

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

ABIREX, 500 mg, filmom obložene tablete  
Abirateron acetat

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITAVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 500 mg abirateron-acetata.

Pomoćne supstance sa poznatim dejstvom.

Svaka filmom obložena tableta sadrži 259 mg laktoze i maksimalno 12 mg natrijuma.

Za kompletnu listu pomoćnih supstanci, vidjeti odjeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Crveno-bež, ovalne, filmom obložene tablete, s utisnutim natpisom "500" na jednoj strani, dimenzija 19 mm dužine i približno 11 mm širine.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Lijek ABIREX je indikovano sa prednizonom ili prednizolonom za:

- terapiju novodijagnostifikovanog hormonski osetljivog metastatskog karcinoma prostate visokog rizika (eng. metastatic hormone sensitive prostate cancer, mHSPC) kod odraslih muškaraca u kombinaciji sa androgen deprivacionom terapijom (ADT) (vidjeti odjeljak 5.1)
- terapiju metastatskog karcinoma prostate rezistentnog na kastraciju (mCRPC), kod odraslih muškaraca koji nemaju simptome bolesti ili su simptomi bolesti blagi nakon neuspjeha sa androgen deprivacionom terapijom, i kod kojih hemoterapija još nije klinički indikovana (vidjeti odjeljak 5.1)
- terapiju mCRPC, kod odraslih muškaraca kod kojih je bolest napredovala tokom ili nakon hemioterapijskog režima zasnovanog na docetakselu.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

Ovaj lijek treba piti propisan od strane odgovarajućeg zdravstvenog radnika.

##### Doziranje

Preporučena doza je 1.000 mg (dve tablete od 500 mg) kao pojedinačna dnevna doza koja se ne smije uzimati sa hranom (vidjeti "Način primjene" niže). Uzimanje ovih tableta sa hranom povećava sistemsku izloženost abirateronu (vidjeti odjeljke 4.5 i 5.2).

##### *Doziranje prednizona ili prednizolona*

Za mHSPC, lijek ABIREX se uzima sa 5mg prednizona ili prednizolona jednom dnevno.

Za mCRPC, lijek ABIREX se uzima sa 10mg prednizona ili prednizolona jednom dnevno.

Medicinska kastracija sa analogom luteinizirajućeg hormona oslobađajućeg hormona (LHRH) se treba nastaviti tokom terapije kod pacijenata koji kojih nije izvršena hiruška kastracija.

### *Preporučeno praćenje*

Prije započinjanja terapije treba izmjeriti nivo transaminaza u serumu, zatim to mjerenje ponavljati na svake dvije nedelje u prva tri mjeseca terapije, a potom jednom mjesečno. Krvni pritisak, nivo kalijuma u serumu i retenciju tečnosti treba kontrolisati jednom mjesečno. Ipak, pacijente sa značajnim rizikom od kongestivne srčane insuficijencije treba pratiti na svake 2 nedelje u toku prva tri mjeseca terapije i jednom mjesečno nakon toga (vidjeti odjeljak 4.4).

Kod pacijenata sa već postojećom hipokalijemijom ili kod kojih se razvije hipokalijemija tokom terapije lijekom ABIREX, razmotriti održavanje kalijuma kod tog pacijenta na nivou  $\geq 4.0$  mM.

Kod pacijenata kod kojih se razvije toksičnost  $\geq 3$  stepena uključujući hipertenziju, hipokalijemiju, edeme i druge toksičnosti koje nisu izazvane mineralokortikoidima, terapiju treba obustaviti i započeti odgovarajuću medicinski tretman. Terapiju lijekom ABIREX ne treba ponovo započinjati dok se simptomi toksičnosti ne povuku na nivo 1 ili da ih nema.

U slučaju da se propusti dnevna doza bilo lijeka ABIREX, prednizona ili prednizolona, terapiju treba nastaviti narednog dana uobičajenom dnevnom dozom.

### *Hepatotoksičnost*

Za pacijente kod kojih se tokom terapije razvije hepatotoksičnost (alanin aminotransferaza [ALT] ili aspartat aminotransferaza [AST] poveća vrijednost na 5 puta veću od gornje granice normale [GGN]), terapiju treba odmah obustaviti (vidjeti odjeljak 4.4). Kada se vrijednost funkcionalnih testova jetre vrati na pacijentov početni nivo može se ponovo uvesti terapija, ali sa smanjenom dozom od 500 mg (jedna tableta) jednom dnevno. Kod pacijenata koji se ponovo podvrgavaju terapiji, vrijednost transaminaza u serumu se treba kontrolisati najmanje jednom u dvije nedelje tokom tri mjeseca, a potom jednom mjesečno. Ako do hepatotoksičnosti dođe ponovo, i sa smanjenom dozom od 500 mg dnevno, ovu terapiju treba prekinuti.

Ako pacijenti razviju tešku hepatotoksičnost (ALT ili AST 20 puta veće od gornje granice normale) u bilo kom trenutku terapije, tretman treba prekinuti, i pacijente ne treba ponovo podvrgavati istoj terapiji.

### *Oštećenje jetre*

Nije potrebno nikakvo podešavanje doze za pacijente koji od ranije imaju blago oštećenje jetre, Child-Pugh klase A.

Pokazano je da umjereno oštećenje jetre (Child-Pugh klase B) povećava sistemska izloženost abirateronu za približno četiri puta po pojedinačnim oralnim dozama abirateron acetata od 1.000 mg (vidjeti odjeljak 5.2). Nema podataka o kliničkoj bezbjednosti i efikasnosti multiplih doza abirateron acetata kada se daje pacijentima sa umjerenim ili teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh klase B ili C). Ovdje se ne može predvidjeti nikakvo podešavanje doze. Upotreba lijeka ABIREX se treba oprezno procijeniti kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem jetre kod kojih korist treba jasno da prevazilazi mogući rizik (vidjeti odjeljke 4.2 i 5.2). Lijek ABIREX ne treba davati pacijentima sa teškim oštećenjem jetre (vidjeti odjeljke 4.3, 4.4 i 5.2).

