

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Abirateron Teva 500 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg abirateronacetata, kar ustreza 446,3 mg abiraterona.

### Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 85,5 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Rumene filmsko obložene tablete podolgovate oblike, z vtisnjeno oznako "A436" na eni strani.

Dimenzije: približno 19 mm x 8,2 mm.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Abirateron Teva je indicirano za uporabo skupaj s prednizonom ali prednizolonom za:

- zdravljenje na novo diagnosticiranega hormonsko občutljivega metastatskega raka prostate z visokim 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).
- 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).
- 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 zdravnik specialist ustreznega področja.

#### Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 1000 mg (dve 500 mg tableti) v enkratnem dnevnem odmerku, ki ga bolnik ne sme zaužiti skupaj s hrano (glejte poglavje "Način uporabe" spodaj). Jemanje tablet s hrano poveča sistemsko izpostavljenost abirateronu (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

#### *Odmerek prednizona ali prednizolona*

Pri mHSPC se zdravilo Abirateron Teva uporablja skupaj s 5 mg odmerkom prednizona ali prednizolona na dan.

Pri mCRPC se zdravilo Abirateron Teva uporablja skupaj z 10 mg odmerkom prednizona ali prednizolona na dan.

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

#### Priporočeno spremljanje

Vrednosti 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, raven kalija v serumu in zastajanje tekočine je treba spremljati enkrat na mesec. Bolnike s pomembnim tveganjem za kongestivno srčno popuščanje je treba spremljati v prvih treh mesecih zdravljenja na vsaka dva tedna, nato pa enkrat na mesec (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih z že obstoječo hipokaliemijo ali pri tistih, pri katerih je do hipokaliemije prišlo med zdravljenjem z zdravilom Abirateron Teva, je treba razmisliti o vzdrževanju ravni kalija  $\geq 4,0$  mmol/l. Pri bolnikih, ki razvijejo stopnjo toksičnosti  $\geq 3$ , vključno s hipertenzijo, hipokaliemijo, edemom in drugimi nemineralokortikoidnimi toksičnostmi, je treba zdravljenje prekiniti in uvesti primerno zdravljenje. Zdravljenje z zdravilom Abirateron Teva se ne sme ponovno uvesti, dokler se simptomi toksičnosti ne povrnejo na stopnjo 1 ali na izhodiščno vrednost.

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

#### *Hepatotoksičnost*

Če med zdravljenjem pride do hepatotoksičnosti (povečanje vrednosti alanin aminotransferaze [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 (ena tableta) enkrat na dan. Pri teh bolnikih je treba najmanj vsaka dva tedna v naslednjih treh mesecih, nato pa mesečno, spremljati vrednosti aminotransferaz v serumu. Če se hepatotoksičnost ponovno pojavi pri jemanju zmanjšane odmerka 500 mg na dan, je treba zdravljenje ukiniti.

Če kadar koli med zdravljenjem pride do pojava hude hepatotoksičnosti (vrednost ALT ali AST 20-krat večja od ULN) je treba zdravljenje ukiniti in se ga ne sme ponovno uvesti.

#### *Okvara jeter*

Bolnikom z že obstoječo blago okvaro jeter razreda A po Child-Pugh-u ni treba prilagajati odmerkov.

Dokazano je, da se pri zmerni okvari jeter (razreda B po Child-Pugh-u) po enkratnem peroralnem odmerku 1000 mg abirateronacetata za približno štirikrat poveča sistemska izpostavljenost abirateronu (glejte poglavje 5.2). O klinični varnosti in učinkovitosti več odmerkov abirateronacetata pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter (razreda B ali C po Child-Pugh-u) 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 nedvomno pretehtati možna tveganja (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Zdravilo Abirateron Teva se ne sme uporabljati pri bolnikih 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 se svetuje previdnost (glejte poglavje 4.4).

#### *Pediatrična populacija*

Abirateronacetat ni namenjen za uporabo pri pediatrični populaciji.

#### Način uporabe

Zdravilo Abirateron Teva je za peroralno uporabo.

Tablete je treba jemati v obliki enkratnega odmerka enkrat na dan na prazen želodec. Zdravilo Abirateron Teva je treba vzeti najmanj dve uri po jedi in najmanj eno uro po jemanju zdravila

Abirateron Teva se ne sme uživati hrane. Tablete zdravila Abirateron Teva 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 [razreda C po Child-Pugh-u (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2)].
- Uporaba zdravila Abirateron Teva s prednizonom ali prednizolonom, sočasno 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

Zdravilo Abirateron Teva lahko povzroči hipertenzijo, hipokaliemijo in zastajanje tekočin (glejte poglavje 4.8) zaradi zvišanja vrednosti 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 poslabša zvišan krvni tlak, hipokaliemija (na primer bolniki, ki jemljejo kardiotonične glikozide) ali zastajanje tekočin (na primer bolniki s srčnim popuščanjem, hudo ali nestabilno angino pectoris, nedavnim miokardnim infarktom ali ventrikularno aritmijo ter bolniki s hudo ledvično okvaro).

Pri uporabi zdravila Abirateron Teva pri bolnikih z anamnezo kardiovaskularne bolezni je potrebna previdnost. V študijah faze 3 z abirateronacetanom so bili izključeni 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, srčnim popuščanjem razreda 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 %. V študijah 3011 in 302 niso bili vključeni bolniki z atrijsko fibrilacijo ali drugimi srčnimi aritmijami, ki so zahtevale zdravljenje z zdravili. Varnost ni bila dokazana pri bolnikih z iztisnim deležem levega prekata (LVEF – left ventricular ejection fraction) < 50 % ali s srčnim popuščanjem razreda III ali IV (v študiji 301) ali s srčnim popuščanjem razreda II do IV (v študijah 3011 in 302) po klasifikaciji NYHA (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Pri bolnikih s pomembnim tveganjem za kongestivno srčno popuščanje (npr. anamneza srčnega popuščanja, neuravnane hipertenzije ali srčnih dogodkov, kot je ishemična bolezen srca) je potrebno pred začetkom zdravljenja oceniti srčno funkcijo (npr. z ehokardiogramom). Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Abirateron Teva 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, raven 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 abirateronacetatom, so poročali o podaljšanju intervala QT. Če pride do klinično pomembnega zmanjšanja srčne funkcije, je treba srčno funkcijo oceniti, uvesti ustrezno zdravljenje in preučiti možnost ukinitve zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

#### Hepatotoksičnost in okvara jeter

V nadzorovanih kliničnih študijah je prišlo do izrazitih zvečanj vrednosti jetrnih encimov, zaradi katerih je bilo treba prekiniti zdravljenje ali prilagoditi odmerek zdravila (glejte poglavje 4.8). Vrednosti aminotransferaz v serumu je treba izmeriti pred začetkom zdravljenja, v prvih treh mesecih zdravljenja na vsaka dva tedna, nato pa enkrat na mesec. Če se razvijejo klinični znaki ali simptomi, ki kažejo na hepatotoksičnost, je treba takoj izmeriti vrednosti aminotransferaz v serumu. Če kadar koli pride do zvišanja vrednosti 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 kadar koli med zdravljenjem pride do pojava hude hepatotoksičnosti (vrednost ALT ali AST 20-krat večja od ULN), je treba zdravljenje ukiniti in se ga ne sme ponovno uvesti.

Bolniki z aktivnim ali simptomatskim virusnim hepatitisom so bili izključeni iz kliničnih preskušanj, zato ni podatkov, ki bi podpirali uporabo abirateronacetata pri tej populaciji.

Podatkov o klinični varnosti in učinkovitosti večkratnih odmerkov abirateronacetata danim bolnikom z zmerno do hudo okvaro jeter (razreda B ali C po Child-Pugh-u) ni. Previdnost pri oceni uporabe zdravila Abirateron Teva je potrebna pri bolnikih z zmerno okvaro jeter, pri katerih morajo koristiti nedvoumno pretehtati možna tveganja (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Zdravila Abirateron Teva 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 nekaterih primerih tudi s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8).

#### Prekinitev 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 zdravilo Abirateron Teva, ga je treba opazovati glede pojava simptomov, ki jih povzročajo presežek mineralokortikoidov (glejte informacije zgoraj).

