristi niso opazili, vendar pa majhen vzorec (n=40) omejuje možnost ugotovitve kakršnih koli pomembnih zaključkov.

Poleg opaženega izboljšanja celokupnega preživetja in rPFS so vse primerjave predhodno določenih sekundarnih opazovanih dogodkov govorile v prid koristi uporabe abiraterona v primerjavi s placebom.

Študija 302 (bolniki, ki še niso prejeli kemoterapije)

V študijo so vključili bolnike, ki še niso prejeli kemoterapije in niso imeli simptomov ali so imeli blage simptome, pri katerih kemoterapija še ni bila klinično indicirana. Rezultat 0-1 najhujše bolečine v zadnjih 24 urah po skrajšanem vprašalniku za opis bolečine (BPI-SF) je bil ocenjen kot brez simptomov, rezultat 2-3 pa je bil ocenjen kot z blagimi simptomi.

V študiji 302 (n=1.088) je bila mediana starost bolnikov, ki so se zdravili z abirateronom in prednizonom ali prednizolonom, 71 let, pri bolnikih, ki so se zdravili s placebom in prednizonom ali prednizolonom, pa 70 let. Glede na raso je bilo v zdravljenje z abirateronom vključenih 520 (95,4 %) bolnikov kavkazijskega porekla, 15 (2,8 %) črne rase, 4 (0,7 %) Azijcev in 6 (1,1 %) bolnikov drugih ras.

76 % vključenih bolnikov v obeh krakih je na lestvici ocenjevanja stanja zmogljivosti po ECOG imelo oceno 0, 24 % pa oceno 1. Samo kostne metastaze je imelo 50 % bolnikov, 31 % bolnikov je imelo kostne metastaze in metastaze v mehkih tkivih ali v bezgavkah, 19 % bolnikov pa je imelo metastaze samo v mehkih tkivih ali bezgavkah. Bolniki z visceralnimi metastazami niso bili vključeni. Skupna primarna končna cilja učinkovitosti sta bila celokupno preživetje (OS) in radiološko potrjeno preživetje brez napredovanja bolezni (rPFS). Poleg skupnih primarnih končnih ciljev so za oceno koristi zdravljenja uporabili čas do uporabe opiatov za bolečino pri karcinomu, čas do uvedbe citotoksične kemoterapije, čas do poslabšanja stanja zmogljivosti za ≥ 1 točko po lestvici ECOG in čas do povečanja koncentracij PSA po kriterijih PCWG-2. Študijsko zdravljenje so prekinili, ko je bilo nedvomno ugotovljeno klinično poslabšanje. Zdravljenje so lahko po presoji raziskovalca prekinili tudi v primeru radiološko potrjenega napredovanja bolezni.

Radiološko potrjeno preživetje brez napredovanja bolezni (rPFS- Radiographic Progression Free Survival) so določili na podlagi slikovnih preiskav s slikanjem zaporednih posnetkov po kriterijih PCWG2 (za kostne lezije) in po prilagojenih kriterijih za vrednotenje odziva pri solidnih tumorjih (RECIST - Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) (za lezije mehkega tkiva). Pri analizi rPFS so uporabili centralno opravljeno oceno radiološkega napredovanja bolezni.

V načrtovani analizi radiološko potrjenega preživetja brez napredovanja bolezni (rPFS) je prišlo do 401 dogodkov radiološko potrjenega napredovanja bolezni ali smrti, in sicer pri 150 (28 %) bolnikih, ki so prejeli abirateron, in pri 251 (46 %) bolnikih, ki so prejeli placebo. Med skupinama so opazili pomembne razlike v rPFS (glejte Preglednico 4 in Sliko 3).

Preglednica 4: Študija 302: Radiološko potrjeno preživetje brez napredovanja bolezni bolnikov, ki so prejeli bodisi abirateron bodisi placebo v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom ter so jih zdravili z analogi LHRH oziroma so imeli predhodno orhidektomijo

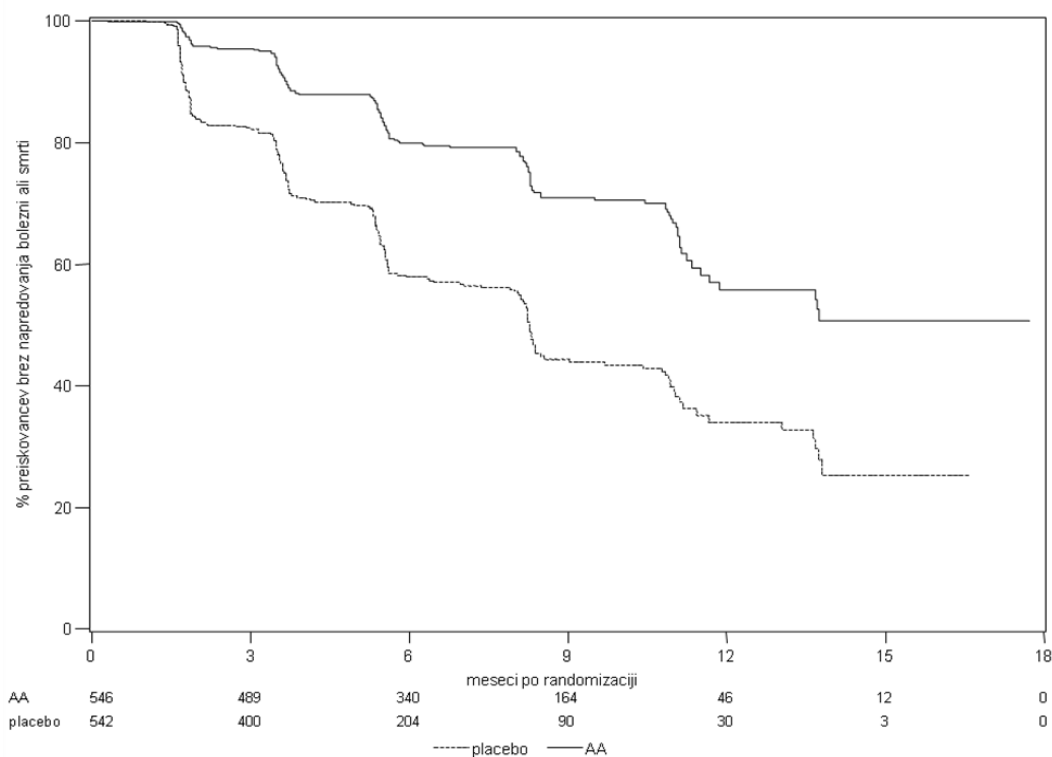
	ABIRATERON (N = 546)	placebo (N = 542)
Radiološko potrjeno preživetje brez napredovanja bolezni (rPFS)		
Število napredovanj ali smrti	150 (28 %)	251 (46 %)
Mediano rPFS v mesecih (95 % IZ)	ni doseženo (11,66; NE)	8,3 (8,12; 8,54)
Vrednost p*	< 0,0001	
Razmerje tveganja** (95 % IZ) ^b	0,425 (0,347; 0,522)	