### *Oštećenje bubrega*

Nije neophodno nikakvo podešavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem bubrega (vidjeti odjeljak 5.2). Međutim, nema kliničkih iskustava sa pacijentima koji imaju rak prostate i teško bubrežno oštećenje. Kod ovih pacijenata savjetuje se oprez (vidjeti odjeljak 4.4).

#### *Pedijatrijska populacija*

Nema relevantne upotrebe lijeka ABIREX u pedijatrijskoj populaciji.

#### Način primjene

Lijek ABIREX je za oralnu primjenu.

Tablete se moraju uzimati kao pojedinačna doza jednom dnevno na prazan želudac. Lijek ABIREX se mora uzimati najmanje dva sata nakon jela i hrana se ne smije konzumirati najmanje jedan sat nakon uzimanja lijeka ABIREX. Tablete lijeka ABIREX se moraju progutati cijele sa vodom.

#### **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odjeljku 6.1.
- Žene koje su trudne ili koje bi mogle potencijalno biti trudne (vidjeti odjeljak 4.6).
- Teško oštećenje jetre [Child-Pugh klase C (vidjeti odjeljke 4.2, 4.4, i 5.2)].
- Lijek ABIREX sa prednisonom ili prednizolonom je kontraindikovano u kombinaciji sa Ra-223.

#### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi**

##### Hipertenzija, hipokalijemija, retencija tečnosti i srčana insuficijencija zbog viška mineralokortikoida

Lijek ABIREX može izazvati hipertenziju, hipokalijemiju i retenciju tečnosti (vidjeti odjeljak 4.8) kao posljedicu povećanog nivoa mineralokortikoida izazvanog inhibicijom CYP17 (vidjeti odjeljak 5.1). Zajednička primjena sa kortikosteroidima suprimira oslobađanje adrenokortikotropnog hormona (ACTH) što dovodi do smanjene incidence i ozbiljnosti ovih neželjenih reakcija. Potreban je oprez pri liječenju pacijenata čija već postojeća medicinska stanja mogu biti kompromitovana povećanjem krvnog pritiska, hipokalijemijom (npr. kod onih na kardiotoničnim glikozidima), ili zadržavanjem tečnosti (npr. kod onih sa srčanom insuficijencijom, teškom ili nestabilnom anginom pectoris, nedavnim infarktom miokarda ili ventrikularnom aritmijom i kod onih sa teškim oštećenjem bubrega).

Lijek ABIREX treba oprezno koristiti kod pacijenata sa istorijom kardiovaskularnih bolesti. Iz studija faze 3 sprovedene sa lijekom ABIREX isključeni su pacijenti sa nekontrolisanom hipertenzijom, klinički značajnim oboljenjem srca što se dokazuje infarktom miokarda, ili arterijskim trombotičnim događajima u prethodnih 6 mjeseci, teškom ili nestabilnom anginom, ili srčanom insuficijencijom klase III ili IV (studija 301) ili klase II do IV srčane insuficijencije (studije 3011 i 302) po klasifikaciji Njujorškog udruženja za srce (NYHA) ili izmjerenom srčanom ejakcionom frakcijom < 50%. Pacijenti sa atrijskom fibrilacijom ili drugim srčanim aritmijama koje zahtijevaju medicinsku terapiju su bili isključeni iz studija 3011 i 302. Nije utvrđena bezbjednost kod pacijenata sa ejakcionom frakcijom lijeve komore (LVEF) < 50% ili srčanom insuficijencijom NYHA klase III ili IV (u studiji 301) ili srčanom insuficijencijom NYHA klase II do IV (u studijama 3011 i 302) (vidjeti odjeljke 4.8 i 5.1).

Prije liječenja pacijenata sa značajnim rizikom za kongestivnu srčanu insuficijenciju (npr. istorija srčane insuficijencije, nekontrolisana hipertenzija ili srčani događaji kao što je ishemijska bolest srca) razmotriti dobijanje procjene srčane funkcije (npr. ehokardiogram). Prije terapije lijekom ABIREX, treba liječiti srčanu insuficijenciju i optimizirati srčanu funkciju. Hipertenziju, hipokalijemiju i retenciju tečnosti treba korigovati i kontrolisati. Tokom terapije treba na svake 2 nedelje u toku 3 mjeseca i nakon toga jednom mjesečno

kontrolisati krvni pritisak, serumski kalijum, retenciju tečnosti (dobijanje na težini, periferni edem), i druge znakove i simptome kongestivne srčane insuficijencije i korigovati abnormalnosti. Produženje QT intervala je bilo primjećeno kod pacijenata koji su imali hipokalijemiju povezanu sa terapijom lijekom ABIREX. Procijenite srčanu funkciju prema kliničkim indikacijama, sprovedite odgovarajuće liječenje i razmotrite ukidanje ove terapije ako postoji klinički značajno smanjenje srčane funkcije (vidjeti odjeljak 4.2).

#### Hepatotoksičnost i oštećenje jetre

U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima dolazilo je do znatnog povećanja enzima jetre zbog čega je prekidana terapija ili je doza modifikovana (vidjeti odjeljak 4.8). Nivoje transaminaza u serumu treba mjeriti prije početka liječenja, na svake dvije nedelje u prva tri mjeseca tretmana i potom jednom mjesečno. Ako se razviju klinički simptomi ili znakovi koji ukazuju na hepatotoksičnost, odmah treba izmjeriti transaminaze u serumu. Ako u bilo kom trenutku vrijednost ALT ili AST pređe 5x veću vrijednost od gornje granice normale, terapiju treba odmah obustaviti i pažljivo pratiti funkciju jetre. Liječenje se može ponovo sprovesti tek nakon što se vrijednosti funkcionalnih testova jetre vrate na pacijentov početni nivo prije terapije i uz smanjenu dozu (vidjeti odjeljak 4.2).