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

#### Kostna gostota

Pri bolnikih z napredujočim metastatskim rakom prostate lahko pride do zmanjšanja kostne gostote. Jemanje zdravila Abirateron Teva v kombinaciji z glukokortikoidi lahko ta učinek poveča.

#### Predhodna uporaba ketokonazola

Pri bolnikih z rakom prostate, predhodno zdravljenih s ketokonazolom, lahko pričakujemo nižjo stopnjo odziva na zdravljenje.

#### Hiperglikemija

Uporaba glukokortikoidov lahko poveča hiperglikemijo, zato je potrebno pri sladkornih bolnikih redno meriti vrednost glukoze v krvi.

#### Hipoglikemija

Pri bolnikih z že obstoječo sladkorno boleznijo, ki so prejeli pioglitazon ali repaglinid, so po uporabi abirateronacetata sočasno s prednizonom oziroma prednizolonom, poročali o primerih hipoglikemije (glejte poglavje 4.5), zato je potrebno pri bolnikih s sladkorno boleznijo spremljati vrednost glukoze v krvi.

#### Sočasna uporaba s kemoterapijo

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

#### Morebitna tveganja

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

#### Učinki na mišično-skeletni sistem

Pri bolnikih, ki so se zdravili z abirateronacetatom, 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 potrebna previdnost.

#### Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Zaradi tveganja za manjšo izpostavljenost abirateronu se je treba med zdravljenjem izogibati 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 zadnji uporabi zdravila Abirateron Teva v kombinaciji s prednizonom/prednizolonom.

#### 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 tablet, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

#### Vpliv hrane na abirateron

Jemanje zdravila skupaj s hrano pomembno poveča absorpcijo abiraterona. 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, že zdravljenih z močnim induktorjem CYP3A4, rifampicinom, v odmerku 600 mg na dan 6 dni, ki mu je sledil enkratni 1000 mg odmerek abirateronacetata, se je povprečna vrednost  $AUC_{\infty}$  abiraterona v plazmi zmanjšala za 55 %.

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

V ločenih kliničnih farmakokinetičnih študijah medsebojnega delovanja pri zdravih osebah, sočasno dajanje ketokonazola, močnega zaviralca CYP3A4, ni imelo klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko abiraterona.

##### *Možnost vpliva 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, substrata CYP2D6, se je sistemska izpostavljenost (AUC) dekstrometorfanu povečala za približno 2,9-krat.  $AUC_{24}$  dekstrometorfana, aktivnega presnovka dekstrometorfana, se je povečala za približno 33 %.

Pri sočasni uporabi z zdravili, ki se aktivirajo ali presnavljajo s CYP2D6, zlasti tistimi z ozkim terapevtskim indeksom, je priporočljiva previdnost. Treba je presoditi o zmanjšanju odmerkov zdravil z ozkim terapevtskim indeksom, ki se presnavljajo s CYP2D6. Med zdravila, ki se presnavljajo s CYP2D6, spadajo metoprolol, propranolol, dezipramin, venlafaksin, haloperidol, risperidon, propafenon, flekainid, kodein, oksikodon in tramadol (zadnje tri učinkovine potrebujejo CYP2D6, da se pretvorijo v aktivne protibolečinske presnovke).

V preskušanjih medsebojnega delovanja zdravil s CYP2C8 pri zdravih osebah se je AUC pioglitazona zvečala za 46 % in AUC vsakega od aktivnih presnovkov pioglitazona, M-III in M-IV, pri jemanju skupaj z enkratnim 1000 mg odmerkom abirateronacetata zmanjšala za 10 %. Bolnike je treba spremljati glede morebitnega pojava znakov toksičnosti, povezanih s sočasno uporabo substratov CYP2C8 z ozkim terapevtskim indeksom. Med zdravila, ki se presnavljajo s CYP2C8, spadata 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 QT*

Zdravljenje z deprivacijo androgenov lahko podaljša interval QT, zato je pri uporabi zdravila Abirateron Teva skupaj z zdravili, za katera je znano, da podaljšajo interval QT, ali zdravili, ki lahko sprožijo *torsade de pointes* razreda IA (na primer kinidin, dizopramid) ali razreda III (na primer amjodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), antiaritmiki, metadonom, moksifloksacinom, antipsihotiki, itd. potrebna previdnost.

#### *Sočasna uporaba s spironolaktonom*

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

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Ženske v rodni dobi

Podatkov o uporabi abirateronacetata med nosečnostjo pri ljudeh ni in to zdravilo ni namenjeno uporabi pri ženskah v rodni dobi.

### Kontracepcija pri moških in ženskah

Ni znano, ali so abirateron ali njegovi presnovki prisotni v spermi. Če ima bolnik spolne odnose z nosečnico, mora uporabljati kondom. Če ima bolnik spolne odnose z žensko v rodni dobi, mora 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

Zdravilo Abirateron Teva ni namenjeno uporabi pri ženskah in je kontraindicirano pri ženskah, ki so noseče oziroma bi lahko bile noseče (glejte poglavji 4.3 in 5.3).

### Dojenje

Zdravilo Abirateron Teva ni namenjeno uporabi pri ženskah.

### Plodnost

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

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Abirateron Teva 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 3 z abirateronacetatom so bili neželeni učinki, ki so jih opazili pri  $\geq 10\%$  bolnikov, periferni edem, hipokaliemija, hipertenzija, okužbe sečil ter zvečane vrednosti alanin aminotransferaze in/ali aspartat aminotransferaze. Drugi pomembni neželeni učinki vključujejo srčne bolezni, hepatotoksičnost, zlome in alergijski alveolitis.

Hipertenzija, hipokaliemija in zastajanje tekočin, ki jih lahko povzroča abirateronacetat, so farmakodinamične posledice mehanizma delovanja tega zdravila. V študijah faze 3 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 (periferno 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 z abirateronacetatom v primerjavi z 1 % bolnikov, ki so prejeli placebo, pri 7 % v primerjavi s 5 % bolnikov so opazili hipertenzijo 3. in 4. stopnje po CTCAE (verzija 4.0) in zastajanje tekočine (periferni edem) 3. in 4. stopnje 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 preglednici

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 abirateronacetat v odmerku 1000 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 po kategorijah pogostnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1000$ ); zelo redki ( $< 1/10\,000$ ) in neznana (pogostnosti 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**

<b>Organski sistem</b>	<b>Neželeni učinki in pogostnosti</b>
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>	zelo pogosti: okužba sečil pogosti: sepsa
<b>Bolezni imunskega sistema</b>	neznana: anafilaktične reakcije
<b>Bolezni endokrinega sistema</b>	občasni: adrenalna insuficienca
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	zelo pogosti: hipokaliemija pogosti: hipertrigliceridemija
<b>Srčne bolezni</b>	pogosti: srčno popuščanje*, angina pektoris, atrijska fibrilacija, tahikardija občasni: druge aritmije neznana: miokardni infarkt, podaljšanje intervala QT (glejte poglavji 4.4. in 4.5)
<b>Žilne bolezni</b>	zelo pogosti: hipertenzija
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	redki: alergijski alveolitis <sup>a</sup>
<b>Bolezni prebavil</b>	zelo pogosti: driska pogosti: dispepsija



<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	zelo pogosti: zvečana vrednost alanin aminotransferaze in/ali zvečana vrednost aspartat aminotransferaze <sup>b</sup> redki: fulminantni hepatitis, akutna odpoved jeter
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	pogosti: izpuščaj
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	občasni: miopatija, rabdomioliza
<b>Bolezni sečil</b>	pogosti: hematurija
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	zelo pogosti: periferni edemi
<b>Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih</b>	pogosti: 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.

<sup>a</sup> Spontana poročila v obdobju trženja zdravila.

<sup>b</sup> Zvečane vrednosti alanin aminotransferaze in/ali aspartat aminotransferaze vključuje zvečanje vrednosti 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 %, zvišanje vrednosti alanin aminotransferaze in/ali aspartat aminotransferaze pri 4 %, hipertenzija pri 6 %, zlomi pri 2 %, periferni edemi, srčno popuščanje in atrijska fibrilacija vsaka pri 1 %. Pri manj kot 1 % bolnikov je prišlo do hipertrigliceridemije in angine pectoris 3. stopnje po CTCAE (verzija 4.0). Do okužbe sečil, zvišane vrednosti 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 opazili 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 opazili pri 20,4 % hormonsko občutljivih bolnikov (študija 3011) v primerjavi z 19,2 % bolnikov v študiji 301 in 14,9 % bolnikov v študiji 302.