NE=ni ocenjeno (Not Estimated)

* Vrednost p je izračunana na osnovi log-rank testa, stratificiranega glede na začetno vrednost po lestvici ECOG (0 ali 1).

** Razmerje tveganja < 1 kaže prednost abiraterona.

Slika 3: Kaplan-Meierjevi krivulji radiološko potrjenega preživetja brez napredovanja bolezni bolnikov, ki so prejeli bodisi abirateron bodisi placebo v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom ter so jih zdravili z analogi LHRH oziroma so imeli predhodno orhidektomijo



AA = abirateron

Podatke o preiskovancih pa so še naprej zbirali do datuma druge vmesne analize celokupnega preživetja. V Preglednici 5 in na Sliki 4 je predstavljena radiološka ocena rPFS raziskovalcev, ki so jo izvedli za naknadno analizo občutljivosti.

Šeststosedem (607) preiskovancev je imelo radiološko potrjeno napredovanje bolezni ali je umrlo: od tega jih je bilo 271 (50 %) v skupini, ki je prejela abirateronacetat, in 336 (62 %) v skupini, ki je prejela placebo. Zdravljenje z abirateronacetatom je v primerjavi s placebom zmanjšalo tveganje za radiološko potrjeno napredovanje bolezni ali smrt za 47 % (HR=0,530; 95 % IZ: [0,451; 0,623], $p < 0,0001$). Mediano rPFS je bilo v skupini, ki je prejela abirateronacetat 16,5 mesecev in v skupini, ki je prejela placebo 8,3 mesecev.

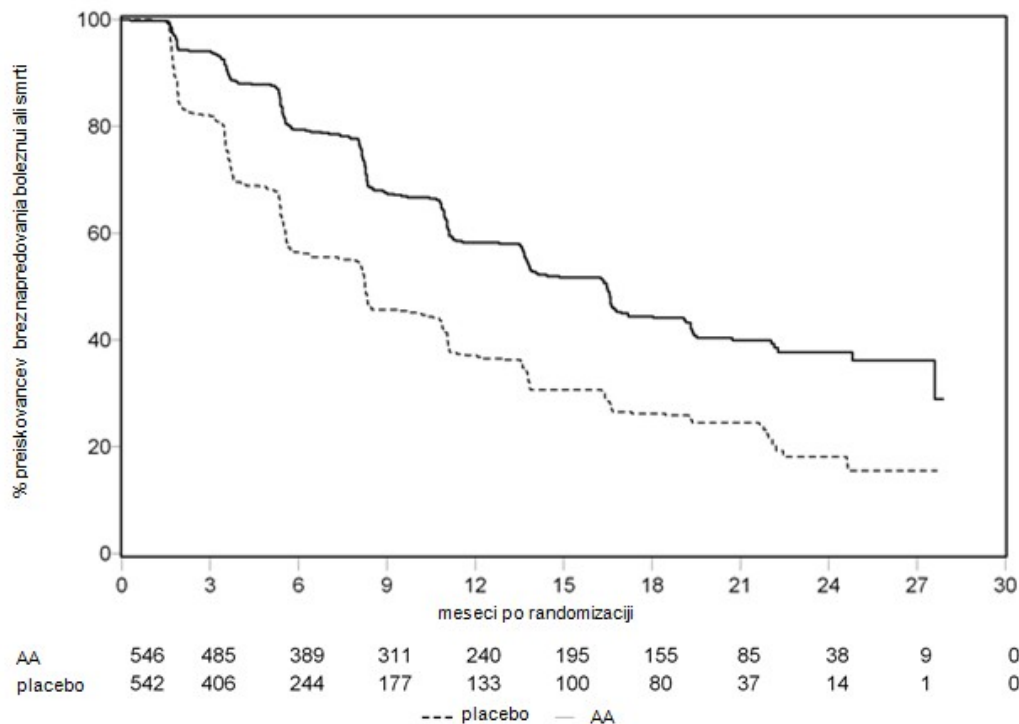
Preglednica 5: Študija 302: Radiološko potrjeno preživetje brez napredovanja bolezni bolnikov, ki so prejeli bodisi abirateron bodisi placebo v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom ter so jih zdravili z analogi LHRH oziroma so imeli predhodno orhidektomijo (druga vmesna analiza celokupnega preživetja-ocena raziskovalca)

