

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Abirateron MSN 250 mg filmsko obložene tablete

Abirateron MSN 500 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 250 mg abirateronacetata, kar ustreza 223 mg abiraterona.

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

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta s 250 mg abirateronacetata vsebuje 120 mg laktoze (v obliki monohidrata) in 6,75 mg natrija.

Ena filmsko obložena tableta s 500 mg abirateronacetata vsebuje 241 mg laktoze (v obliki monohidrata) in 13,5 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

[250 mg]: Bež barve, ovalne, približno 16 mm dolge in 9 mm široke filmsko obložene tablete, z vtisnjeno oznako "MA" na eni strani in "21" na drugi strani.

[500 mg]: Vijolične barve, ovalne, približno 20 mm dolge in 10 mm široke filmsko obložene tablete, z vtisnjeno oznako "MA" na eni strani in "22" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Abirateron MSN 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)
- 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 zdravnik specialist ustreznega področja.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 1000 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" v nadaljevanju). Jemanje tablet s hrano poveča sistemsko izpostavljenost abirateronu (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

Odmerek prednizona ali prednizolona

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

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

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

Priporočeno spremljanje

Koncentracije transaminaz 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. 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 s predhodno obstoječo hipokaliemijo ali pri tistih, pri katerih je do hipokaliemije prišlo med zdravljenjem z zdravilom Abirateron MSN, je treba razmisliti o vzdrževanju koncentracije kalija $\geq 4,0$ mM.

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 obravnavo. Zdravljenje z zdravilom Abirateron MSN lahko ponovno uvedemo šele, ko se simptomi toksičnosti povrnejo na stopnjo 1 ali na izhodiščno vrednost.

V primeru izpuščenega dnevnega odmerka zdravila Abirateron MSN 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 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 (dve tableti/ena tableta) enkrat na dan. Pri teh bolnikih je treba najmanj vsaka dva tedna v naslednjih treh mesecih, nato pa mesečno spremljati koncentracije transaminaz v serumu. Če se hepatotoksičnost ponovno pojavi pri jemanju zmanjšane odmerka 500 mg na dan, je treba zdravljenje prekiniti.

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

Okvara jeter

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

Dokazano je, da se pri zmernih okvarah jeter (razred B po Child-Pugh-u) po enkratnem peroralnem odmerku 1000 mg abirateronacetata za približno štiri-krat 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 zdravila Abirateron MSN 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 MSN 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). Ni kliničnih izkušenj o zdravljenju bolnikov z rakom prostate in hudo okvaro ledvic. Pri teh bolnikih je svetovana previdnost (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Uporaba zdravila Abirateron MSN pri otrocih ni smiselna.

Način uporabe

Zdravilo Abirateron MSN se jemlje peroralno.

Tablete se mora jemati v enkratnem odmerku enkrat na dan, na prazen želodec. Zdravilo Abirateron MSN se mora jemati vsaj dve uri po jedi, hrane pa se ne sme uživati vsaj eno uro po zaužitju zdravila Abirateron MSN. Tablete zdravila Abirateron MSN se mora 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 [razred C po Child-Pugh-u (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2)].
- Uporaba zdravila Abirateron MSN sočasno s prednizonom ali prednizolonom je kontraindicirana v kombinaciji z Ra-223.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

Zdravilo Abirateron MSN 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 pojavnost in resnost navedenih neželenih učinkov. Previdnost je potrebna pri zdravljenju bolnikov, pri katerih lahko osnovno bolezen poslabšajo zvišan krvni tlak, hipokaliemija (npr. bolniki, ki jemljejo kardiotonične glikozide) ali zastajanje tekočin (npr. bolniki s srčnim popuščanjem, hudo ali nestabilno angino pectoris, nedavnim miokardnim infarktom ali ventrikularno aritmijo in bolniki s hudo ledvično okvaro).

Pri bolnikih z anamnezo kardiovaskularne bolezni je potrebna previdnost pri uporabi abirateronacetata. V študije faze 3 z abirateronacetatom niso bili vključeni bolniki z nenadzorovano 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 %. V študijah 3011 in 302 niso bili vključeni bolniki z atrijsko fibrilacijo ali z drugimi srčnimi aritmijami, ki so zahtevale zdravljenje. 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 (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Pred začetkom zdravljenja je pri bolnikih s pomembnim tveganjem za kongestivno srčno popuščanje (npr. anamneza srčnega popuščanja, nenadzorovana hipertenzija ali srčni dogodki kot je ishemična bolezen srca) treba razmisliti o izvedbi ocene srčne funkcije (npr. ehokardiogram). Pred začetkom zdravljenja z abirateronacetatom 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 abirateronacetatom, so poročali o podaljšanju intervala QT. Če pride do klinično pomembnega zmanjšanja srčne funkcije, je treba srčno funkcijo oceniti, kot je klinično indicirano, uvesti ustrezno zdravljenje in razmisliti o ukinitvi tega zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

Hepatotoksičnost in okvara jeter

V kontroliranih 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 transaminaz v serumu je treba najprej izmeriti pred začetkom zdravljenja, nato vsaka dva tedna v prvih treh mesecih zdravljenja in pozneje enkrat na mesec. Če se razvijejo klinični znaki ali simptomi, ki kažejo na hepatotoksičnost, je treba koncentracijo transaminaz v serumu izmeriti takoj. Če kadarkoli pride do zvečanja koncentracij ALT ali AST nad 5-kratnik 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-kratnik ULN), moramo zdravljenje prekiniti 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 abirateronacetata pri tej populaciji.

Podatkov o klinični varnosti in učinkovitosti večkratnih odmerkov abirateronacetata danega bolnikom z zmerno do hudo okvaro jeter (razred B ali C po Child-Pugh-u) ni. Previdnost pri oceni uporabe abirateronacetata je potrebna pri bolnikih z zmerno okvaro jeter, pri katerih morajo koristiti nedvoumno pretehtati možna tveganja (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Abirateronacetata 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).

Ukinitve 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 bolniki po ukinitvi kortikosteroidov še jemljejo abirateronacetat, jih 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 stresno situacijo ter po njej indiciran zvečan odmerek kortikosteroidov.