Incidenca in resnost neželenih učinkov je bila večja v podskupini bolnikov z začetnim splošnim stanjem zmogljivosti ECOG2 in tudi pri starejših bolnikih ( $\geq 75$  let).

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### *Kardiovaskularni učinki*

V treh študijah faze 3 so bili izključeni bolniki z nenadzorovano hipertenzijo, klinično pomembno srčno boleznijo, kot je miokardni infarkt ali arterijski trombotični dogodki v zadnjih 6 mesecih, hudo ali nestabilno angino pectoris ali srčnim popuščanjem razreda III ali IV po klasifikaciji NYHA (študija 301) oziroma srčnim popuščanjem razreda II do IV (študiji 3011 in 302) ali 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, kar je bilo povezano s sladkorno boleznijo, miokardnim infarktom, cerebrovaskularnimi zapleti in nenadno srčno smrtjo. Incidenca kardiovaskularnih neželenih učinkov v študijah faze 3 pri bolnikih, ki so jemali abirateronacetat, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, je naslednja: 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 vrednostmi ALT, AST in celokupnega bilirubina. Skupaj so v kliničnih študijah faze 3 o hepatotoksičnosti 3. in 4. stopnje (npr. zvišanje vrednosti ALT ali AST nad 5-kratno ULN ali zvišanje vrednosti bilirubina nad

1,5-kratno ULN) 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 abirateronacetatom. Zaradi hepatotoksičnosti je zdravljenje z abirateronacetatom prekinilo 10 bolnikov; pri dveh bolnikih se je pojavila hepatotoksičnost 2. stopnje, pri šestih bolnikih hepatotoksičnost 3. stopnje in pri dveh bolnikih hepatotoksičnost 4. stopnje. Noben bolnik v študiji 3011 ni umrl zaradi hepatotoksičnosti. V kliničnih študijah faze 3 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 zvišanja vrednosti bodisi ALT bodisi AST nad 5-kratno ULN ali do zvišanja vrednosti bilirubina nad 3-kratno ULN, 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 zvišanja vrednosti ALT oziroma AST za 15 do 40-kratno ULN in do zvišanja vrednosti bilirubina za 2- do 6-kratno ULN. Po prekinitvi zdravljenja so se vrednosti testov jetrne funkcije pri obeh bolnikih normalizirale in eden od 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 zvišanja vrednosti ALT ali AST. Zvišane vrednosti aminotransferaz so izzvenele pri vseh, razen pri 3 bolnikih (pri 2 bolnikih s številnimi novimi metastazami na jetrih in pri 1 bolniku z zvišano vrednostjo AST približno 3 tedne po zadnjem odmerku abirateronacetata). V kliničnih študijah faze 3 so o prekinitvi zdravljenja zaradi zvišanja vrednosti 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 študiji 3011 so izključili bolnike z izhodiščnimi vrednostmi ALT in AST nad 2,5-kratno ULN, bilirubina nad 1,5-kratno ULN ali tiste z aktivnim ali simptomatskim virusnim hepatitisom oziroma kronično boleznijo jeter, bolnike z ascitesom ali motnjami krvavitve zaradi motnje delovanja jeter. V študiji 301 so izključili bolnike z izhodiščnimi vrednostmi ALT in AST enakimi ali večjimi od 2,5-kratne ULN v odsotnosti jetrnih metastaz in nad 5-kratno ULN v prisotnosti jetrnih metastaz. Za vključitev v študijo 302 niso bili primerni bolniki s prisotnimi jetrnimi metastazami in izključili so bolnike z izhodiščnimi vrednostmi ALT in AST enakimi ali nad 2,5-kratno ULN. Na patološke vrednosti testov jetrne funkcije pri bolnikih, ki so sodelovali v kliničnih študijah so se takoj odzvali s predpisano prekinitvijo zdravljenja, ponovna uvedba zdravila pa je bila dovoljena šele po znižanju testov jetrne funkcije na bolnikove izhodiščne vrednosti (glejte poglavje 4.2). Bolniki z zvečanjem vrednosti ALT ali AST nad 20-kratno ULN niso bili ponovno zdravljeni. 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 abirateronacetata 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 pojava aritmij, hipokaliemije in znakov in 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. Abirateron selektivno zavira encim 17 $\alpha$ -hidroksilazo/C17,20-liazo (CYP17). Ta encim nastaja v modih, nadledvičnih žlezah in tumorskem tkivu prostate, kjer je potreben za biosintezo androgenov. CYP17 katalizira pretvorbo pregnenolona in progesterona v dehidroepiandrosteron (DHEA) oziroma androstenedion, ki sta predstopnji testosterona, in sicer s hidroksilacijo na mestu 17 $\alpha$  in cepitvijo vezi na mestih C17,20. Zaviranje CYP17 povzroča 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 LHRH ali orhidektomijo, zmanjša nastajanje androgenov v modih, a ne vpliva na nastajanje androgenov v nadledvičnih žlezah ali tumorju. Zdravljenje z abirateronacetatom ob sočasni uporabi analogov LHRH (ali orhidektomijo) zmanjša vrednost testosterona v serumu na (s komercialnimi testi) nemerljive vrednosti.

#### Farmakodinamični učinki

Abirateronacetat znižuje vrednosti testosterona in drugih androgenov v serumu na vrednosti, ki so nižje od vrednosti, doseženih pri samostojni uporabi analogov LHRH oziroma orhidektomije. To je posledica selektivnega zaviranja encima CYP17, ki je potreben za biosintezo androgenov. PSA je biološki označevalec pri bolnikih z rakom prostate. V klinični študiji faze 3 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 nadzorovanih, multicentričnih kliničnih študijah faze 3 (študije 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 visokimi prognostičnimi dejavniki tveganja. Visoki prognostični dejavniki tveganja so bili definirani 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 boleznih v bezgavkah). V skupini z aktivnim zdravljenjem so bolniki ob standardnem zdravljenju z ADT (agonist LHRH ali orhidektomija) prejeli 1000 mg abirateronacetata na dan skupaj z majhnim, 5 mg odmerkom prednizona enkrat na dan. Bolniki v kontrolni skupini so prejeli ADT in placebo tako za abirateronacetat kot za prednizon. V študijo 302 so vključili bolnike, ki še niso prejeli docetaksela, v študijo 301 pa so vključili bolnike, ki so se predhodno 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 abirateronacetat v odmerku 1000 mg na dan v kombinaciji z nizkimi odmerki prednizona ali prednizolona 5 mg dvakrat na dan. Bolniki v kontrolni skupini so prejeli placebo in nizke odmerke prednizona ali prednizolona 5 mg dvakrat na dan.

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

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

### **Študija 3011 (bolniki z na novo diagnosticiranim mHSPC z visokim tveganjem)**

V študiji 3011 (n=1199) je bila mediana starost vključenih bolnikov 67 let. Število bolnikov, zdravljenih z abirateronacetatom 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/ne poročanih in 3 (0,3 %) severnoameriških indijancev ali staroselcev iz 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 študije 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 zdravlilom kot skupini, ki je prejela placebo. 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. Zdravljenje se je nadaljevalo do napredovanja bolezni, odpovedi privolitve sodelovanja, pojava nesprejemljive toksičnosti ali smrti.

Radiološko potrjeno preživetje brez napredovanja bolezni 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) ali napredovanje lezij mehkih tkiv, ocenjenih z računalniško tomografijo (CT-Computer Tomography) ali magnetno resonanco (MRI-Magnetic Resonance Imaging) (po merilih RECIST 1.1).