	ABIRATERON (N = 546)	placebo (N = 542)
Radiološko potrjeno preživetje brez napredovanja bolezni (rPFS)		
Število napredovanj ali smrti	271 (50 %)	336 (62 %)
Mediano rPFS v mesecih (95 % IZ)	16,5 (13,80; 16,79)	8,3 (8,05; 9,43)
Vrednost p*	< 0,0001	
Razmerje tveganja** (95 % IZ) ^b	0,530 (0,451; 0,623)	

* vrednost p je izračunana na osnovi log-rank testa, stratificiranega glede na začetno vrednost po lestvici ECOG (0 ali 1)

** razmerje tveganja < 1 kaže prednost abiraterona

Slika 4: Kaplan-Meierjevi krivulji radiološko potrjenega preživetja brez napredovanja bolezni bolnikov, ki so prejeli bodisi abirateron bodisi placebo v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom ter so jih zdravili z analogi LHRH oziroma so imeli predhodno orhidektomijo (druga vmesna analiza celokupnega preživetja-ocena raziskovalca)



AA= abirateron

Načrtovana vmesna analiza (IA – Interim Analysis) celokupnega preživetja (OS) je bila izvedena po smrti 333 bolnikov. Podatke o študiji so bolnikom razkrili na podlagi razsežnosti opaženih kliničnih koristi, bolnikom v skupini, ki je prejela placebo, pa ponudili zdravljenje z abirateronom. Celokupno preživetje je bilo daljše pri abirateronu kot pri placebu, s 25 % zmanjšanjem tveganja za smrt (HR = 0,752; 95 % IZ: [0,606; 0,934], p=0,0097), vendar celokupno preživetje na tej točki še ni bilo doseženo in vmesni rezultati niso izpolnili vnaprej določene ustavitvene meje za statistično značilnost (glejte Preglednico 4). Po tej vmesni analizi so še naprej spremljali preživetje.

Načrtovana končna analiza celokupnega preživetja je bila izvedena po smrti 741 bolnikov (mediani čas spremljanja bolnikov 49 mesecev). Umrlo je 65 % (354 od 546) bolnikov, ki so se zdravili z abirateronom, v primerjavi z 71 % (387 od 542) bolnikov, ki so prejeli placebo. Statistično značilna korist glede celokupnega preživetja bolnikov, ki so prejeli abirateron, je bila dokazana z 19,4 % zmanjšanjem tveganja za smrt (HR=0,806; 95 % IZ: [0,697; 0,931], p=0,0033) in podaljšanjem medianega celokupnega preživetja za 4,4 meseca (abirateron 34,7 meseca, placebo 30,3 meseca) (glejte Preglednico 6 in Sliko 5). To izboljšanje je bilo dokazano kljub temu, da je 44 % bolnikov iz kontrolne skupine (placebo) v nadaljevanju zdravljenja prejelo abirateron.

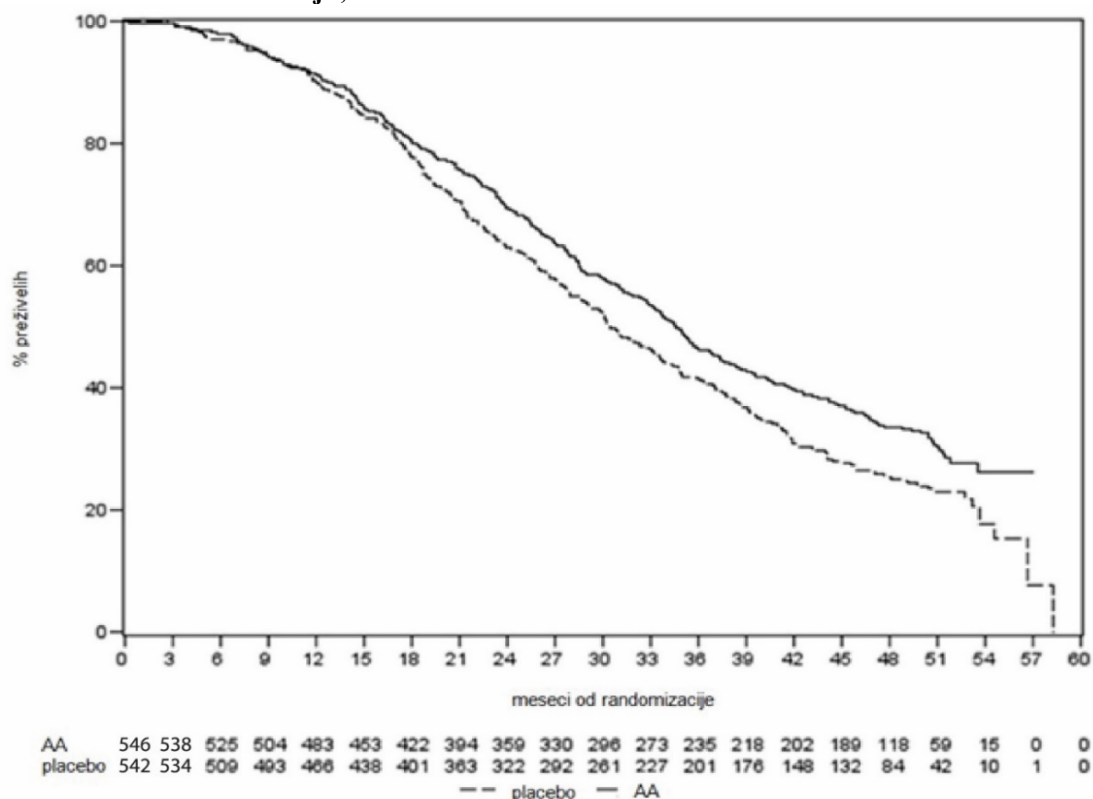
Preglednica 6	Študija 302: Celokupno preživetje bolnikov, ki so prejeli bodisi zdravilo abirateron bodisi placebo v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom ter so jih zdravili z analogi LHRH oziroma so imeli predhodno orhidektomijo	
	ABIRATERON (N = 546)	placebo (N = 542)
Vmesna analiza preživetja		
Število smrti (%)	147 (27 %)	186 (34 %)
Mediana preživetja (mesece)	ni dosežena	27,2
(95 % IZ)	(NE; NE)	(25,95; NE)
Vrednost p*	0,0097	
Razmerje tveganja** (95 % IZ)	0,752 (0,606; 0,934)	
Končna analiza preživetja		
Smrti	354 (65 %)	387 (71 %)
Mediano celokupno preživetje v mesecih (95 % IZ)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
Vrednost p*	0,0033	
Razmerje tveganja** (95 % IZ)	0,806 (0,697; 0,931)	