Ako pacijenti razviju tešku hepatotoksičnost (ALT ili AST 20 puta veći od gornje granice normale) u bilo kom trenutku dok su na terapiji, terapiju treba prekinuti i više je ne uvoditi kod ovih pacijenata.

Pacijenti sa aktivnim ili simptomatskim virusnim hepatitisom bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja; stoga nema podataka koji bi podržali upotrebu lijeka ABIREX u ovoj populaciji.

Ne postoje podaci o kliničkoj bezbjednosti i efikasnosti višestrukih doza abirateron acetata kada se primjenjuje kod pacijenata sa umjerenim ili teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh Class B ili C). Upotrebu lijeka ABIREX treba oprezno procijeniti kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem jetre kod kojih korist treba da jasno prevazilazi mogući rizik (vidjeti odjeljke 4.2 i 5.2). Lijek ABIREX se ne smije koristiti kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre (vidjeti odjeljke 4.2, 4.3 i 5.2).

U postmarketinškom periodu bili su prijavljeni rijetki slučajevi akutnog zatajenja jetre i fulminantnog hepatitisa, od kojih su neki bili sa smrtnim ishodom (vidjeti odjeljak 4.8).

#### Obustava kortikosteroida i rješavanje stresnih situacija

Savjetuje se oprez i praćenje eventualne pojave adrenokortikalne insuficijencije ako se pacijenti skidaju sa prednizona ili prednizolona. Ako se ABIREX nastavi davati nakon obustave kortikosteroida, pacijente treba pratiti kako bi se uočili simptomi viška mineralokortikoida (vidjeti informacije iznad).

Kod pacijenata na prednizonu ili prednizolonu koji trpe neuobičajeni stres, može biti indikovano davanje povećane doze kortikosteroida prije, tokom i posle stresnih situacija.

#### Gustina kostiju

Smanjena gustina kostiju može se javiti kod muškaraca sa uznapredovalim metastatskim karcinomom prostate. Upotreba lijeka ABIREX u kombinaciji sa glukokortikoidima može pojačati ovaj efekat.

#### Prethodna upotreba ketokonazola

Niže stope odgovora mogu se očekivati kod pacijenata koji su prethodno dobijali ketokonazol kao terapiju za rak prostate.

#### Hiperglikemija

Upotreba glukokortikoida može povećati hiperglikemiju, zato treba često mjeriti šećer u krvi kod pacijenata sa dijabetesom.

#### Hipoglikemija

Prijavljeni su slučajevi hipoglikemije kada je lijek ABIREX primjenjivan u kombinaciji sa prednizonom/prednizolonom kod pacijenata sa prethodno dijagnostikovanim dijabetesom koji su na terapiji sa pioglitazonom ili repaglinidom (vidjeti odjeljak 4.5); stoga, treba pratiti nivo šećera u krvi kod pacijenata sa dijabetesom.

#### Upotreba sa hemoterapijom

Bezbednost i efikasnost istovremene upotrebe lijeka ABIREX sa citotoksičnom hemoterapijom nije utvrđena (vidjeti odjeljak 5.1).

#### Intolerancija na pomoćne supstance

Ovaj lijek sadrži laktozu i natrijum. Pacijenti sa rijetkim nasljednim problemima intolerancije galaktoze, potpune deficijencije laktaze ili malapsorpcije glukoze-galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek. Ovaj lijek sadrži 24 mg natrijuma po dozi od dvije tablete, što je ekvivalentno 1,2% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrijuma za odrasle osobe prema preporukama SZO.

#### Potencijalni rizici

Anemija i seksualna disfunkcija se mogu javiti kod muškaraca sa metastatskim karcinomom prostate uključujući i one koji su na terapiji lijekom ABIREX.

#### Efekti na skeletne mišiće

Slučajevi miopatije i rbdomiolize su bili prijavljeni kod pacijenata liječenih lijekom ABIREX. Većina slučajeva se razvila unutar prvih 6 mjeseci liječenja i povukla se nakon ukidanja terapije lijekom ABIREX. Preporučuje se oprez kod pacijenata koji se istovremeno liječe lijekovima za koje je poznato da izazivaju miopatiju/rbdomiolizu.

#### Interakcije sa drugim lijekovima

Jake induktore CYP3A4 tokom terapije treba izbjegavati osim ukoliko ne postoji terapijska alternativa, zbog rizika od smanjene izloženosti abirateronu (vidjeti odjeljak 4.5).

#### Kombinacija abiraterona i prednizona/prednizolona sa Ra-223

Terapija abirateronom i prednizonom/prednizolonom u kombinaciji sa Ra-223 je kontaindikovana (vidjeti odjeljak 4.3) zbog povećanog rizika od preloma i trenda povećanja mortaliteta među asimptomatskim ili blago simptomatskim pacijentima sa karcinomom prostate što je uočeno u kliničkim ispitivanjima.

Preporučuje se da se naknadno liječenje sa Ra-223 ne započinje najmanje 5 dana nakon poslednje primjene lijeka ABIREX u kombinaciji sa prednizonom/prednizolonom.

### **4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### Uticaj hrane na abirateron

Primjena sa hranom značajno povećava apsorpciju abiraterona. Nisu utvrđene efikasnost i

bezbjednost kada se daje sa hranom, zato se ovaj lijek se ne smije uzimati sa hranom (vidjeti odjeljke 4.2 i 5.2).