Med zdravljenimi skupinami so opazili 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 (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 <sup>a</sup>	< 0,0001	
Razmerje tveganja (95 % IZ) <sup>b</sup>	0,466 (0,394; 0,550)	

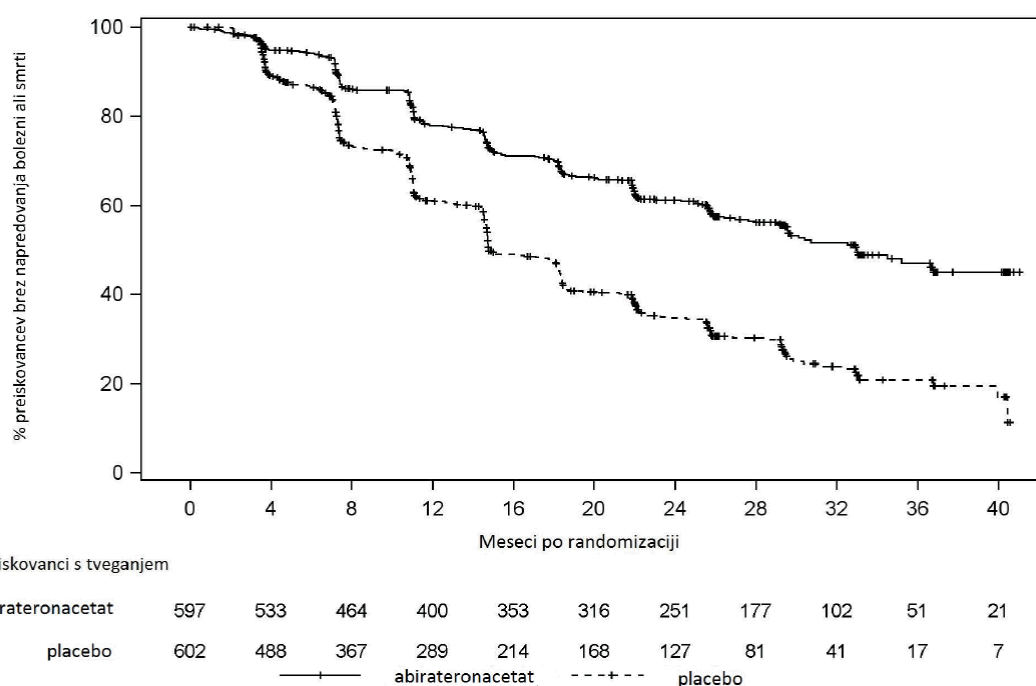
Opomba: += krnjeno opažanje (censored observation), NE=ocena ni mogoča (not estimable). Za določanje dogodka rPFS se uporablja radiološko potrjeno napredovanje in smrt. AA-P= preiskovanci, ki so prejeli abirateronacetat in prednizon.

<sup>a</sup> 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).

<sup>b</sup> 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).**



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

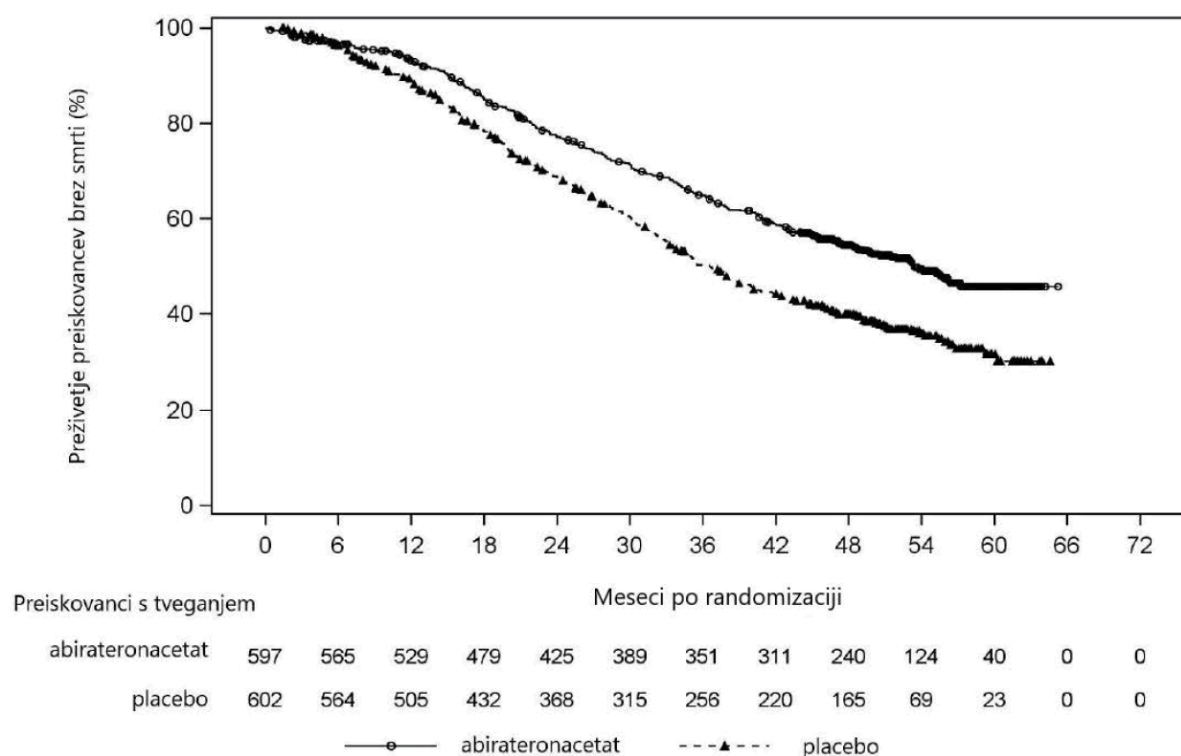
**Preglednica 3: Celokupno preživetje bolnikov, zdravljenih bodisi z abirateronacetatom bodisi s placebom v študiji PCR3011 (analiza populacije bolnikov z namenom zdravljenja)**

Celokupno preživetje	abirateronacetat s prednizonom (N=597)	placebo (N=602)
Število smrti (%)	275 (46 %)	343 (57 %)
Mediana preživetja (meseci) (95 % IZ)	53,3 (48,2, NE)	36,5 (33,05, 40,0)
Razmerje tveganja (95 % IZ) <sup>1</sup>	0,66 (0,56, 0,78)	

NE = ocena ni mogoča (not estimable)

<sup>1</sup> Razmerje tveganja je izračunano s pomočjo stratificiranega proporcionalnega modela tveganj. Razmerje tveganj  $< 1$  kaže na prednost abirateronacetata skupaj s prednizonom.

**Slika 2: Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja bolnikov; populacija bolnikov z namenom zdravljenja v analizi študije PCR3011**



Rezultati analize podskupin dosledno kažejo v prid zdravljenja z abirateronacetatom. Učinek zdravljenja z AA-P na rPFS in OS v predhodno določenih podskupinah je bil ugoden in skladen s celokupno študijsko populacijo, razen v podskupini z oceno ECOG 2, kjer trenda izboljšanja niso opazili, majhen vzorec (n=40) pa omejuje kakršne koli smiselne zaključke.

Poleg opaženega izboljšanja celokupnega preživetja in rPFS so vse primerjave predhodno določenih sekundarnih ciljev opazovanja kazale v korist zdravljenja z abirateronacetatom 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, in bolnike, pri katerih kemoterapija še ni bila klinično indicirana. Rezultat 0-1 najhujše bolečine v zadnjih 24 urah po skrajšanem vprašalniku za opis bolečine Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) je bil ocenjen kot brez simptomov in rezultat 2-3 kot z blagimi simptomi.

V študiji 302 (n=1088) je bila mediana starost vključenih bolnikov, ki so se zdravili z abirateronacetatom in prednizonom ali prednizolonom, 71 let, bolnikov, ki so se zdravili s placebom in prednizonom ali prednizolonom, pa 70 let. Glede na raso je bilo z abirateronacetatom zdravljenih 520 (95,4 %) bolnikov kavkazijskega porekla 15 (2,8 %) črne rase, 4 (0,7 %) Azijcev in 6 (1,1 %) bolnikov drugih ras. Pri bolnikih, ki so bili vključeni v študijo je 76 % bolnikov v obeh krakih na lestvici ocenjevanja stanja zmogljivosti ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) doseglo oceno 0 in 24 % oceno 1. Samo kostne metastaze je imelo 50 % bolnikov, 31 % bolnikov je imelo kostne metastaze ter metastaze v mehkih tkivih ali v bezgavkah, 19 % bolnikov pa je imelo metastaze samo v mehkih tkivih ali bezgavkah. Bolniki z visceralnimi metastazami so bili izključeni. 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  $\geq 1$  točko po lestvici ECOG in čas do povečanja koncentracij PSA po kriterijih Prostate Cancer Working Group2 (PCWG2). Študijsko zdravljenje so prekinili, ko je bilo nedvomno ugotovljeno klinično poslabšanje. Zdravljenje so lahko prekinili tudi po presoji raziskovalca v primeru radiološko potrjenega napredovanja bolezni.