NE = ni ocenjeno (not estimated).

* Vrednost p je izračunana na osnovi log-rank testa, stratificiranega glede na začetno vrednost po lestvici ECOG (0 ali 1).

** Razmerje tveganja < 1 kaže prednost abiraterona.

Slika 5: Kaplan Meierjevi krivulji preživetja bolnikov, ki so prejeli bodisi abirateron bodisi placebo v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom ter so jih zdravili z analogi LHRH oziroma so imeli predhodno orhidektomijo; končna analiza



AA= abirateron

Poleg opaženega izboljšanja celokupnega preživetja in rPFS so vse primerjave pri sekundarnih opazovanih dogodkih govorile v prid uporabe abiraterona v primerjavi s placebom:

Čas do zvečevanja koncentracij PSA na podlagi kriterijev PCWG2: mediani čas do zvečevanja koncentracij PSA je bil pri bolnikih, ki so prejeli abirateron, 11,1 meseca, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa 5,6 meseca (razmerje tveganja=0,488; 95 % IZ: [0,420; 0,568], $p < 0,0001$). Čas do zvečevanja koncentracij PSA se je pri zdravljenju z abirateronom približno podvojil (razmerje tveganja=0,488). Razmerje preiskovancev s potrjenim odzivom PSA je bilo večje pri skupini, ki je prejela abirateron, kot pri skupini, ki je prejela placebo (62 % v primerjavi s 24 %; $p < 0,0001$). Pri preiskovancih z merljivimi znaki bolezni mehkih tkiv, ki so prejeli abirateron, so opazili pomembno povečanje v številu popolnih in delnih odgovorov na tumor.

Čas do uporabe opiatov za bolečino pri karcinomu: mediani čas do uporabe opiatov za bolečino pri raku prostate, v končni analizi, je bil pri bolnikih, ki so prejeli abirateron, 33,4 meseca, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa 23,4 meseca (HR=0,721; 95 % IZ: [0,614; 0,846], $p < 0,0001$).

Čas do uvedbe citotoksične kemoterapije: mediani čas do uvedbe citotoksične kemoterapije je bil pri bolnikih, ki so prejeli abirateron, 25,2 meseca, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa 16,8 meseca (HR = 0,580; 95 % IZ: [0,487; 0,691], $p < 0,0001$).

Čas do poslabšanja stanja zmogljivosti za ≥ 1 točko po lestvici ECOG: mediani čas do poslabšanja stanja zmogljivosti za ≥ 1 točko po lestvici ECOG je bil pri bolnikih, ki so prejeli abirateron, 10,9 meseca in pri bolnikih, ki so prejeli placebo, 10,9 meseca (HR=0,821; 95 % IZ: [0,714; 0,943], $p=0,0053$).

Naslednji sekundarni opazovani dogodki v študiji so pokazali statistično značilno prednost uporabe abiraterona:

Objektivni odgovor na zdravljenje: objektivni odgovor na zdravljenje je bil definiran kot delež preiskovancev z merljivimi boleznimi (pri katerih se je dalo določiti velikost lezij), ki so dosegli popolni ali delni odgovor na podlagi meril RECIST (izhodiščna zahtevana mejna velikost bezgavke je bila ≥ 2 cm, da je bila ta obravnavana kot ciljna lezija). Delež preiskovancev z merljivimi boleznimi na začetku zdravljenja in objektivnim odgovorom na zdravljenje je bil pri skupini, ki je prejela abiraterone, 36 %, pri skupini, ki je prejela placebo, pa 16 % ($p < 0,0001$).

Bolečina: zdravljenje z abirateronom je pomembno zmanjšalo tveganje za povprečno napredovanje jakosti bolečine za 18 % v skupini, ki je prejela abirateron, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo ($p=0,0490$). Mediani čas do napredovanja je bil 26,7 meseca v skupini, ki je prejela abirateron, in 18,4 meseca v skupini, ki je prejela placebo.

Čas do poslabšanja po FACT-P (Functional Assessment of Cancer Therapy - Prostate Cancer) (skupna ocena): zdravljenje z abirateronom je zmanjšalo tveganje za poslabšanje kot ocenjeno po FACT-P (skupna ocena) za 22 % v primerjavi s placebom ($p=0,0028$). Mediani čas do poslabšanja po FACT-P (skupna ocena) je bil v skupini, ki je prejela abirateron, 12,7 meseca in v skupini, ki je prejela placebo, 8,3 meseca.