Kostna gostota

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

Predhodna uporaba ketokonazola

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

Sočasna uporaba kemoterapije

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

Intoleranca na pomožne snovi

Laktoza

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

Natrij

To zdravilo vsebuje 27 mg natrija na 1000 mg dnevnega odmerka (štiri 250 mg tablete ali dve 500 mg tableti), kar je enako 1,35 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Morebitna tveganja

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

Učinki na skeletno mišičje

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 abirateronacetatom. 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 po zadnjem jemanju abiraterona v kombinaciji s prednizonom/prednizolonom ne uvede še najmanj 5 dni.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vpliv hrane na abirateron

Jemanje zdravila skupaj s hrano bistveno poveča absorpcijo abiraterona. Učinkovitosti in varnosti pri jemanju skupaj s hrano niso ugotavljali, 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 1000 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, rifapentin, fenobarbital, šentjanževka [*Hypericum perforatum*]) izogibajte, razen v primerih, ko ni druge možnosti zdravljenja.

V ločeni klinični farmakokinetični študiji medsebojnega delovanja pri zdravih osebah, sočasno dajanje ketokonazola, močnega zaviralca CYP3A4, ni klinično pomembno vplivalo 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 (substrat 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 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, pa sta se pri jemanju pioglitazona skupaj z enkratnim 1000 mg odmerkom abirateronacetata zmanjšali za 10 %. Bolnike je treba spremljati glede 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 QT

Zdravljenje z deprivacijo androgenov lahko podaljša interval QT, zato je pri uporabi abirateronacetata skupaj z zdravili, ki podaljšajo interval QT, ali zdravili, ki lahko sprožijo *torsade de pointes* razreda IA (npr. kinidin, dizopramid) ali razreda III (npr. amjodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), antiaritmiki, 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 abirateronacetatom 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. Zdravilo ni namenjeno 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 na živalih so ugotovili toksične učinke na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Nosečnost

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

Dojenje

Abirateronacetat ni namenjen uporabi pri ženskah.

Plodnost

Abirateronacetat vpliva 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

Abirateronacetat 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 ≥ 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.

Abirateronacetat lahko povzroča hipertenzijo, hipokaliemijo in zastajanje tekočin, ki so farmakodinamične posledice mehanizma njegovega delovanja. V študijah faze 3 so pričakovane mineralokortikoidne neželene učinke pogosteje opazili 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 edem) pri 23 % v primerjavi s 17 %. Pri bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo, so opazili: hipokaliemijo 3. in 4. stopnje po CTCAE (CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events; verzija 4.0) pri 6 % v primerjavi z 1 %, hipertenzijo 3. in 4. stopnje po CTCAE (verzija 4.0) pri 7 % v primerjavi s 5 %, zastajanje tekočine (periferni edem) 3. in 4. stopnje pa pri 1 % v primerjavi z 1 %. Mineralokortikoidne neželene učinke so večinoma lahko uspešno odpravili z medicinskimi ukrepi. Sočasna uporaba kortikosteroida zmanjša pojavnost in resnost 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, dajali abirateronacetat v odmerku 1000 mg na dan v kombinaciji z nizkim 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 kot: 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 pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

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

Preglednica 1: Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah in v obdobju trženja zdravila

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

^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 pri 1 %. Do hipertrigliceridemije in angine pectoris 3. stopnje po CTCAE (verzija 4.0) je prišlo pri < 1 % bolnikov. 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 < 1 % bolnikov.

Večjo incidenco hipertenzije in hipokaliemije so opazili pri populaciji hormonsko občutljivih bolnikov (študija 3011). O hipertenziji so poročali pri 36,7 % bolnikov v populaciji hormonsko občutljivih bolnikov (študija 3011) v primerjavi z 11,8 % bolnikov v študiji 301 in 20,2 % bolnikov v študiji 302. Hipokaliemijo so opazili pri 20,4 % bolnikov v populaciji hormonsko občutljivih bolnikov (študija 3011) v primerjavi z 19,2 % bolnikov v študiji 301 in 14,9 % bolnikov v študiji 302.

Pojavnost in resnost neželenih učinkov je bila večja v podskupini bolnikov z začetno stopnjo splošnega stanja zmogljivosti po ECOG2 (ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group), pa tudi pri starejših bolnikih (≥ 75 let).

Opis izbranih neželenih učinkov

Kardiovaskularni učinki

V tri študije faze 3 niso vključili bolnikov z nenadzorovano hipertenzijo ali s klinično pomembno srčno boleznijo kot je miokardni infarkt ali arterijskimi trombotičnimi 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, kar je bilo povezano s sladkorno boleznijo, z miokardnim infarktom, s cerebrovaskularnimi zapleti in z 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 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 3 o hepatotoksičnosti 3. in 4. stopnje (npr. zvečanje koncentracije ALT ali AST na > 5-kratnik ULN ali zvečanje koncentracije bilirubina na > 1,5-kratnik 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 so zdravljenje z abirateronacetatom prekinili pri desetih 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 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, kot pa pri bolnikih, ki so imeli v izhodišču normalne vrednosti. Ko je pri bolnikih prišlo do zvečanja koncentracije bodisi ALT bodisi AST na > 5-kratnik ULN ali do zvečanja koncentracije bilirubina na > 3-kratnik 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 zvečanja koncentracije ALT ali AST na 15- do 40-kratnik ULN in do zvečanja koncentracije bilirubina na 2- do 6-kratnik 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 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 abirateronacetata). V kliničnih študijah faze 3 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 $> 2,5$ -kratnik ULN, bilirubina $> 1,5$ -kratnik ULN ter bolnikov z aktivnim ali simptomatskim virusnim hepatitisom oziroma kronično boleznijo jeter; z ascitesom ali motnjami krvavitve zaradi motnje delovanja jeter. V študijo 301 niso vključili bolnikov z izhodiščnimi koncentracijami ALT in AST $\geq 2,5$ -kratnik ULN brez jetrnih metastaz oziroma > 5 -kratnik ULN 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 $\geq 2,5$ -kratnik ULN. 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 ULN 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 abirateronacetata pri ljudeh je malo.

Specifičnega antidota ni. Če pride do prevelikega odmerjanja, je treba jemanje začasno prekiniti in uvesti splošne podpirne ukrepe, vključno s spremljanjem 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 17α -hidroksilazo/C17,20-liazo (CYP17). Ta encim nastaja v tkivu

mod, v nadledvičnih žlezah in tumorskem tkivu prostate, kjer je njegova prisotnost potrebna za biosintezo androgenov. CYP17 katalizira pretvorbo pregnenolona in progesterona v dehidroepiandrosteron (DHEA) in 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).