Radiološko potrjeno preživetje brez napredovanja bolezni (rPFS - Radiographic Progression Free Survival) so določili na podlagi 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 rPFS je prišlo do 401 dogodka radiološko potrjenega napredovanja bolezni ali smrti pri 150 (28 %) bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat, in pri 251 (46 %) bolnikih, ki so prejeli placebo. Med skupinami 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 abirateronacetat bodisi placebo v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom ter z analogi LHRH oziroma so imeli predhodno orhidektomijo**

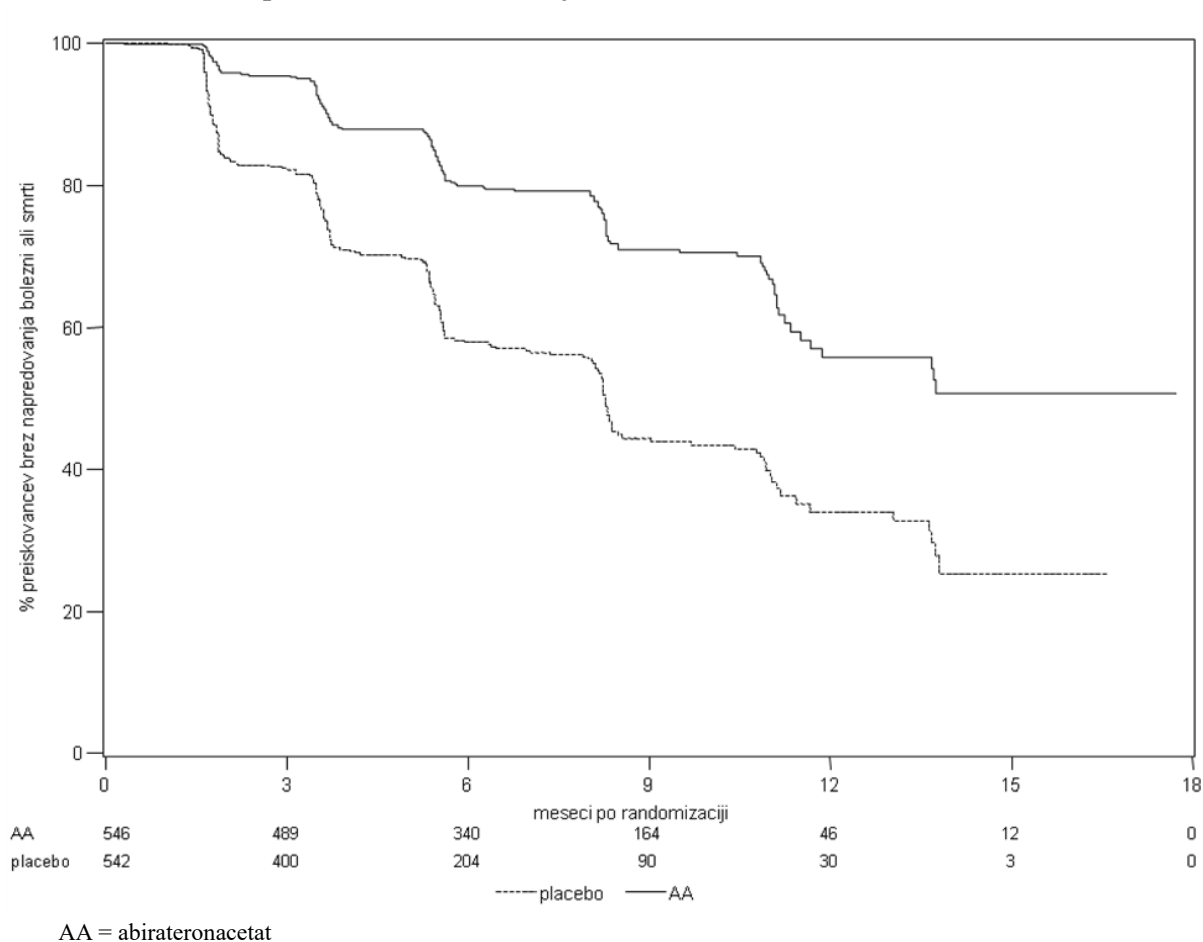
	<b>abirateronacetat (N = 546)</b>	<b>placebo (N = 542)</b>
<b>Radiološko potrjeno preživetje brez napredovanja bolezni (rPFS)</b>		
Napredovanje ali smrt	150 (28 %)	251 (46 %)
Mediano rPFS v mesecih (95 % IZ)	ni doseženo (11,66; NE)	8,3 (8,12; 8,54)
Vrednost p*	< 0,0001	
Razmerje tveganja** (95 % IZ)	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 abirateronacetata.

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



Podatke o preiskovancih so še naprej zbirali do datuma druge vmesne analize celokupnega preživetja (OS – Overall Survival). 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 boleznih 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 boleznih 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.



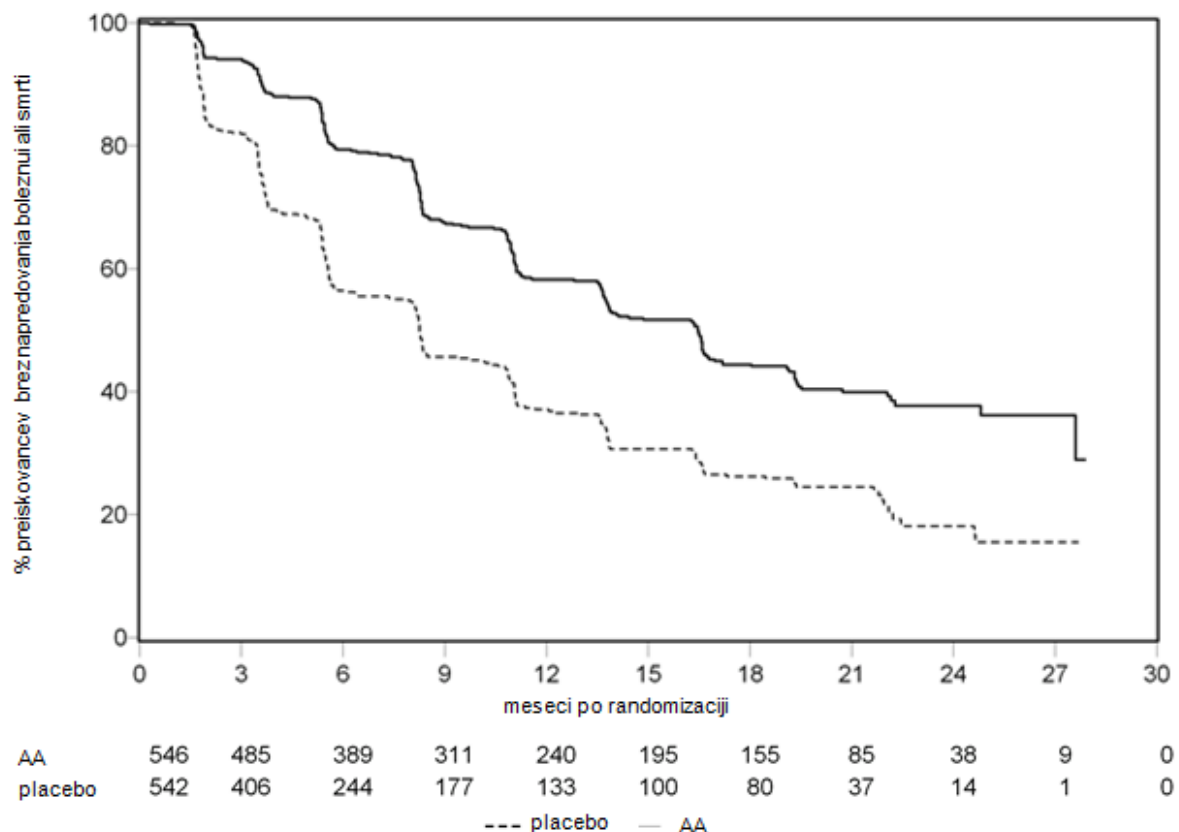
**Preglednica 5: Študija 302: Radiološko potrjeno preživetje brez napredovanja bolezni bolnikov, ki so prejeli bodisi abirateronacetat bodisi placebo v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom ter z analogi LHRH oziroma so imeli predhodno orhidektomijo (druga vmesna analiza celokupnega preživetja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

	abirateronacetat (N = 546)	placebo (N = 542)
<b>Radiološko potrjeno preživetje brez napredovanja bolezni (rPFS)</b>		
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)	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 abirateronacetata.