Študija 301 (bolniki, ki so že prejeli kemoterapijo)

V študijo 301 so bili vključeni bolniki, ki so predhodno prejeli docetaksel. Bolniki med zdravljenjem z docetakselom niso nujno kazali vidnih znakov napredovanja bolezni, ker je lahko že sama toksičnost te kemoterapije vodila v prekinitev zdravljenja. Bolniki so prejeli študijsko zdravljenje, dokler se ni koncentracija PSA začela zvečevati (potrjeno zvišanje za 25 % od izhodiščne/najnižje vrednosti pri bolniku), pri tem pa je šlo hkrati za radiološko potrjeno in simptomatsko ali klinično napredovanje bolezni. Bolnikov, pri katerih so pred tem rak prostate zdravili s ketokonazolom, niso vključili v študijo. Primarni končni cilj učinkovitosti je bilo celokupno preživetje.

Mediana starost vključenih bolnikov je bila 69 let (razpon 39-95). Glede na raso je bilo v zdravljenje z abirateronom vključenih 737 (93,2 %) bolnikov kavkazijskega porekla, 28 (3,5 %) bolnikov črne rase, 11 (1,4 %) Azijcev in 14 (1,8 %) bolnikov drugih ras. Enajst odstotkov vključenih bolnikov je na lestvici ocenjevanja stanja zmogljivosti po ECOG doseglo oceno 2; pri 70 % je bilo napredovanje bolezni radiološko potrjeno skupaj z zviševanjem vrednosti PSA ali brez njega; 70 % bolnikov je predhodno prejelo po eno citotoksično kemoterapijo, 30 % pa po dve. Med bolniki, ki so prejeli abirateron, jih je imelo 11 % jetrne metastaze.

Po rezultatih načrtovane analize, ki so jo izvedli po tem, ko je umrlo 552 bolnikov, je med tistimi, ki so prejeli abirateron, umrlo 42 % bolnikov (333 od 797) v primerjavi s 55 % bolnikov, ki so prejeli placebo (219 od 398). Pri bolnikih, ki so prejeli abirateron, je bilo mogoče opaziti statistično značilno izboljšanje medianega celotnega preživetja (glejte Preglednico 7).

Preglednica 7:	Celokupno preživetje bolnikov, ki so prejeli bodisi abirateron bodisi placebo v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom ter so jih zdravili z analogi LHRH oziroma so imeli predhodno orhidektomijo	
	ABIRATERON (N = 797)	placebo (N = 398)
Primarna analiza preživetja		
Število smrti (%)	333 (42 %)	219 (55 %)
Mediano preživetje (mesece) (95 % IZ)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
Vrednost p ^a	< 0,0001	
Razmerje tveganja (95 % IZ) ^b	0,646 (0,543; 0,768)	

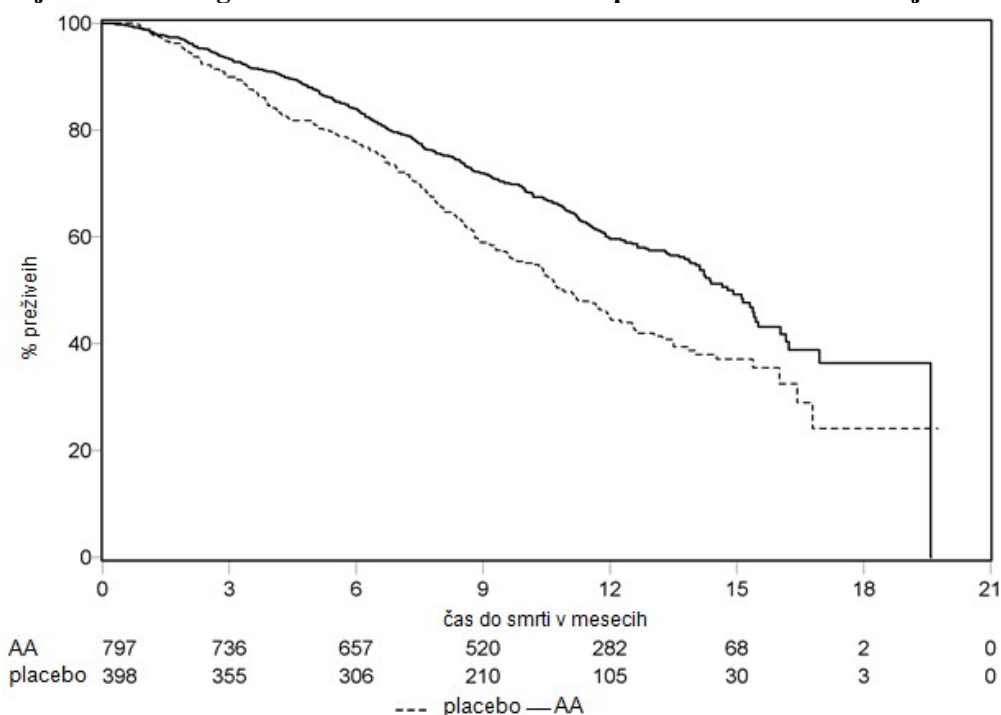
Dodatna analiza preživetja		
Število smrti (%)	501 (63 %)	274 (69 %)
Mediano preživetje (meseči) (95 % IZ)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
Razmerje tveganja (95 % IZ) ^b	0,740 (0,638; 0,859)	

^a Vrednost p je izračunana na osnovi log-rank testa, stratificiranega glede na rezultat ocene stanja zmogljivosti po lestvici ECOG (0-1 ali 2), glede na oceno bolečine (prisotna ali odsotna), število predhodnih kemoterapevtskih zdravljenj (1 ali 2) in tip napredovanja bolezni (samo PSA ali radiološko).