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

Farmakodinamični učinki

Abirateronacetat 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 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 PSA 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 3 (študije 3011, 302 in 301) pri bolnikih z mHSPC in mCRPC. V študijo 3011 so vključili na novo diagnosticirane bolnike (največ 3 mesece pred randomizacijo) z mHSPC z visokimi prognozičnimi dejavniki tveganja. Prognoza z velikim tveganjem je bila opredeljena kot izpolnitev najmanj 2 od naslednjih 3 faktorjev tveganja: (1) ocena po Gleasonu ≥ 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 1000 mg abirateronacetata skupaj z nizkim, 5 mg odmerkom prednizona, enkrat na dan. Bolniki v kontrolni skupini so prejeli ADT in placebo tako namesto abirateronacetata 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 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 dnevno.

Spremenbe 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=1199) je bila mediana starost vključenih bolnikov 67 let. Število bolnikov, zdravljenih z abirateronacetatom glede na raso, je bilo: 832 (69,4 %) belcev, 246 (20,5 %) Azijcev, 25 (2,1 %) črncev ali Afroameričanov, 80 (6,7 %) bolnikov drugih ras, 13 (1,1 %) neznanih/ni bilo poročano in 3 (0,3 %) severnoameriški indijanci ali staroselci 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 cilja študije učinkovitosti sta bila celokupno preživetje (OS - Overall Survival) in radiološko potrjeno preživetje brez napredovanja bolezni (rPFS- radiographic Progression-Free Survival). Mediana izhodiščne ocene 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 ciljev študije 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 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 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)

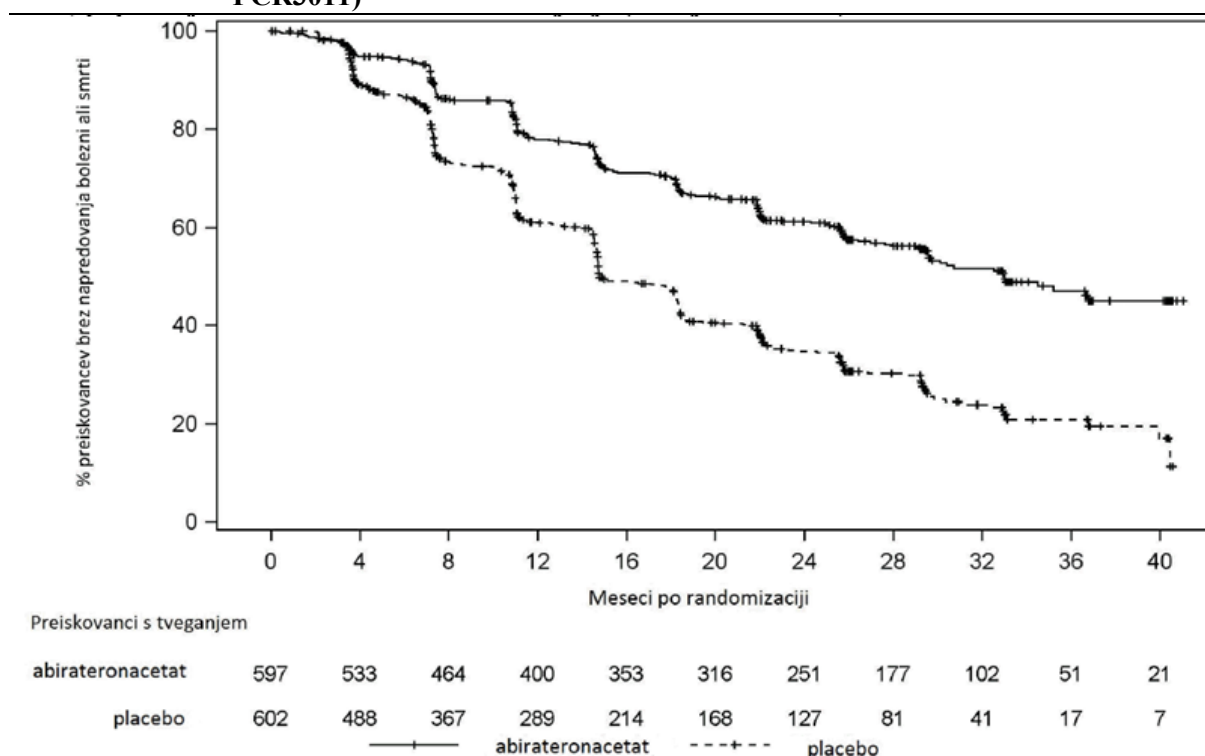
Randomizirani preiskovanci	AA-P	Placebo
	597	602
Dogodek	239 (40,0%)	354 (58,8%)
Krnjenje (censored)	358 (60,0%)	248 (41,2%)
Čas do dogodka (mesece)		
Mediana (95% IZ)	33,02 (29,57; NE)	14,78 (14,69; 18,27)
Razpon	(0,0+; 41,0+)	(0,0+; 40,6+)
p-vrednost ^a	< 0,0001	
Razmerje tveganja (95% IZ) ^b	0,466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

Opomba: +=krnjeno opažanje (censored observation), NE=ocena ni mogoča (not estimable). Za določanje rPFS se uporablja 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 (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).