#### Interakcije sa drugim lijekovima

##### *Potencijal drugih lijekova da utiču na izloženost abirateronu*

U kliničkoj farmakokinetičkoj studiji interakcija kod zdravih ispitanika koji su prethodno dobijali jak CYP3A4 induktor rifampicin, 600 mg dnevno u toku 6 dana, nakon čega slijedi pojedinačna doza abirateron acetata od 1000 mg, srednja AUC abiraterona u plazmi je bila smanjena za 55%.

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

U odvojenim kliničkim farmakokinetičkim studijama interakcija kod zdravih ispitanika, zajednička primjena sa ketokonazolom, jakim inhibitorom CYP3A4, nije imala klinički značajan efekat na farmakokinetiku abiraterona.

##### *Potencijal da utiče na izloženosti drugim lijekovima*

Abirateron je inhibitor jetrenih enzima CYP2D6 i CYP2C8 koji metabolišu lijekove.

U studiji za određivanje dejstva abirateron acetata (plus prednizon) na pojedinačnu dozu CYP2D6 supstrata dekstrometorfana, sistemska izloženost (AUC) dekstrometorfanu je bila povećana približno 2,9 puta. AUC<sub>24</sub> za dekstorfan, aktivni metabolit dekstrometorfana, povećan je za približno 33%.

Savjetuje se oprez kada se daje sa lijekovima koje aktivira ili metabolizuje CYP2D6, posebno sa lijekovima koji imaju uzan terapijski indeks. Treba uzeti u obzir smanjivanje doze lijekova koji imaju uzan terapijski indeks i koji se metabolizuju preko CYP2D6. U primjere lijekova koji se metabolizuju preko CYP2D6 spadaju metoprolol, propranolol, desipramin, venlafaksin, haloperidol, risperidon, propafenon, flekainid, kodein, oksikodon i tramadol (poslednja tri lijeka iziskuju CYP2D6 za formiranje njihovih aktivnih analgetičkih metabolita).

U CYP2C8, "lijek-lijek" kliničkom ispitivanju interakcije kod zdravih ispitanika, AUC pioglitazona je bila povećana za 46% i AUC za M-III i M-IV, aktivne metabolite pioglitazona, su bile za svaki od njih smanjene za 10%, kada se pioglitazon davao zajedno sa pojedinačnom dozom od 1000 mg abirateron acetata. Pacijente treba pažljivo pratiti za znake toksičnosti povezane sa CYP2C8 supstratom sa uskim terapijskim indeksom, ako se koriste zajedno. Primjeri lijekova koji se metabolišu putem CYP2C8 uključuju pioglitazon i repaglinid (vidjeti odjeljak 4.4.).

*In vitro*, glavni metaboliti, abirateron sulfat i N-oxide abirateron sulfat su pokazali inhibiciju na hepatičko preuzimanje transporterom OATP1B1 i za posljedicu, mogu da povećaju koncentraciju lijekova koji se eliminišu preko OATP1B1. Ne postoje dostupni klinički podaci koji bi potvrdili ovu interakciju zasnovanu na transporteru.

##### *Upotreba sa lijekovima koji produžavaju QT interval*

Zbog toga što androgen deprivaciona terapija može produžiti QT interval, savjetuje se oprez kada se lijek ABIREX primjenjuje sa lijekovima za koje se zna da produžavaju QT interval ili sa lijekovima koji mogu da indukuju *torsades de pointes* kao što su klasa IA antiaritmika (npr. kvinidin, dizopiramid) ili klasa III antiaritmika (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moksifloksacin, antipsihotici itd.

##### *Upotreba sa Spironolaktonom*

Spironolakton se vezuje za androgeni receptor i može povećati nivoe prostata specifičnog antigena (PSA). Upotreba sa lijekom ABIREX se ne preporučuje (vidjeti odjeljak 5.1).

#### 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Žene u reproduktivnoj dobi

Nema podataka o upotrebi lijeka ABIREX tokom trudnoće kod žena i ovaj lijek nije namijenjen za upotrebu kod žena u reproduktivnoj dobi.

##### Kontracepcija muškaraca i žena

Nije poznato da li su abirateron ili njegovi metaboliti prisutni u spermiji. Potrebno je da pacijenti koji su seksualno aktivni koriste kondom ako im je partnerka trudna. Ako pacijent ima seksualne odnose sa ženom u reproduktivnom periodu, potrebno je da koristi kondom zajedno sa drugom efikasnom metodom kontracepcije. Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost (vidjeti odjeljak 5.3).

##### Trudnoća

Lijek ABIREX nije namijenjen ženama i kontraindikovano je kod žena koje su trudne ili koje mogu potencijalno biti trudne (vidjeti odjeljak 4.3 i 5.3).

##### Dojenje

Lijek ABIREX nije namijenjen za primjenu kod žena.

##### Plodnost

Abirateron-acetat je uticao na plodnost kod mužjaka i ženki pacova, ali su ovi efekti bili potpuno reverzibilni (vidjeti odjeljak 5.3).

#### 4.7 Uticaj na sposobnosti upravljanja vozilima i rada na mašinama

Lijek ABIREX nema ili zanemarljivo utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama.

#### 4.8 Neželjena dejstva

##### Sažetak sigurnosnog profila

U analizi neželjenih reakcija kombinovanih studija Faze 3 sa lijekom ABIREX, neželjene reakcije koje su bile zabilježene u  $\geq 10\%$  pacijenata su bile periferni edemi, hipokalijemija, hipertenzija, infekcija urinarnog trakta i povećanje alanin aminotransferaze i/ili povećanje aspartat aminotransferaze. Druge važne neželjene reakcije uključuju, srčane poremećaje, hepatotoksičnost, prelome i alergijski alveolitis.