^b Razmerje tveganja je izračunano s pomočjo stratificiranega proporcionalnega modela tveganj. Razmerje tveganj < 1 kaže prednost abiraterona.

V časovnih točkah opazovanja po prvih nekaj mesecih zdravljenja je bil delež preživelih med bolniki, ki so prejeli abirateron, večji kot med bolniki, ki so prejeli placebo (glejte Sliko 6).

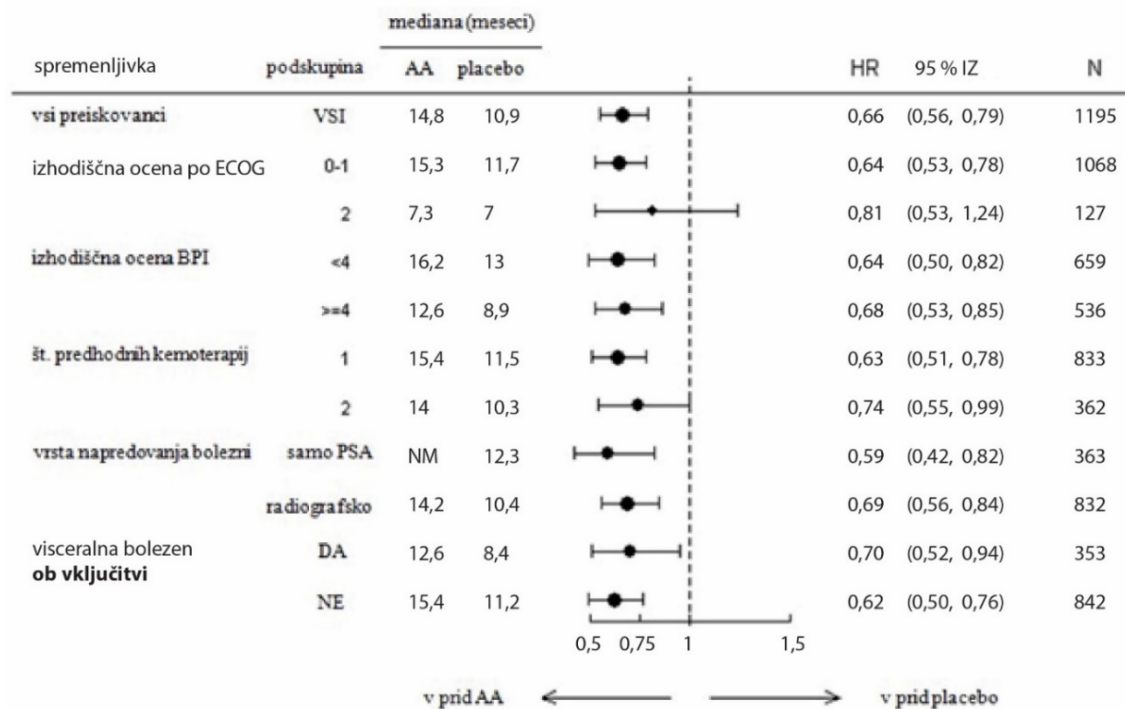
Slika 6: Kaplan-Meierjevi krivulji preživetja bolnikov, ki so prejeli bodisi abirateron bodisi placebo v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom ter so jih zdravili z agonisti LHRH oziroma so imeli predhodno orhidektomijo



AA= abirateron

Rezultati analize preživetja po podskupinah dosledno kažejo boljše preživetje pri zdravljenju z abirateronom (glejte Sliko 7).

Slika 7: Celokupno preživetje po podskupinah: razmerje tveganja in 95-odstotni interval zaupanja



AA = abirateron; BPI (Brief Pain Inventory) = bolečinska lestvica; IZ = interval zaupanja; ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) = lestvica ocenjevanja stanja zmogljivosti; HR = razmerje tveganja (Hazard Ratio); NM = nemerljivo (not evaluable)

Poleg opaženega izboljšanja celokupnega preživetja so vse primerjave pri sekundarnih opazovanih dogodkih študije govorile v prid uporabe abiraterona, razlike pa so bile po prilagajanju na multipla testiranja statistično značilne, in sicer:

Pri bolnikih, ki so prejeli abirateron, je bil delež tistih z odzivom vrednosti celokupnega PSA (opredeljenim z znižanjem za $\geq 50\%$ od izhodiščne vrednosti PSA) bistveno večji kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo: 38 % v primerjavi z 10 %, $p < 0,0001$.

Mediani čas do zvečevanja koncentracije PSA je bil pri bolnikih, ki so prejeli abirateron, 10,2 meseca, v primerjavi s 6,6 meseca pri bolnikih, ki so prejeli placebo (HR = 0,580; 95 % IZ: [0,462; 0,728], $p < 0,0001$).

Mediani čas preživetja do radiološko potrjenega napredovanja bolezni je pri bolnikih, ki so prejeli abirateron, znašal 5,6 meseca, v primerjavi s 3,6 meseca pri bolnikih, ki so prejeli placebo (HR = 0,673; 95 % IZ: [0,585; 0,776], $p < 0,0001$).

Bolečina

Delež bolnikov, ki so jim paliativno lajšali bolečino, je bil statistično značilno večji v skupini z abirateronom kot v skupini s placebom (44 % v primerjavi s 27 %, $p = 0,0002$). Bolnik z odzivom na paliativno lajšanje bolečine je bil opredeljen kot bolnik z najmanj 30-odstotnim znižanjem ocene najhujše bolečine od izhodiščne ocene v zadnjih 24 urah (po skrajšanem vprašalniku BPI- SF) in brez zvišanja ocene porabe analgetikov, kar so ocenjevali na dveh zaporednih obiskih v razmiku 4 tednov. Analizirali so samo podatke bolnikov z izhodiščno oceno bolečine ≥ 4 , pri čemer so v analizo poleg izhodiščne vključili še najmanj eno poznejšo oceno bolečine ($n=512$) za presojo paliativnega zdravljenja.