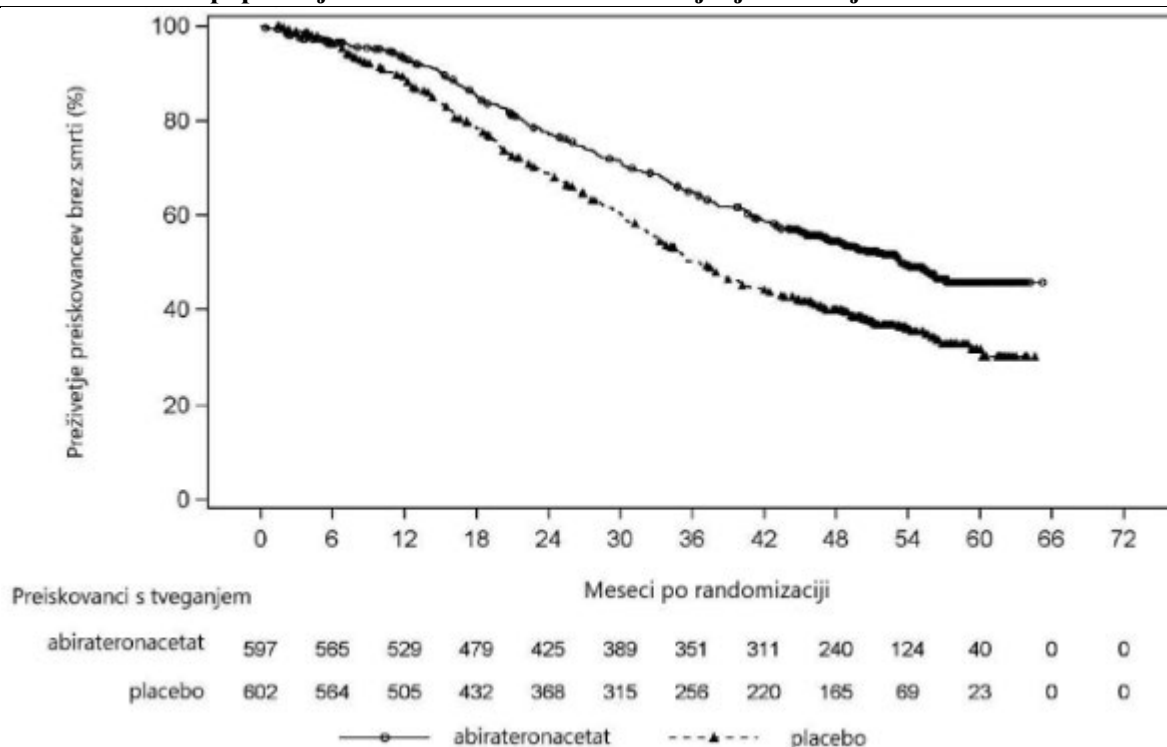
Preglednica 3: Celokupno preživetje bolnikov, zdravljenih z abirateronacetatom ali placebom v študiji PCR3011 (analiza populacije bolnikov z namenom zdravljenja)

Celokupno preživetje	Abirateronacetat in prednizon (N=597)	Placebo (N=602)
Smrti (%)	275 (46 %)	343 (57 %)
Mediano preživetje (mesece) (95 % IZ)	53,3 (48,2; NE)	36,5 (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 abirateronacetata skupaj s prednizonom

Slika 2: Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja bolnikov; analiza populacije bolnikov z namenom zdravljenja v študiji PCR3011



Rezultati analize podskupin dosledno kažejo v prid zdravljenja z abirateronacetatom. 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 kazale v prid koristi uporabe abirateronacetata 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=1088) je bila mediana starosti bolnikov, ki so se zdravili z abirateronacetatom 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 abirateronacetatom vključenih 520 (95,4 %) belcev, 15 (2,8 %) črncev, 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. Petdeset odstotkov bolnikov je imelo samo kostne metastaze, 31 % bolnikov je imelo kostne metastaze, metastaze v mehkih tkivih ali v bezgavkah, 19 % bolnikov pa je imelo metastaze samo v mehkih tkivih ali samo v bezgavkah. Bolniki z visceralnimi metastazami niso bili vključeni. Skupna primarna cilja študije učinkovitosti sta bila celokupno preživetje in radiološko potrjeno preživetje brez napredovanja bolezni (rPFS). Poleg skupnih primarnih ciljev študije učinkovitosti so za oceno koristi zdravljenja uporabili čas do uporabe opiatov za bolečino pri raku, čas do uvedbe citotoksične kemoterapije, čas do poslabšanja stanja zmogljivosti do ≥ 1 točko po lestvici ECOG in čas do

povečanja koncentracij PSA po kriterijih PCWG2 (Prostate Cancer Working Group-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 trdnih 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 dogodka radiološko potrjenega napredovanja bolezni ali smrti, in sicer pri 150 (28 %) bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat, 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 abirateronacetat bodisi placebo v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom ter so jih zdravili z analogi LHRH oziroma so imeli predhodno orhidektomijo

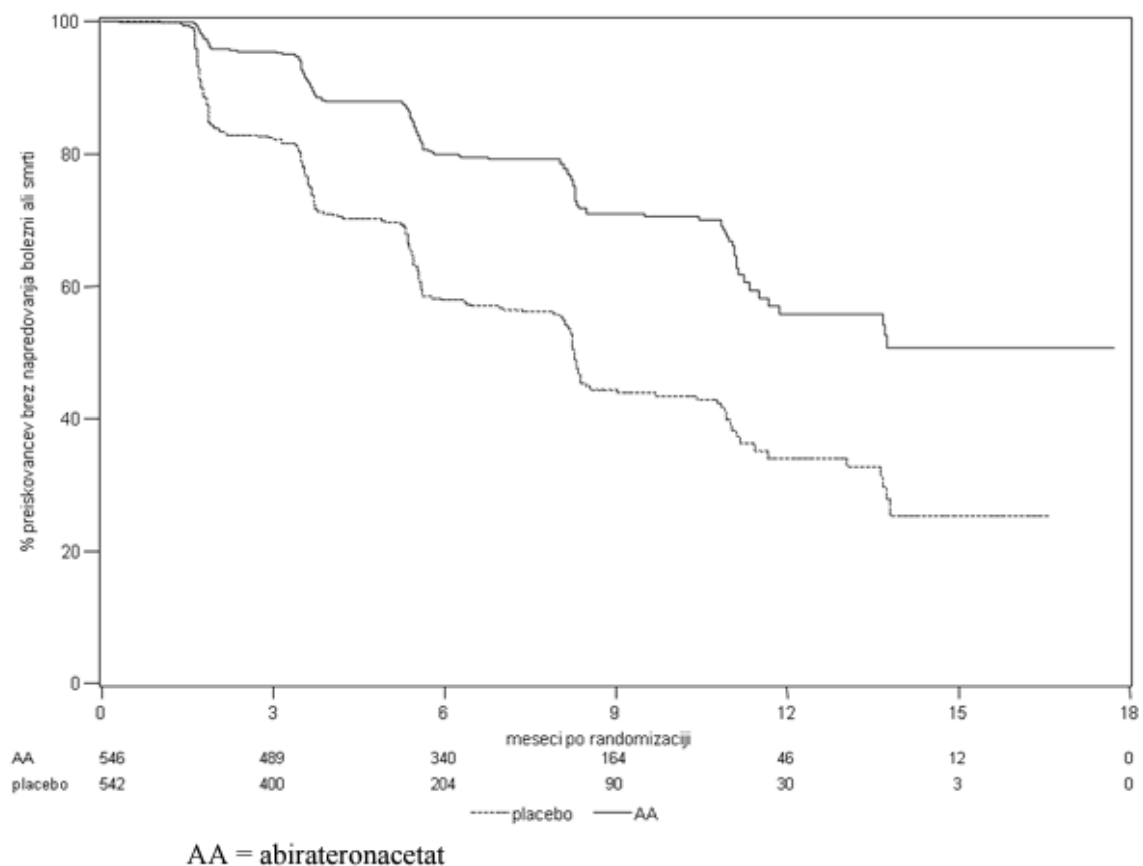
	Abirateronacetat (N=546)	Placebo (N=542)
Radiološko potrjeno preživetje brez napredovanja bolezni (rPFS)		
Število napredovanj ali smrti	150 (28 %)	251 (46 %)
Mediani rPFS v mesecih (95 % IZ)	Ni doseženo (11,66; NE)	8,3 (8,12; 8,54)
p-vrednost *	< 0,0001	
Razmerje tveganja ** (95 % IZ) ¹	0,425 (0,347; 0,522)	