ABIREX može da izazove hipertenziju, hipokalijemiju i retenciju tečnosti, kao farmakodinamičku posljedicu svog mehanizma djelovanja. U studijama Faze 3, očekivane neželjene reakcije mineralokortikoida bila su češće kod pacijenata koji su primali abirateron acetat nego kod onih koji su primali placebo: hipokalijemija 18% prema 8%, hipertenzija 22% prema 16% i retencija tečnosti (periferni edemi) 23% prema 17%. Kod pacijenata koji su primali lijek abirateron acetat u poređenju sa pacijentima koji su dobijali placebo: CTCAE (verzija 4.0) hipokalijemija stepena 3 i 4 je bila zabilježena kod 6% u poređenju sa 1%, CTCAE (verzija 4.0) hipertenzija stepena 3 i 4 je bila zabilježena kod 7% u poređenju sa 5%, a retencija tečnosti (periferni edemi) stepena 3 i 4 je bila zabilježena kod 1% u poređenju sa 1% pacijenata. Uopšte, mineralokortikoidne reakcije su uspješno kontrolisane lijekovima. Istovremena primjena kortikosteroida smanjuje učestalost i težinu ovih neželjenih reakcija (vidjeti odjeljak 4.4).

## Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U studijama sa pacijentima sa uznapredovalim metastatskim karcinomom prostate koji su koristili analoge hormona oslobađanja luteinizirajućeg hormona (LHRH), ili su prethodno liječeni orhiektomijom, lijek ABIREX je primjenjivan u dozi od 1000 mg na dan u kombinaciji sa niskom dozom prednizona ili prednizolona (ili 5mg ili 10 mg na dan zavisno od indikacije).

Neželjene reakcije zabilježene tokom kliničkih ispitivanja i u postmarketinškom periodu navedene su u nastavku prema kategoriji učestalosti. Kategorije učestalosti su definisane na sljedeći način: veoma često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ); veoma rijetko ( $< 1/10000$ ) i nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti, neželjena dejstva su prikazana prema opadajućoj ozbiljnosti.

**Tabela 1: Neželjene reakcije zabilježene u kliničkim ispitivanjima i postmarketinški**

Klasa Sistema Organa	Neželjena reakcija i učestalost
Infekcije i infestacije	veoma često: infekcija urinarnog trakta često: sepsa
Poremećaji imunog sistema	nepoznato: anafilaktičke reakcije
Endokrini poremećaji	povremeno: adrenalna insuficijencija
Poremećaji metabolizma i ishrane	veoma često: hipokalijemija često: hipertrigliceridemija
Kardiološki poremećaji	često: srčana insuficijencija*, angina pectoris, atrijalna fibrilacija, tahikardija povremeno: ostale aritmije nepoznato: infarkt miokarda, produženje QT intervala (vidjeti odjeljke 4.4 i 4.5)
Vaskularni poremećaji	veoma često: hipertenzija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	rijetko: alergijski alveolitis <sup>a</sup>
Gastrointestinalni poremećaji	veoma često: dijareja često: dispepsija
Hepatobilijarni poremećaji	veoma često: povišena alanin aminotransferaza i/ili povišena aspartat aminotransferaza <sup>b</sup> rijetko: fulminantni hepatitis, akutno zatajenje jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često: osip
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	povremeno: miopatija, rabdomioliza
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	često: hematurija
Opšti poremećaji i stanja na mjestu primjene	veoma često: periferni edem
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	često: frakture**

\* Srčana insuficijencija takođe uključuje i kongestivnu srčanu insuficijenciju, disfunkciju lijeve komore i smanjenu ejekcionu frakciju  
\*\* Frakture uključuju osteoporozu i sve frakture osim patoloških fraktura  
a Spontano prijavljivanje iz postmarketinškog perioda  
b Povećanje alanin aminotransferaze i/ili povećanje aspartat aminotransferaze uključuje povećanje ALT, povećanje AST i abnormalnu funkciju jetre.



Kod pacijenata koji su liječeni abirateron acetatom zabilježene su sljedeće neželjene reakcije stepena 3 po CTCAE (verzija 4.0): hipokalijemija 5%; infekcija urinarnog trakta 2%; povećanje alanin aminotransferaze i/ili povećanje aspartat aminotransferase 4%; hipertenzija 6%; frakture 2%; periferni edem, srčana insuficijencija i atrijalna fibrilacija po 1% svaki. Hipertrigliceridemija i angina pektoris stepena 3 prema CTCAE (verzija 4.0) javile su se kod < 1% pacijenata. Infekcija urinarnog trakta, povećanje alanin aminotransferaze i/ili povećanje aspartat aminotransferase, hipokalijemija, srčana insuficijencija, atrijalna fibrilacija i frakture stepena 4 prema CTCAE (verzija 4.0) zabilježeni su kod < 1% pacijenata.

Veća incidenca hipertenzije i hipokalijemije je zabilježena kod hormonski osjetljive populacije (studija 3011). Hipertenzija je bila prijavljena kod 36,7% pacijenata kod hormonski osjetljive populacije (studija 3011) u poređenju sa 11,8% i 20,2% pacijenata u studijama 301, odnosno 302. Hipokalijemija je zabilježena kod 20,4% pacijenata kod hormonski osjetljive populacije (studija 3011) u poređenju sa 19,2% i 14,9% pacijenata u studijama 301, odnosno 302.

Učestalost i ozbiljnost neželjenih efekata je bila veća u podgrupi pacijenata sa početnom vrijednosti funkcionalnog stanja prema ECOG performans statusu i takođe kod starijih pacijenata ( $\geq 75$  godina).