Pri bolnikih, ki so prejeli abirateron, je bil delež tistih z napredovanjem bolečine manjši kot

pri bolnikih, ki so prejeli placebo, in sicer po 6 mesecih (22 % v primerjavi z 28 %), po 12 mesecih (30 % v primerjavi z 38 %) in po 18 mesecih (35 % v primerjavi s 46 %). Napredovanje bolečine je bilo opredeljeno kot zvečanje za ≥ 30 % od izhodiščne vrednosti ocene najhujše bolečine v zadnjih 24 urah po vprašalniku BPI-SF in brez znižanja ocene porabe analgetikov, kar so ocenjevali na dveh zaporednih obiskih, ali pa kot zvišanje za ≥ 30 % ocene porabe analgetikov med dvema zaporednima obiskoma. Vrednost 25. percentile časa do napredovanja bolečine je bila v skupini z abirateronom 7,4 meseca v primerjavi s 4,7 meseca v skupini s placebom.

Z okostjem povezani dogodki

V skupini z abirateronom je prišlo do z okostjem povezanih dogodkov pri manjšem deležu bolnikov kot v skupini s placebom, in sicer po 6 mesecih (pri 18 % v primerjavi z 28 %), po 12 mesecih (pri 30 % v primerjavi s 40 %) in po 18 mesecih (pri 35 % v primerjavi s 40 %). Vrednost 25. percentile časa do prvega z okostjem povezanega dogodka je bila v skupini z abirateronom dvakrat višja kot v kontrolni skupini, in sicer 9,9 meseca v primerjavi s 4,9 meseca. Z okostjem povezan dogodek je bil opredeljen kot patološki zlom, kompresija hrbtenjače, paliativno obsevanje kosti ali kirurški poseg na kosteh.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z referenčnim zdravilom, ki vsebuje abirateron, za vse podskupine pediatrične populacije za indikacijo napredovalega raka prostate (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti abiraterona in abirateronacetata po jemanju abirateronacetata so preučevali pri zdravih osebah, pri bolnikih z napredujočim metastatskim rakom prostate in pri osebah brez raka, a z okvaro jeter ali ledvic. Abirateronacetat se *in vivo* hitro pretvori v abirateron, ki je zaviralec biosinteze androgenov (glejte poglavje 5.1).

Absorpcija

Po peroralnem jemanju abirateronacetata na tešče doseže koncentracija abiraterona v plazmi največjo vrednost v približno 2 urah.

Jemanje abirateronacetata skupaj s hrano povzroči do 10-krat [AUC] in do 17-krat [C_{max}] večjo povprečno sistemsko izpostavljenost abirateronu v primerjavi z vnosom na tešče, odvisno od vsebnosti maščob v obroku. Glede na to, da se obroki med seboj običajno razlikujejo po vsebnosti in sestavi, bi lahko pri jemanju abiraterona skupaj z obroki prišlo do zelo različnih izpostavljenosti zdravilu, zato se abiraterona ne sme jemati s hrano. Zdravilo je treba vzeti najmanj eno uro pred ali najmanj dve uri po jedi. Tablete je treba pogoltniti cele z vodo (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

Pri ljudeh se ^{14}C -abirateron veže na beljakovine v plazmi v 99,8 %. Navidezni volumen porazdelitve znaša približno 5.630 l, kar kaže na to, da se abirateron obsežno porazdeli v periferna tkiva.

Biotransformacija

Po peroralnem dajanju ^{14}C -abirateronacetata v obliki kapsul se abirateronacetat hidrolizira v abirateron, ta pa se nato večinoma v jetrih presnavlja naprej, med drugim s sulfacijjo, hidroksilacijo in z oksidacijo. Večji del radioaktivnosti v obtoku (približno 92 %) prispevajo presnovki abiraterona. Izmed 15 presnovkov, ki jih je mogoče določati, dva glavna presnovka (abirateronsulfat in abirateronsulfat-N-oksidi) prispevata vsak približno 43 % skupne radioaktivnosti.

Izločanje

Po podatkih zdravih oseb je povprečni razpolovni čas abiraterona v plazmi približno 15 ur. Po peroralnem jemanju 1.000 mg ¹⁴C-abirateronacetata je v blatu mogoče prestreči približno 88 % radioaktivnega odmerka, v urinu pa približno 5 %. V blatu je mogoče najti predvsem nespremenjen abirateronacetat in abirateron (približno 55 % oziroma 22 % vnešenega odmerka).

Okvara jeter

Farmakokinetične lastnosti abirateronacetata so preiskovali pri osebah z že prisotno blago ali zmerno okvaro jeter (Child-Pugh razreda A oziroma B) in pri zdravih kontrolnih osebah. Pri osebah s prisotno blago ali zmerno okvaro jeter je bila po enkratnem peroralnem odmerku 1.000 mg sistemska izpostavljenost abirateronu večja za 11 % oziroma za 260 %. Povprečen razpolovni čas abiraterona je pri osebah z blago okvaro jeter podaljšan na približno 18 ur, pri osebah z zmerno okvaro jeter pa na približno 19 ur.

V drugem preskušanju so farmakokinetiko abiraterona raziskovali pri bolnikih z obstoječo hudo okvaro jeter (n=8) (Child-Pugh razreda C) in pri 8 kontrolnih zdravih preiskovancih z normalnim delovanjem jeter. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter se je v primerjavi s preiskovanci z normalnim delovanjem jeter AUC abirateronu zvečala za približno 600 %, delež nevezane učinkovine pa se je zvečal za 80 %.