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



AA = abirateronacetat

Načrtovana vmesna analiza (IA) celokupnega preživetja (OS) je bila izvedena po smrti 333 bolnikov. Podatke o študiji so razkrili na podlagi razsežnosti opaženih kliničnih koristi, bolnikom v skupini, ki je prejela placebo, pa ponudili zdravljenje z abirateronacetatom. Celokupno preživetje je bilo daljše pri abirateronacetatu kot placebo, 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 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 abirateronacetatom, in 71 % (387 od 542) bolnikov, ki so prejeli placebo. Statistično značilna korist glede celokupnega preživetja bolnikov, ki so prejeli abirateronacetat, 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 mesece (abirateronacetat 34,7 mesecev, placebo 30,3 mesecev) (glejte Preglednico 6 in Sliko 5). To izboljšanje preživetja je bilo dokazano kljub temu, da je 44 % bolnikov iz kontrolne skupine (placebo) v nadaljevanju zdravljenja prejelo abirateronacetat.

**Preglednica 6: Študija 302: Celokupno preživetje bolnikov, ki so prejeli bodisi abirateronacetat bodisi placebo v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom ter so jih zdravili analogi LHRH oziroma so imeli predhodno orhidektomijo**

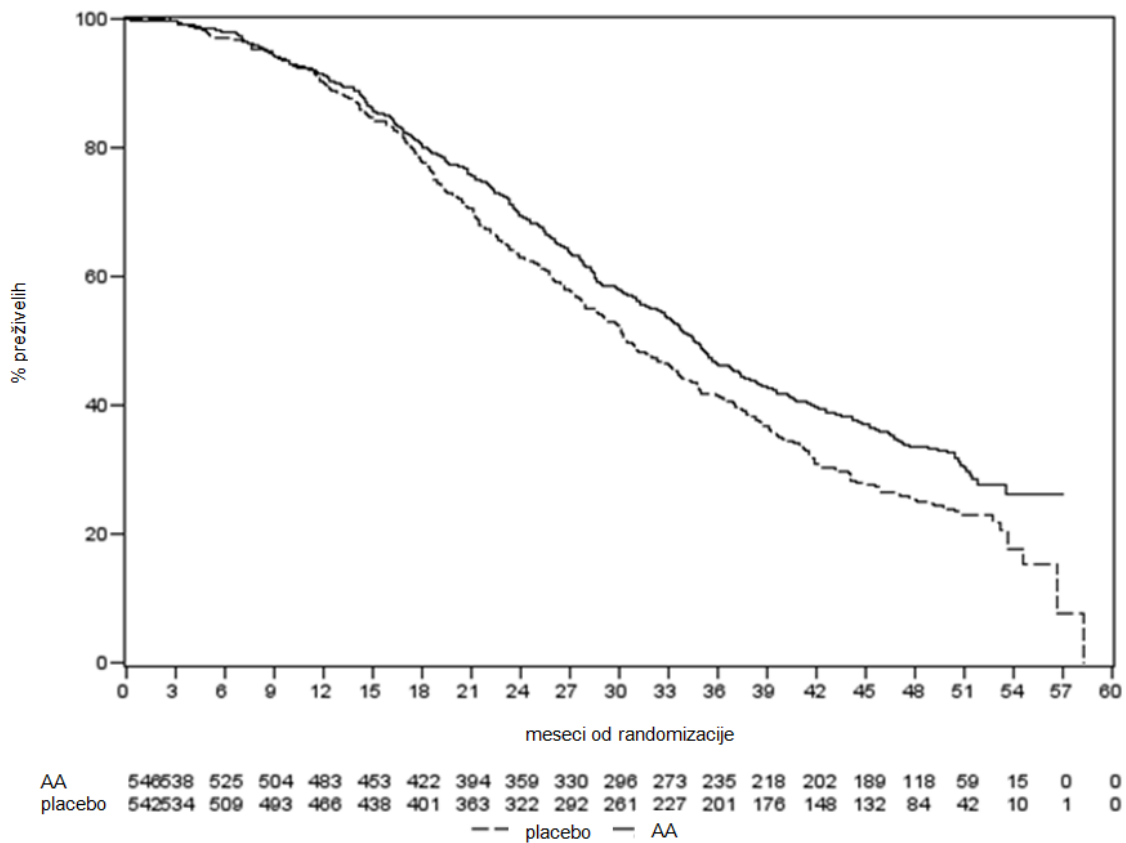
	<b>abirateronacetat (N = 546)</b>	<b>placebo (N = 542)</b>
<b>Vmesna analiza preživetja</b>		
Število smrti (%)	147 (27 %)	186 (34 %)
Mediana preživetja (mesece) (95 % IZ)	ni dosežena (NE; NE)	27,2 (25,95; NE)
Vrednost p*	0,0097	
Razmerje tveganja** (95 % IZ)	0,752 (0,606; 0,934)	
<b>Končna analiza preživetja</b>		
Število smrti	354 (65 %)	387 (71 %)
Mediano celokupno preživetje v mesecih (95 % IZ)	34,7 (32,7; 36,8)	387 (28,7; 33,3)
Vrednost p*	0,0033	
Razmerje tveganja** (95 % IZ)	0,806 (0,697; 0,931)	

NE = ni ocenjeno

\* 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 abirateronacetata.

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



AA = abirateronacetat

Poleg opaženega izboljšanja celokupnega preživetja in rPFS so vse primerjave pri sekundarnih ciljih opazovanja dokazovale koristi uporabe abirateronacetata v primerjavi s placebom, kot sledi:

Čas do zviševanja ravni PSA na podlagi kriterijev PCWG2: mediani čas do zviševanja ravni PSA je bil pri bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat, 11,1 mesecev. in pri bolnikih, ki so prejeli placebo, 5,6 mesecev (razmerje tveganja=0,488; 95 % IZ: [0,420; 0,568],  $p < 0,0001$ ). Čas do zviševanja ravni PSA je pri zdravljenju z abirateronacetatom približno podvojen (HR=0,488). Razmerje preiskovancev s potrjenim odzivom PSA je bilo večje pri skupini, ki je prejela abirateronacetat, 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 abirateronacetat, so opazili pomembno povečanje v številu popolnih in delnih odzivov na tumor.

Čas do uporabe opiatov za bolečino pri karcinomu: mediani čas do uporabe opioidov za bolečino pri raku prostate je bil pri bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat, 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 abirateronacetat 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  $\geq 1$  točko po lestvici ECOG: mediani čas do poslabšanja stanja zmogljivosti za  $\geq 1$  točko po lestvici ECOG je bil pri bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat, 12,3 meseca, in pri bolnikih, ki so prejeli placebo 10,9 meseca (HR=0,821; 95 % IZ: [0,714; 0,943],  $p=0,0053$ ).

Naslednji cilji opazovanja so pokazali statistično značilno prednost zdravljenja z abirateronacetatom:

Objektivni odziv: Objektivni odziv 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 odziv na podlagi kriterijev RECIST (izhodiščna zahtevana mejna velikost bezgavke je morala biti  $\geq 2$  cm, da je bila upoštevana kot ciljna lezija). Delež preiskovancev z merljivimi boleznimi ob izhodišču zdravljenja in objektivnim odzivom na zdravljenje je bil pri skupini, ki je prejela abirateronacetat, 36 %, in pri skupini, ki je prejela placebo, 16 % ( $p < 0,0001$ ).