#### Opis odabranih neželjenih reakcija

##### *Kardiovaskularne reakcije*

Tri studije Faze 3 isključile su pacijente sa nekontrolisanom hipertenzijom, klinički značajnim oboljenjem srca što se dokazuje infarktom miokarda, ili arterijskim trombotičkim događajem u prethodnih 6 mjeseci, teškom ili nestabilnom anginom, ili srčanom insuficijencijom klase III ili IV po klasifikaciji NYHA (studija 301) ili srčanom insuficijencijom klase II do IV po klasifikaciji NYHA (studije 3011 i 302) ili izmjerenom srčanom ejectionom frakcijom < 50%. Svi uključeni pacijenti (i oni koji su primali aktivnu terapiju i koji su primali placebo) istovremeno su bili podvrgnuti terapiji deprivacije androgena, uglavnom upotrebom analoga LHRH, što je bilo udruženo sa dijabetesom, infarktom miokarda, cerebrovaskularnim infarktom i iznenadnom srčanom smrću. Incidenca kardiovaskularnih neželjenih reakcija u studijama Faze 3 kod pacijenata koji su uzimali abirateron acetat u odnosu na pacijente koji su dobijali placebo bila je sljedeća: atrijalna fibrilacija 2,6% naspram 2,0%, tahikardija 1,9% naspram 1,0%, angina pektoris 1,7% naspram 0,8%, srčana insuficijencija 0,7% naspram 0,2%, i aritmija 0,7% naspram 0,5%.

##### *Hepatotoksičnost*

Hepatotoksičnost sa povišenim nivoima ALT, AST i ukupnog bilirubina prijavljena je kod pacijenata liječenih abirateron acetatom. U kliničkim studijama Faze 3, hepatotoksičnost gradusa 3 i 4 (npr. povećanje ALT ili AST od > 5 x gornje granice normalnih vrijednosti (GGN) ili povećanje bilirubina > 1.5 x GGN) zabilježeno je kod približno 6% pacijenata koji su primali abirateron acetat, obično tokom prva tri mjeseca nakon početka terapije. U studiji 3011, hepatotoksičnost gradusa 3 ili 4 je zabilježena kod 8,4% pacijenata liječenih lijekom ABIREX. Deset pacijenata koji su primali lijek ABIREX su bili isključeni iz studije zbog hepatotoksičnosti; dva pacijenta su imala hepatotoksičnost stepena 2, šest pacijenata je imalo hepatotoksičnost stepena 3 i dva pacijenta su imala stepen 4 hepatotoksičnosti. Nijedan pacijent nije umro od hepatotoksičnosti u Studiji 3011. U Fazi 3 kliničkih studija, pacijenti kod kojih je početni nivo ALT ili AST bio povišen imali su veću vjerovatnoću da će doći do povećanja vrijednosti funkcionalnih testova jetre nego pacijenti sa početnim normalnim vrijednostima. Kada su zabilježena povećanja bilo ALT ili AST > 5 x GGN, ili povećanja vrijednosti bilirubina > 3 x GGN, abirateron acetat je obustavljan privremeno ili trajno. U dva slučaja došlo je do značajnog povećanja funkcionalnih testova jetre (vidjeti odjeljak 4.4). Ova dva pacijenta sa normalnim početnim vrijednostima parametara funkcije jetre, imala su povećanja ALT ili AST od 15 do 40 x GGN i povećanja bilirubina od 2 do 6 x GGN. Nakon prekida terapije, kod oba pacijenta

došlo je do normalizacije testova funkcije jetre, a jedan pacijent je ponovo vraćen na terapiju bez ponovnog pojavljivanja povišenja. U studiji 302, povišenje ALT ili AST stepena 3 ili 4 je uočeno kod 35 (6,5%) pacijenata liječenih sa abirateron acetatom. Povišene vrijednosti aminotransferaza su se povukle kod svih osim kod 3 pacijenta (kod 2 pacijenta sa novim multiplim metastazama na jetri i kod 1 pacijenta sa povećanjem AST približno 3 nedelje nakon poslednje doze abirateron acetata). U Fazi 3 kliničkih studija, prekidi terapije zbog povećanja ALT i AST ili abnormalne funkcije jetre su bili prijavljeni kod 1,1% pacijenata liječenih abirateron acetatom i 0,6% pacijenata koji su dobijali placebo; nisu prijavljeni smrtni ishodi zbog hepatotoksičnih događaja.

U kliničkim ispitivanjima, rizik od hepatotoksičnosti smanjen je isključivanjem pacijenata sa

hepatitisom kao postojećom bolešću ili značajnim abnormalnostima testova funkcije jetre. U ispitivanju 3011, bili su isključeni pacijenti sa početnom vrijednošću ALT i AST  $> 2,5 \times$  GGN, bilirubinom  $>1,5 \times$  GGN ili pacijenti sa aktivnim ili simptomatskim virusnim hepatitisom ili hroničnim oboljenjem jetre; pacijenti sa ascitesom ili sa sekundarnim poremećajima krvarenja zbog disfunkcije jetre. U ispitivanju 301 bili su isključeni pacijenti sa početnim vrijednostima ALT i AST  $\geq 2,5 \times$  GGN u odsustvu metastaza na jetri i pacijenti sa vrijednostima  $> 5 \times$  GGN u prisustvu metastaza na jetri. U ispitivanju 302, pacijenti sa metastazama na jetri nisu bili podobni a pacijenti sa početnim vrijednostima ALT i AST  $\geq 2,5 \times$  GGN su bili isključeni. Abnormalne vrijednosti testova funkcije jetre koje su se razvile kod pacijenata koji su učestvovali u kliničkim ispitivanjima, su rješavane brzim prekidom terapije i dopuštanjem ponovnog uvođenja terapije tek nakon vraćanja vrijednosti testova funkcije jetre na pacijentove početne vrijednosti (vidjeti odjeljak 4.2). Terapija nije ponovo uvedena kod pacijenata čije su vrijednosti ALT ili AST bile povećane  $> 20 \times$  GGN. Sigurnost ponovnog liječenja kod takvih pacijenata nije poznata. Mehanizam hepatotoksičnosti nije razjašnjen.