Bolnikom z obstoječo blago okvaro jeter ni treba prilagajati odmerkov. Previdnost pri oceni uporabe abirateronacetata je potrebna pri bolnikih z zmerno okvaro jeter, pri katerih morajo koristi nedvomno pretehtati možna tveganja (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Abirateronacetata se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).

Pri bolnikih, pri katerih pride med zdravljenjem do hepatotoksičnosti, bo mogoče potrebno začasno prekiniti zdravljenje in prilagoditi odmerjanje (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Okvara ledvic

Farmakokinetične lastnosti abirateronacetata so primerjali med bolniki s končno odpovedjo ledvic, zdravljenih s stabilno dializno shemo, in med skladnimi kontrolnimi osebami z normalnim delovanjem ledvic. Po enkratnem peroralnem odmerku 1.000 mg pri bolnikih, ki so imeli končno odpoved ledvic in so se zdravili z dializo, sistemska izpostavljenost abirateronu ni bila zvečana. Pri uporabi pri bolnikih z okvaro ledvic, tudi pri tistih s hudo okvaro ledvic, ni treba zmanjševati odmerkov (glejte poglavje 4.2). Ker ni kliničnih izkušenj pri bolnikih z rakom prostate in hudo okvaro ledvic, pa je pri teh bolnikih potrebna previdnost.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V vseh študijah toksičnosti na živalih so opažali bistveno zmanjšanje koncentracij testosterona v obtoku. Zato so opažali tudi zmanjšano maso ter morfološke in/ali histopatološke spremembe reproduktivnih organov ter adrenalnih žlez in hipofize ter mlečnih žlez. Vse spremembe so bile v celoti ali deloma reverzibilne. Spremembe reproduktivnih in za androgene občutljivih organov so v skladu s farmakologijo abiraterona. Po 4-tedenskem obdobju brez zdravljenja so se vse z zdravljenjem povezane hormonske spremembe zmanjšale oziroma so izzvenele.

V študijah plodnosti pri samicah in samcih podgan je abirateronacetat zmanjšal plodnost, kar pa je po 4 do 16 tednih po ukinitvi dajanja abirateronacetata v celoti izzvenelo.

V razvojni študiji toksičnega delovanja pri podganah je abirateronacetat vplival na brejost, vključno z zmanjšanjem telesne mase ploda in preživetjem plodov. Opazili so učinke na zunanjih spolovilih, vendar pa abirateronacetat ni bil teratogen.

V teh študijah toksičnosti na plodnost in razvoj, ki so bile izvedene pri podganah, so bili vsi

učinki povezani s farmakološkim delovanjem abiraterona.

Razen sprememb, ki so jih v vseh raziskavah toksičnosti na živalih opažali na reproduktivnih organih, neklinični podatki, na podlagi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala, ne kažejo posebnega tveganja za človeka. V 6- mesečni študiji pri transgenskih (Tg.rasH2) miših abirateronacetat ni bil karcinogen. V 24-mesečni študiji karcinogenosti pri podganah je abirateronacetat zvečal pojavljanje novotvorb intersticijskih celic v testisih. Ugotovitev povezujejo s specifičnim farmakološkim delovanjem abiraterona pri podganah. Abirateronacetat ni bil karcinogen pri podganjih samicah.

Učinkovina abirateron predstavlja tveganje za vodno okolje, posebej za ribe.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

natrijev karmelozat, premreženi
natrijev lavrilsulfat
povidon (E1201)
celuloza, mikrokristalna (E460)
laktoza monohidrat
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni (E551)
magnezijev stearat (E470b)

Obloga tablete

polivinilalkohol (E1203)
titanov dioksid (E171)
makrogol (E1521)
smukec (E553b)

Samo v 500 mg tabletah:

rdeči železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Pretisni omoti: 2 leti
Vsebnik za tablete: 2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Filmsko obložene tablete so na voljo v naslednjih pakiranjih:

250 mg:

- škatla s pretisnimi omoti iz Al-OPA/Al/PVC ali Al-PVC/PE/PVDC, ki vsebuje 120 filmsko

obloženih tablet;

- škatla s perforiranimi deljivimi pretisnimi omoti s posameznimi odmerki iz Al-OPA/Al/PVC ali Al-PVC/PE/PVDC, ki vsebuje 120x1 filmsko obloženo tableto;
- vsebnik za tablete iz polietilena visoke gostote (HDPE), zaprt s polipropilensko (PP) za otroke varno navojno zaporko, s kapsulo, ki vsebuje adsorbent kisika; škatla z vsebnikom vsebuje 120 filmsko obloženih tablet.

500 mg:

- škatla s pretisnimi omoti iz Al-OPA/Al/PVC ali Al-PVC/PE/PVDC, ki vsebuje 56, 60, 84 ali 112 filmsko obloženih tablet;
- škatla s perforiranimi deljivimi pretisnimi omoti s posameznimi odmerki iz Al-OPA/Al/PVC ali Al-PVC/PE/PVDC, ki vsebuje 56x1, 60x1, 84x1 ali 112x1 filmsko obloženo tableto;
- vsebnik za tablete iz polietilena visoke gostote (HDPE), zaprt s polipropilensko (PP) za otroke varno navojno zaporko, s kapsulo, ki vsebuje adsorbent kisika; škatla z vsebnikom vsebuje 60 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi. To zdravilo lahko predstavlja tveganje za vodno okolje (glejte poglavje 5.3).

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sandoz farmacevtska družba d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/21/02872/001 - 022

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 30. 11. 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

21. 4. 2021