NE=ocena ni mogoča (not estimated)

* p-vrednost 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 bolezni bolnikov, ki so prejeli bodisi abirateronacetat bodisi placebo v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom ter so jih zdravili z analogi LHRH oziroma so imeli predhodno orhidektomijo



Podatke o preiskovancih pa so še naprej zbirali do datuma druge vmesne analize celokupnega preživetja (OS). V Preglednici 5 in na Sliki 4 je predstavljena radiološka ocena rPFS raziskovalcev kot nadaljevanje analize senzitivnosti.

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], $p < 0,0001$). Mediani rPFS je bil 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 jih predhodno zdravili z orhidektomijo (druga vmesna analiza celokupnega preživetja – ocena raziskovalca)

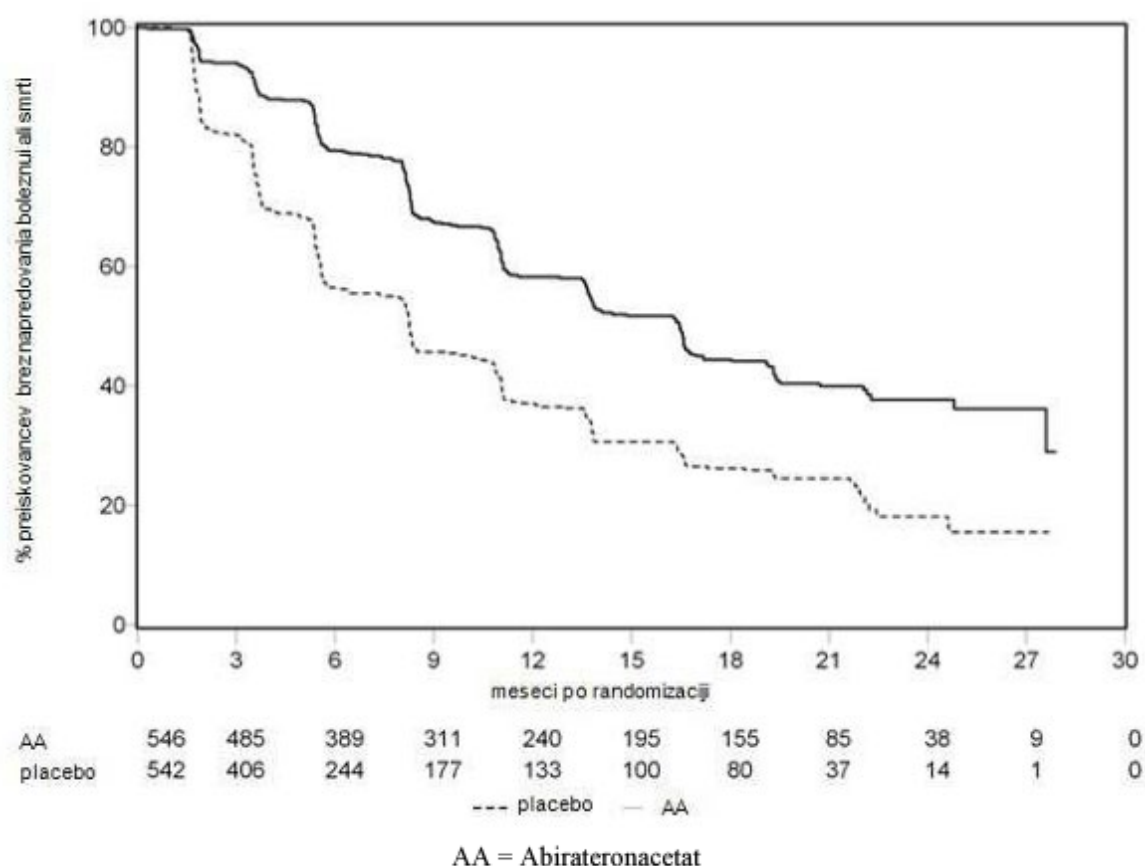
	Abirateronacetat (N=546)	Placebo (N=542)
Radiološko potrjeno preživetje brez napredovanja bolezni (rPFS)		
Število napredovanj ali smrti	271 (50 %)	336 (62 %)
Mediana rPFS v mesecih (95 % IZ)	16,5 (13,80; 16,79)	8,3 (8,05; 9,43)
p-vrednost *	<0,0001	
Razmerje tveganja ** (95 %IZ) ¹	0,530 (0,451; 0,623)	

NE=ocena ni mogoča (not estimated)

* p-vrednost 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 so jih zdravili z analogi LHRH oziroma so imeli predhodno orhidektomijo (druga vmesna analiza celokupnega preživetja – ocena raziskovalca)



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 abirateronacetatom. 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 OS na tej točki še ni bilo doseženo in vmesni rezultati niso izpolnili vnaprej določene ustavitvene meje za statistično značilnost (glejte Preglednico 4). Po tej IA so še naprej spremljali preživetje.