#### Prijavljivanje sumnje na neželjena reakcije

Prijavljivanje sumnje na neželjene reakcije nakon stavljanja lijeka u promet je od velike važnosti. To omogućava kontinuirano praćenje odnosa korist/rizik lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno u ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@gov.ba](mailto:ndl@gov.ba))

## 4.9 Predoziranje

Iskustvo predoziranja lijekom ABIREX kod ljudi je ograničeno.

Nema specifičnog antidota. U slučaju predoziranja, treba obustaviti primjenu lijeka i preduzeti opšte mjere podrške, uključujući monitoring za aritmije, hipokalijemiju i znakove i simptome retencije tečnosti. Treba takođe kontrolisati i funkciju jetre.

## 5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

### 5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: endokrinološka terapija, drugi hormonski antagonisti i srodni lijekovi  
ATC kod: L02BX03

### Mehanizam dejstva

Abirateron acetat (lijek ABIREX) se konvertuje *in vivo* u abirateron, inhibitor biosinteze androgena. Specifično, abirateron selektivno inhibira enzim 17 $\alpha$ -hidroksilazu / C17,20-liazu (CYP17). Ovaj enzim se eksprimira i potreban je za biosintezu androgena u tumorskim tkivima testisa, nadbubrežne žlijezde i prostate. CYP17 katalizuje konverziju pregnenolona i progesterona u prekursore testosterona, DHEA i androstenedion, respektivno, i to 17 $\alpha$ -hidroksilacijom i cijepanjem C17,20 veze. Inhibicija CYP17 takođe dovodi i do povećane produkcije mineralokortikoida u nadbubrežnim žlijezdama (vidjeti odjeljak 4.4).

Androgen-senzitivni karcinom prostate odgovara na terapiju kojom se smanjuju nivoi androgena. Terapije deprivacije androgena, kao što je terapija LHRH analogima ili orhiektomija, smanjuje produkciju androgena u testisima, ali ne utiče na produkciju androgena u nadbubrežnim žlijezdama ili u tumoru. Terapija lijekom ABIREX smanjuje nivo testosterona u serumu do nemjerljivih nivoa (koristeći komercijalne testove) kada se daje uz analoge LHRH (ili uz orhiektomiju).

### Farmakodinamička dejstva

Lijek ABIREX smanjuje nivo testosterona i drugih androgena u serumu do nivoa nižih od onih koji se postižu primjenom samih LHRH analoga ili orhiektomijom. Ovo je rezultat selektivne inhibicije CYP17 enzima potrebnog za biosintezu androgena. Prostata specifični antigen (PSA) služi kao biomarker kod pacijenata sa rakom prostate. U kliničkoj studiji Faze 3 kod pacijenata koji nisu odgovorili na prethodnu hemioterapiju sa taksanima, 38% pacijenata liječenih sa abirateron acetatom, naspram 10% pacijenata koji su primali placebo, imalo je pad nivoa PSA od najmanje 50% u odnosu na početnu vrijednost.

### Klinička efikasnost i bezbjednost

Efikasnost je utvrđena u tri randomizirane placebom kontrolisane multicentrične kliničke studije Faze 3 (studije 3011, 302 i 301) kod pacijenata sa mHSPC i mCRPC. Studija 3011 je uključivala pacijente sa novodijagnostifikovanim (unutar 3 mjeseca od randomizacije) mHSPC koji su imali prognostičke faktore visokog rizika. Visokorizična prognoza je definisana kao postojanje najmanje 2 od sljedeća 3 faktora rizika: (1) Gleason skor  $\geq 8$ ; (2) prisustvo 3 ili više lezija na skeniranju kostiju; (3) prisustvo mjerljivih visceralnih metastaza (isključujući bolest limfnih čvorova). U aktivnoj grupi, lijek ABIREX je bio primjenjivan u dozi od 1000mg na dan u kombinaciji sa niskom dozom prednizona od 5 mg jednom dnevno uz androgen deprivacionu terapiju (ADT) (LHRH agonist ili orhiektomija) što je bio standard tretmana njege. Pacijenti u kontrolnoj grupi su primali ADT i placebo umjesto lijeka ABIREX i prednizona. Studija 302 uključivala je pacijente koji nisu primali docetaksel; dok su u studiju 301 bili uključeni pacijenti koji su prethodno primali docetaksel. Pacijenti su koristili LHRH analog ili su prethodno bili liječeni orhiektomijom. U grupi koja je primala aktivnu terapiju, lijek ABIREX je primjenjivan u dozi od 1.000 mg na dan u kombinaciji sa niskom dozom prednizona ili prednizolona od 5 mg dva puta dnevno. Kontrolni pacijenti su primali placebo i nisku dozu prednizona ili prednizolona od 5 mg dva puta dnevno.

Promjene u koncentraciji PSA u serumu nezavisno ne predviđaju uvijek kliničku korist. Prema tome, u svim studijama je bilo preporučeno da pacijenti nastave sa njihovim studijskim tretmanima dok se ne dostignu kriterijumi za prekid terapije kako su navedeni u nastavku za svaku studiju.

U svim studijama primjena spirononolaktone nije bila dozvoljena jer se spironolaktone veže za androgeni receptor i može povećati nivo PSA.