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

Čas do poslabšanja v FACT-P (Functional Assessment of Cancer Therapy - Prostate Cancer) (skupna ocena): Zdravljenje z abirateronacetatom je zmanjšalo tveganje za poslabšanje v FACT-P (skupna ocena) za 22 % v primerjavi s placebo ( $p=0,0028$ ). Mediani čas do poslabšanja v FACT-P (skupna ocena) je bil v skupini, ki je prejela abirateronacetata, 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 prekinitiv zdravljenja. Bolniki so prejeli študijsko zdravljenje, dokler se je raven PSA zviševala (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. Bolniki, pri katerih so pred tem rak prostate zdravili s ketokonazolom, niso bili vključeni v to študijo. Primarni cilj učinkovitosti je bilo celokupno preživetje.

Mediana starost vključenih bolnikov je bila 69 let (razpon 39-95 let). Glede na raso je bilo v zdravljenje z abirateronacetatom 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 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 abirateronacetat, 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 abirateronacetat, umrlo 42 % bolnikov (333 od 797), v primerjavi s 55 % bolnikov, ki so prejeli placebo (219 od 398). Pri bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat, je bilo mogoče opaziti statistično značilno izboljšanje medianega celotnega preživetja (glejte Preglednico 7).

#### **Preglednica 7: Celokupno preživetje bolnikov, ki so prejeli abirateronacetat bodisi placebo v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom ter so jih zdravili z analogi LHRH oziroma so imeli predhodno orhidektomijo**

	abirateronacetat (N = 797)	placebo (N = 398)
<b>Primarna analiza preživetja</b>		
Število smrti (%)	333 (42 %)	219 (55 %)
Mediana preživetja (meseci) (95 % IZ)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
Vrednost $p^a$	$< 0,0001$	
Razmerje tveganja (95 % IZ) <sup>b</sup>	0,646 (0,543; 0,768)	
<b>Posodobljena analiza preživetja</b>		
Število smrti (%)	501 (63 %)	274 (69 %)
Mediana preživetja (meseci) (95 % IZ)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)

Razmerje tveganja (95 % IZ)<sup>b</sup>

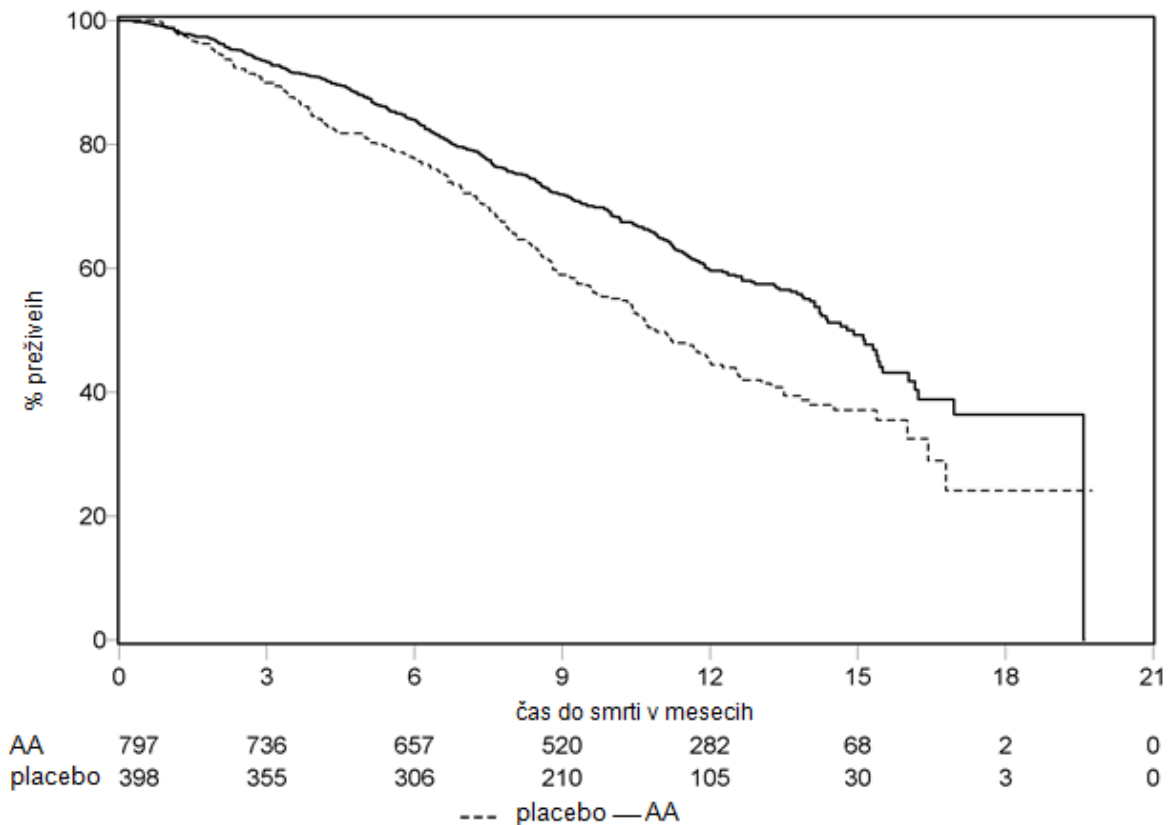
0,740 (0,638; 0,859)

<sup>a</sup> Vrednost p je izračunana na osnovi log-rank testa, stratificiranega glede na rezultat ocene stanja zmogljivosti po lestvici ECOG (ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group) (0-1 ali 2), oceno bolečine (prisotna ali odsotna), število predhodnih režimov kemoterapije (1 ali 2) in tip napredovanja bolezni (samo PSA ali radiološki).

<sup>b</sup> Razmerje tveganja je izračunano s pomočjo stratificiranega proporcionalnega modela tveganj. Razmerje tveganj < 1 kaže prednost abirateronacetata.

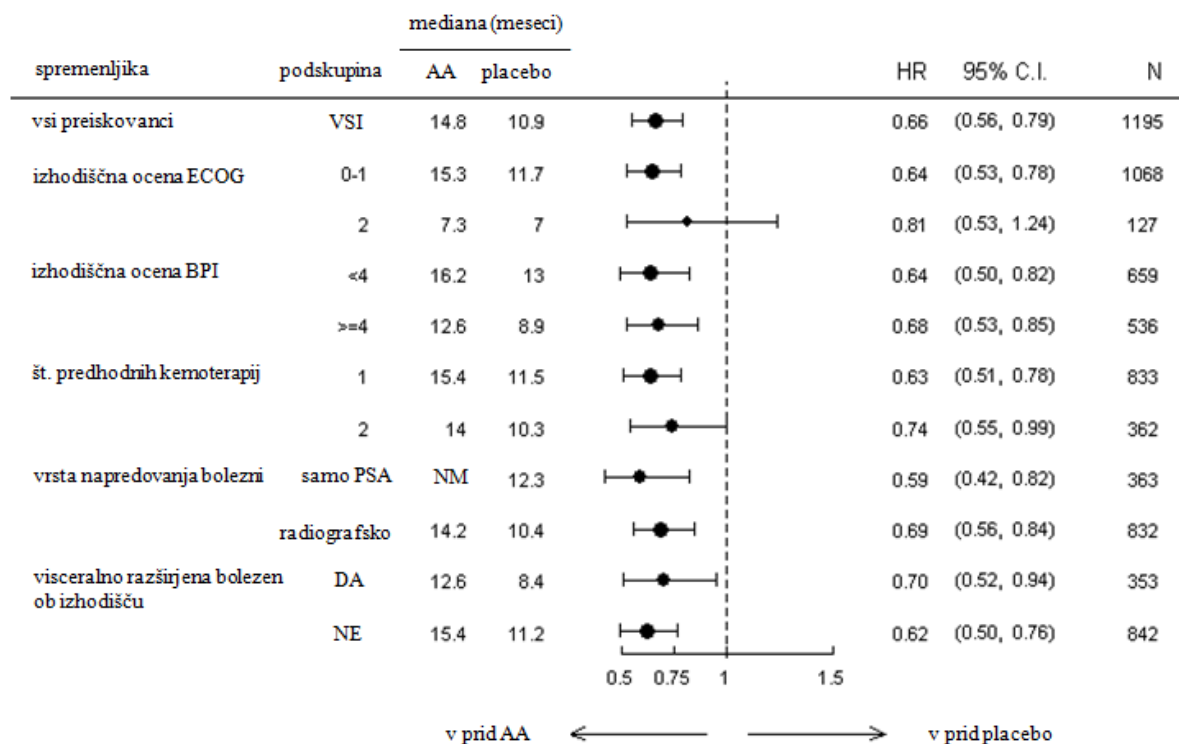
V vseh časovnih točkah opazovanja po prvih nekaj mesecih zdravljenja je bil delež preživelih med bolniki, ki so prejeli abirateronacetat, večji kot med bolniki, ki so prejeli placebo (glejte Sliko 6).