Načrtovana končna analiza OS je bila izvedena po smrti 741 bolnikov (mediani čas spremljanja bolnikov 49 mesecev). Umrlo je petinšestdeset odstotkov (354 od 546) bolnikov, ki so se zdravili z abirateronacetatom, v primerjavi z 71 % (387 od 542) bolnikov, ki so prejeli placebo. Statistično značilna korist glede OS 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 OS za 4,4 mesecev (abirateronacetat 34,7 mesecev, placebo 30,3 mesecev) (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 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 z analogi LHRH oziroma so imeli predhodno orhidektomijo

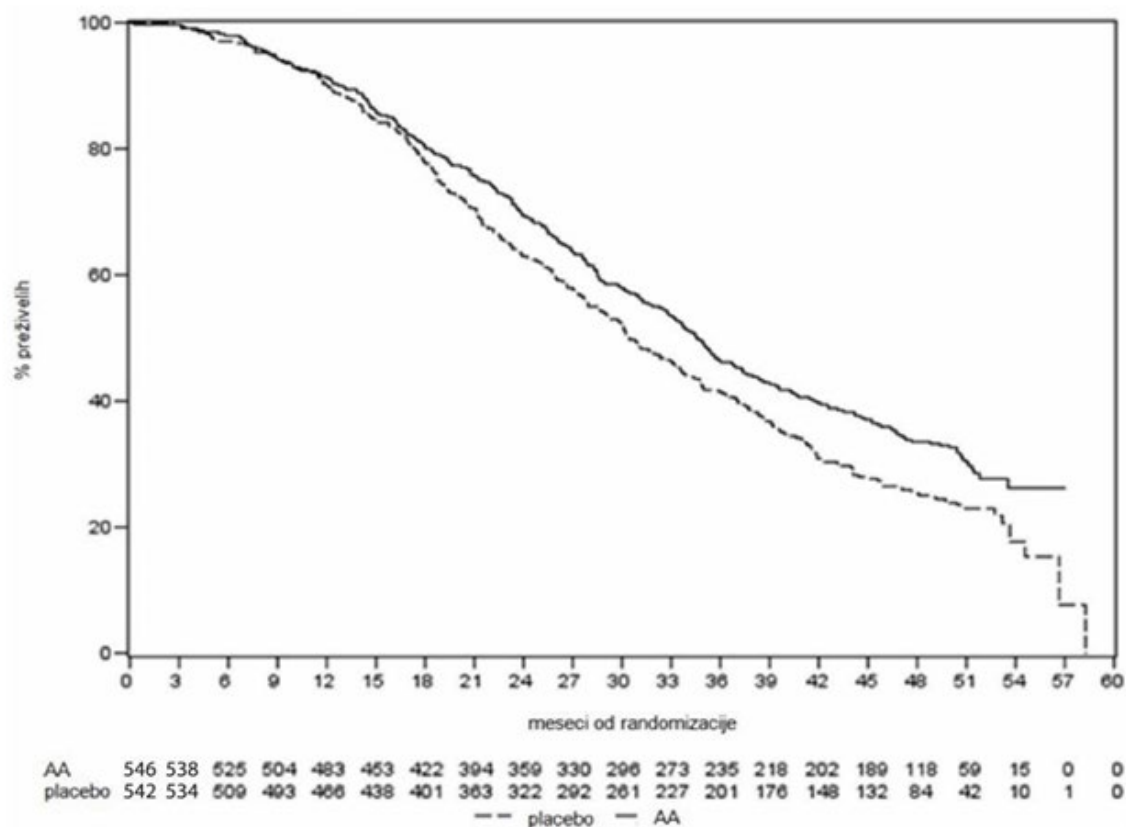
	Abirateronacetat (N=546)	Placebo (N=542)
Vmesna analiza preživetja		
Število smrti (%)	147 (27 %)	186 (34 %)
Mediana preživetja (meseči) (95 % IZ)	Ni dosežena (NE; NE)	27,2 (25,95; NE)
p-vrednost *	0,0097	
Razmerje tveganja ** (95 % IZ) ¹	0,752 (0,606; 0,934)	
Končna analiza preživetja		
Število smrti (%)	354 (65 %)	387 (71 %)
Mediana preživetja (meseči) (95 % IZ)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
p-vrednost *	0,0033	
Razmerje tveganja ** (95 % IZ) ¹	0,806 (0,697; 0,931)	

NE=ocena ni mogoča (not estimated)

* p-vrednost 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 so jih zdravili z analogi LHRH oziroma so imeli predhodno orhidektomijo, končna analiza



AA = Abirateronacetat

Poleg opaženega izboljšanja celokupnega preživetja in rPFS so vse primerjave pri sekundarnih opazovanih dogodkih dokazovale korist uporabe abirateronacetata v primerjavi s placebo, in sicer glede na:

Čas do zvečevanja koncentracij PSA na podlagi kriterijev PCWG2: Mediani čas do zvečevanja koncentracij PSA je bil pri bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat, 11,1 mesecev in pri bolnikih, ki so prejeli placebo, 5,6 mesecev (HR=0,488; 95 % IZ: [0,420; 0,568], $p < 0,0001$). Čas do zvečevanja koncentracij PSA se je pri zdravljenju z abirateronacetatom približno podvojil (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 rakavo bolečino: Mediani čas do uporabe opiatov za bolečino pri raku prostate, v končni analizi, je bil pri bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat, 33,4 mesecev, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa 23,4 mesecev (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 mesecev, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa 16,8 mesecev (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, 12,3

mesecev in pri bolnikih, ki so prejeli placebo, 10,9 mesecev (HR=0,821; 95 % IZ: [0,714; 0,943], p=0,0053).

Naslednji sekundarni opazovani dogodki v študiji so pokazali statistično značilno prednost zdravljenja z abirateronacetatom:

Objektivni odziv na zdravljenje: 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 meril RECIST (izhodiščna zahtevana mejna velikost bezgavke ≥ 2 cm, da je bila ta obravnavana kot ciljna lezija). Delež preiskovancev z merljivimi boleznimi na začetku 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 povprečno napredovanje jakosti bolečine za 18 % v skupini, ki je prejela abirateronacetat, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (p=0,0490). Mediani čas do napredovanja je bil 26,7 mesecev v skupini, ki je prejela abirateronacetat, in 18,4 mesecev v skupini, ki je prejela placebo.

Čas do poslabšanja po FACT-P (Functional Assessment of Cancer Therapy - Prostate Cancer) (skupna ocena): Zdravljenje z abirateronacetatom 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 abirateronacetat, 12,7 mesecev in v skupini, ki je prejela placebo, 8,3 mesecev.

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 zvečanje 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 cilj študije 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 %) belcev, 28 (3,5 %) črncev, 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 zvečevanjem 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 bodisi 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)
Primarna analiza preživetja		
Število smrti (%)	333 (42 %)	219 (55 %)
Mediano preživetje (meseci) (95 % IZ)	14,8 (14,1; 15,4) (NE; NE)	10,9 (10,2; 12,0) (25,95; NE)
p-vrednost ^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 (meseci) (95 % IZ)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
p-vrednost*	0,0033	
Razmerje tveganja ** (95 % IZ) ^b	0,740 (0,638; 0,859)	

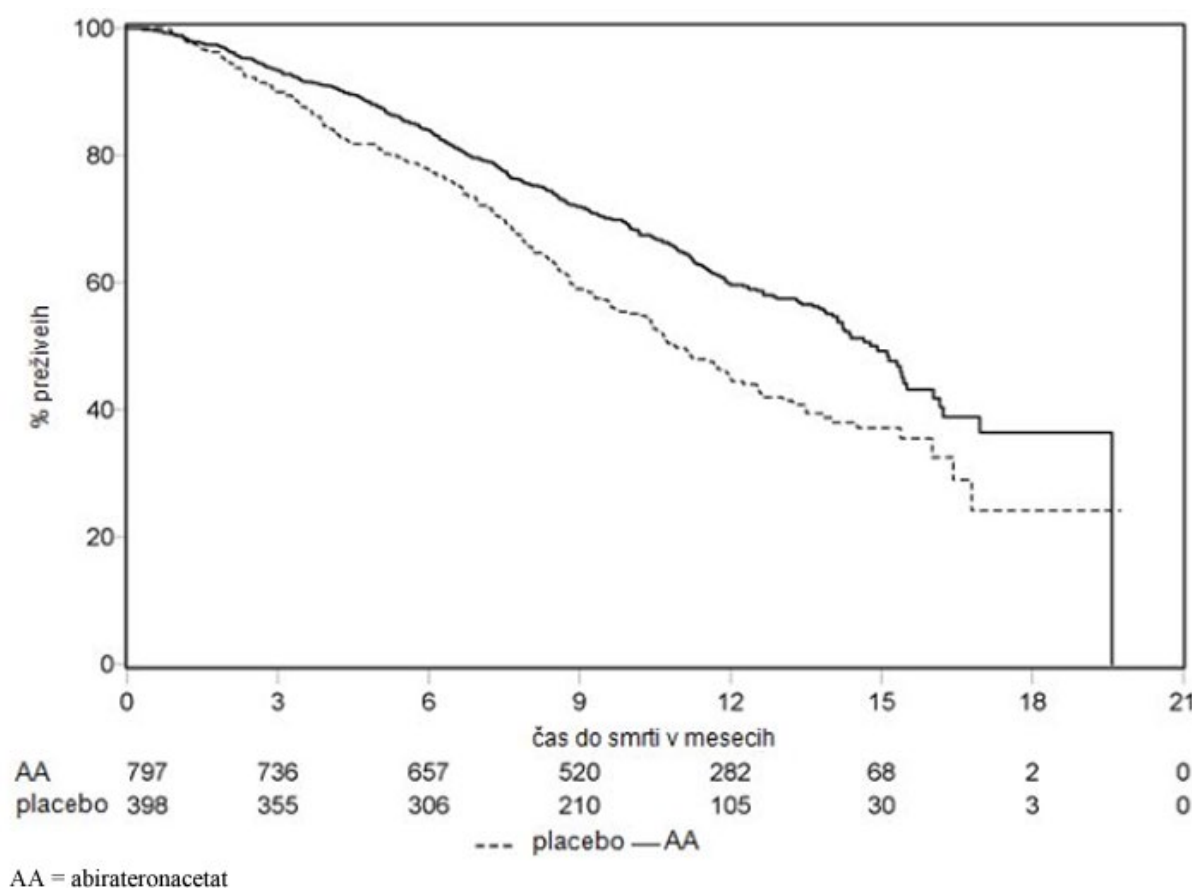
NE=ocena ni mogoča (not estimated)

^a p-vrednost 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 kemoterapevtskih zdravljenja (1 ali 2) in tip napredovanja bolezni (samo PSA ali radiološki).