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



AA = abirateronacetat

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

**Slika 7: Celokupno preživetje po podskupinah: razmerje tveganja in 95 % interval zaupanja**

AA = abirateronacetat; BPI (Brief Pain Inventory) = bolečinska lestvica; IZ = interval zaupanja; ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) = lestvica ocenjevanja stanja zmogljivosti; HR = razmerje tveganja (hazard ratio); NE = Nemerljivo

Poleg opaženega izboljšanja celokupnega preživetja so vse primerjave pri sekundarnih ciljih opazovanja govorile v prid uporabe abirateronacetata, razlike pa so bile po prilagajanju na multipla testiranja statistično značilne, kot sledi:

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

Mediani čas do zviševanja ravni PSA je bil pri bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat, 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 abirateronacetat, 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 abirateronacetatom 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 % znižanjem ocene najhujše bolečine v zadnjih 24 urah (po skrajšanem vprašalniku Brief Pain Inventory - Short Form, BPISF) v primerjavi z izhodiščno oceno in brez zvišanja ocene uporabe analgetikov, kar so ocenjevali na dveh zaporednih obiskih v razmiku 4 tednov. Analizirali so samo podatke bolnikov z izhodiščno oceno bolečine  $\geq 4$ , 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 abirateronacetat, 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 %), 12 mesecih (30 % v primerjavi z 38 %) in 18 mesecih (35 % v primerjavi s 46 %). Napredovanje bolečine je bilo opredeljeno kot zvečanje za  $\geq 30$  % od izhodiščne vrednosti ocene najhujše bolečine v zadnjih 24 urah

po vprašalniku BPI-SF in brez znižanja ocene uporabe analgetikov, kar so ocenjevali na dveh zaporednih obiskih, ali pa kot zvišanje za  $\geq 30$  % ocene uporabe analgetikov med dvema zaporednima obiskoma. Vrednost 25. percentila časa do napredovanja bolečine je bila v skupini z abirateronacetatom 7,4 meseca v primerjavi s 4,7 meseca v skupini s placebom.

#### Z okostjem povezani dogodki

V skupini, ki je prejela abirateronacetat je prišlo do z okostjem povezanih dogodkov pri manjšem deležu bolnikov kot v skupini, ki je prejela placebo, in sicer po 6 mesecih (pri 18 % v primerjavi z 28 %), 12 mesecih (pri 30 % v primerjavi s 40 %) in 18 mesecih (pri 35 % v primerjavi s 40%). Vrednost 25. percentila časa do prvega z okostjem povezanega dogodka je bila v skupini, ki je prejela abirateronacetat 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 abirateronacetat, 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 po vnosu abirateronacetata so preučevali pri zdravih osebah, bolnikih z napredovalim 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 vnosu abirateronacetata na tešče doseže koncentracija abiraterona v plazmi največjo vrednost v približno 2 urah.

Vnos abirateronacetata skupaj s hrano povzroči do 10-kratno (AUC) in do 17-kratno ( $C_{max}$ ) 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 abirateronacetata skupaj z obroki prišlo do zelo različnih izpostavljenosti zdravilu, zato se abirateronacetata ne sme jemati s hrano. Tablete zdravila Abirateron Teva je treba jemati v obliki enkratnega odmerka enkrat na dan na prazen želodec. Zdravilo Abirateron Teva je treba vzeti najmanj dve uri po jedi in najmanj eno uro po jemanju zdravila Abirateron Teva se ne sme uživati hrane. 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 5630 l, kar kaže na to, da se abirateron obsežno porazdeli v periferna tkiva.

#### Biotransformacija

Po peroralnem vnosu  $^{14}C$ -abirateronacetata v obliki kapsul se abirateronacetat hidrolizira v abirateron, ta pa se nato večinoma v jetrih presnavlja naprej, med drugim s sulfacijo, hidroksilacijo in 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 vnosu odmerka 1000 mg  $^{14}C$ -abirateronacetata je v blatu mogoče presteči 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 s predhodno obstoječo blago ali zmerno okvaro jeter (razreda A oziroma B po Child-Pugh-u) in pri zdravih kontrolnih osebah. Pri osebah s prisotno blago ali zmerno okvaro jeter je bila po enkratnem peroralnem odmerku 1000 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 preiskovali pri bolnikih s predhodno obstoječo hudo okvaro jeter (n=8) (razreda C po Child-Pugh-u) 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 abiraterona povečala za približno 600 %, delež nevezane učinkovine pa se je povečal za 80 %.

Bolnikom s predhodno obstoječo blago okvaro jeter ni treba prilagajati odmerkov. Previdnost pri oceni uporabe abirateronacetata je potrebna pri bolnikih z zmerno okvaro jeter, pri katerih morajo koristiti 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 morda 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 kontrolnimi osebami z normalnim delovanjem ledvic. Po enkratnem peroralnem odmerku 1000 mg pri bolnikih, ki so imeli končno odpoved ledvic in so bili na dializi, sistemska izpostavljenost abirateronu ni bila povečana. Pri uporabi pri bolnikih z okvaro ledvic, vključno s hudo okvaro ledvic, ni treba zniževati odmerkov (glejte poglavje 4.2). Kliničnih izkušenj pri bolnikih z rakom prostate in hudo okvaro ledvic ni. Pri teh bolnikih je potrebna previdnost.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

V vseh študijah toksičnosti na živalih so se ravni testosterona v obtoku pomembno znižale. Kot posledica tega se je zmanjšala masa organov ter se pojavile morfološke in/ali histopatološke spremembe reproduktivnih organov, adrenalnih in mlečnih žlez ter hipofize. 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 uporabe abirateronacetata popolnoma izzvenelo.

V študiji toksičnosti na razvoj pri podganah je abirateronacetat vplival na brejost, vključno z zmanjšanjem telesne mase ploda in preživetjem. Opaženi so bili učinki na zunanjih spolovilih, vendar abirateronacetat ni bil teratogen.

V teh študijah plodnosti in študijah toksičnega delovanja na razvoj, ki so bile izvedene pri podganah, so bili vsi učinki povezani s farmakološkim delovanjem abiraterona.

Poleg sprememb, ki so jih v vseh raziskavah toksičnosti na živalih opazili na reproduktivnih organih, neklinični podatki na podlagi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se 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 povečal pojavnost 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:

laktoza monohidrat  
natrijev lavrilsulfat  
natrijev karmelozat, premreženi  
mikrokristalna celuloza  
povidon  
magnezijev stearat  
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni

#### Filmska obloga:

polivinilalkohol (E1203)  
titanov dioksid (E171)  
makrogol (E1521)  
smukec (E553b)  
rumen železov oksid (E172)

### 6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

### 6.3 Rok uporabnosti

2 leti

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

### 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz PVC/PCTFE/PVC-aluminija, ki vsebujejo 14, 56, 60 ali 120 filmsko obloženih tablet.

Perforirani deljivi pretisni omoti s posameznimi odmerki iz PVC/PCTFE/PVC-aluminija, ki vsebujejo po 14 x 1, 56 x 1, 60 x 1 ali 120 x 1 filmsko obloženo tableto.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Zaradi svojega načina delovanja lahko to zdravilo poškoduje razvijajoči se plod. Zato ženske, ki so noseče ali bi lahko bile noseče, ne smejo rokovati z zdravilom brez ustrezne zaščite, na primer rokavic.

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

Teva B.V.

Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nizozemska

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

H/23/02971/001-008

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z  
ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 10. 2. 2023

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

01.12.2023