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

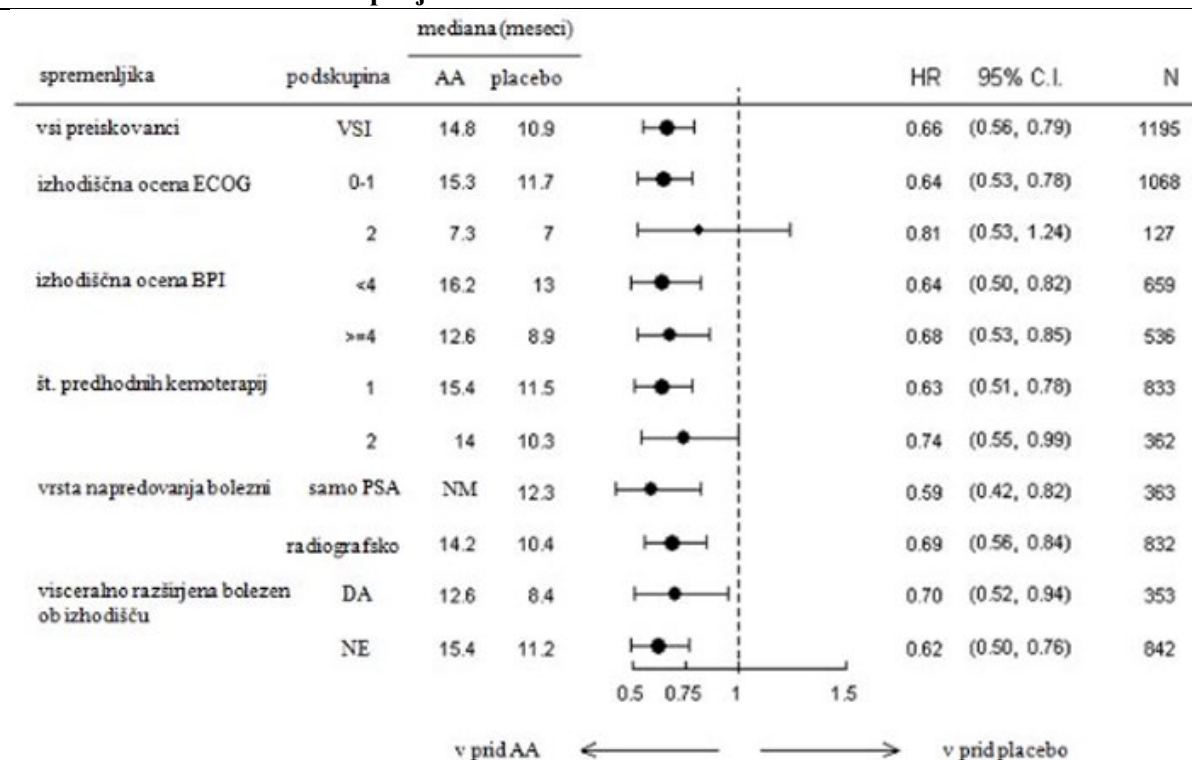
V vseh časovnih točkah opazovanja po prvih nekaj mesecih zdravljenja je bil delež preživelih med bolniki, ki so prejeli abirateronacetat, večji kot med bolniki, ki so prejeli placebo (glejte Sliko 6).

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



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-odstotni 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); NM=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, in sicer:

Pri bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat, 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 abirateronacetat, 10,2 mesecev in 6,6 mesecev 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 bil pri bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat, 5,6 mesecev in 3,6 mesecev 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-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 štirih tednov. V presoji paliativnega lajšanja bolečine so analizirali samo bolnikov z izhodiščno oceno bolečine ≥ 4 in najmanj eno poznejšo oceno bolečine ($N=512$).

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%), 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 časa do napredovanja bolečine v 25. percentilu je bila v skupini z abirateronacetatom 7,4 mesecev v primerjavi s 4,7 mesecev 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 (18 % v primerjavi z 28 %), po 12 mesecih (30 % v primerjavi s 40 %) in po 18 mesecih (35 % v primerjavi s 40 %). Vrednost časa do prvega z okostjem povezanega dogodka v 25. percentilu je bila v skupini, ki je prejela abirateronacetat, dvakrat višja kot v kontrolni skupini, in sicer 9,9 mesecev v primerjavi s 4,9 mesecev. 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 jemanju abirateronacetata so preučevali pri zdravih osebah, pri 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 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 abirateronacetata ne sme jemati s hrano. Abirateronacetat se mora jemati v enkratnem odmerku enkrat na dan, na prazen želodec. Abirateronacetat se mora jemati vsaj dve uri po jedi, hrane pa ne smete uživati vsaj eno uro po zaužitju abirateronacetata. Tablete se mora 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 dajanju ^{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 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 vnosu 1000 mg ^{14}C -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 % in 22 % vnešenega odmerka).

Okvara jeter

Farmakokinetične lastnosti abirateronacetata so preiskovali pri osebah z že prisotno blago ali zmerno okvaro jeter (razred A ali 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 % ali za 260 %. Povprečni 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 drugi študiji so farmakokinetiko abiraterona raziskovali pri bolnikih z obstoječo hudo okvaro jeter ($n=8$) (razred 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 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 koristi pretehtajo možna tveganja (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Abirateronacetat se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).

Bolnikom, pri katerih pride med zdravljenjem do hepatotoksičnosti, je treba 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 ujemajočimi se kontrolnimi osebami z normalnim delovanjem ledvic. Sistemska izpostavljenost abirateronu se po enkratnem peroralnem odmerku 1000 mg pri bolnikih, ki so imeli končno odpoved ledvic in so se zdravili z dializo, ni povečala. Pri uporabi pri bolnikih z okvaro ledvic, tudi pri tistih s hudo okvaro ledvic, ni treba zmanjševati odmerkov (glejte poglavje 4.2). Ker pri bolnikih z rakom prostate in hudo okvaro ledvic ni kliničnih izkušenj, je pri njih potrebna previdnost.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V vseh študijah toksičnosti na živalih so opazali bistveno zmanjšanje koncentracij testosterona v obtoku. Posledično so opazali 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 zdravlila so vse z zdravljenjem povezane hormonske spremembe izzvenele oziroma se zmanjšale.

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

Razen sprememb, ki so jih v vseh raziskavah toksičnosti na živalih opazali 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 na podganah je abirateronacetat zvečal pojavljanje novotvorb intersticijskih celic v testisih. Ugotovitev povezujejo s specifičnim farmakološkim delovanjem abiraterona na podganah. Abirateronacetat ni bil karcinogen pri podganjih samicah.

Ocena tveganja za okolje (ERA - Environmental Risk Assessment)

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza monohidrat
natrijev karmelozat, premreženi (E468)
hipromeloza 2910 (3 mPa.s) (E464)
natrijev lavrilsulfat
celuloza, mikrokristalna (E460)
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni (E551)
magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga

polivinil alkohol (E1203)
titanov dioksid (E171)
makrogol 3350 (E1521)
smukec (E553b)
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172) (samo za 250 mg)
črni železov oksid (E172) (samo za 500 mg)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

250 mg:

PVC/PE/PVDC-Alu pretisni omoti s 120 filmsko obloženimi tabletami.
PVC/PE/PVDC-Alu perforirani deljivi pretisni omoti s posameznimi odmerki s 120x1 filmsko obloženimi tabletami.

500 mg:

PVC/PE/PVDC-Alu pretisni omoti s 60 filmsko obloženimi tabletami.

PVC/PE/PVDC-Alu perforirani deljivi pretisni omoti s posameznimi odmerki s 56x1, 60x1, 112x1 filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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, npr. 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

MSN Labs Europe Limited
KW20A
Corradino Park
Paola PLA 3000
Malta

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

H/25/03199/001-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 13.5.2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

4. 12. 2024