#### ***Studija 3011 (pacijenti sa novodijagnostifikovanim visoko rizičnim mHSPC)***

U studiji 3011, (n=1199) prosječna starost uključenih pacijenata je bila 67 godina. Broj pacijenata liječenih lijekom ABIREX prema rasnoj grupi bio je bijelaca 832 (69,4%), azijata

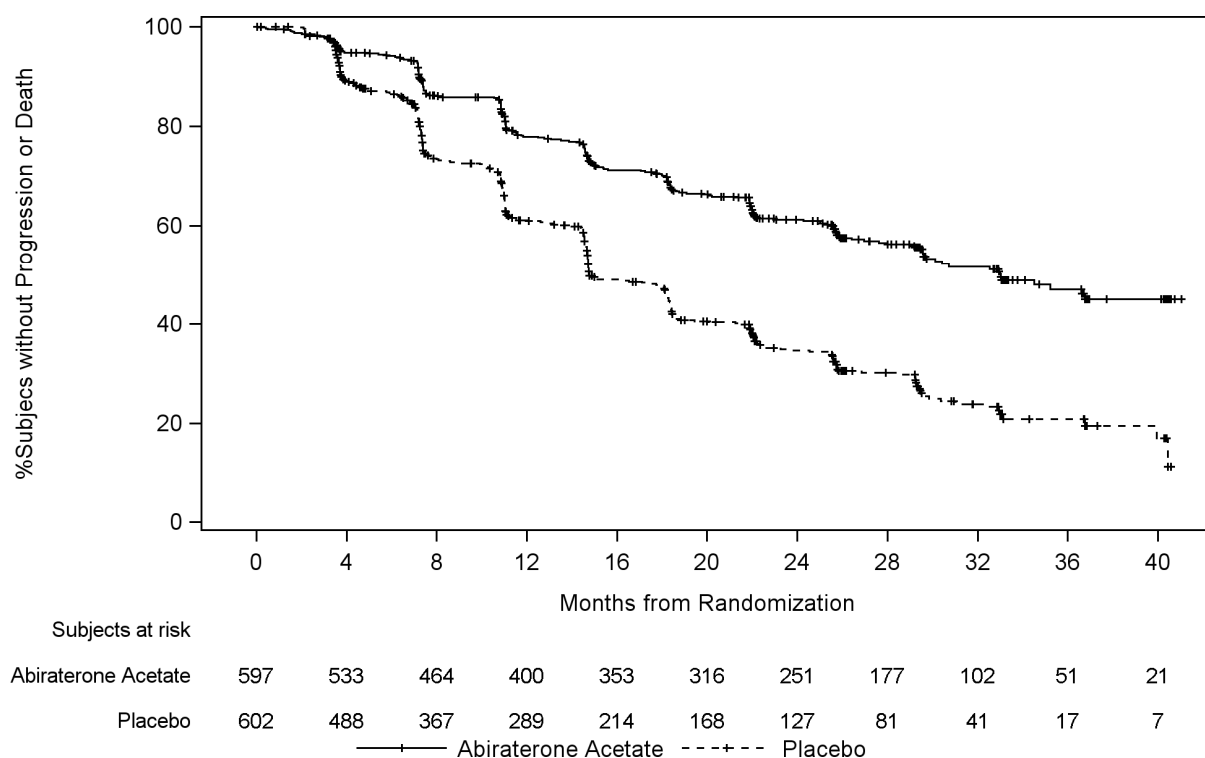
246 (20,5%), crnaca ili Afričkih Amerikanaca 25 (2,1%), drugih 80 (6,7%), nepoznato/neprijavljeno 13 (1,1%), i Američkih Indijanaca ili starosjedioca Aljaske 3 (0,3%). Status performansi ECOG bio je 0 ili 1 za 97% pacijenata. Pacijenti sa potvrđenim metastazama na mozgu, nekontrolisanom hipertenzijom, značajnim srčanim oboljenjem, ili sa srčanom insuficijencijom NYHA klase II do IV su bili isključeni. Pacijenti koji su prethodno bili liječeni farmakoterapijom, radioterapijom ili hiruškim zahvatom za metastatski karcinom prostate su bili isključeni sa izuzetkom od najviše 3 mjeseca od androgen deprivacione terapije (ATD) ili 1 ciklusa palijativne radijacije ili hiruškog zahvata za liječenje simptoma koji su rezultat metastatskog oboljenja. Istovremeni primarni ciljevi efikasnosti su bili ukupno preživljavanje (OS) i preživljavanje bez radiografske progresije (rPFS). Medijana početne vrijednosti rezultata bola, mjereno prema kratkom upitniku za bol (Brief Pain Inventory Short Form - BPI-SF) bila je 2,0 i u liječenoj i u placebo grupi. Pored mjerenja istovremenih primarnih ciljeva efikasnosti, korist je takođe procjenjena određivanjem vremena do pojave događaja povezanih sa skeletom (SRE), vremena do sljedeće terapije za karcinom prostate, vremena do započinjanja hemoterapije, vremena do progresije bola i vremena do PSA progresije. Terapija je nastavljena do progresije bolesti, povlačenja pristanka, pojave neprihvatljive toksičnosti ili smrti.

Preživljavanje bez radiografske progresije je bilo definisano kao vrijeme od randomizacije do pojave radiografske progresije ili smrti bilo kog uzroka. Radiografska progresija je uključivala progresiju skeniranjem kostiju (prema modifikovanim PCWG2 kriterijumima) ili progresiju lezija mekih tkiva prema CT-u ili MRI (prema RECIST 1.1 kriterijumu).

Uočena je značajna razlika u rPSF između liječenih grupa (vidjeti Tabelu 2 i Sliku 1.)

<b>Tabela 2: Preživljavanje bez radiografske progresije - stratifikovana analiza; Populacija s namjerom liječenja (Studija PCR3011)</b>		
	<b>AA-P</b>	<b>Placebo</b>
Randomizirani ispitanici	597	602
Događaji	239 (40,0%)	354 (58,8%)
Cenzurisano	358 (60,0%)	248 (41,2%)
Vrijeme do događaja (mjeseci)		
Medijana (95% CI)	33,02 (29,57, NP)	14,78 (14,69, 18,27)
Raspon	(0,0+, 41,0+)	(0,0+, 40,6+)
p vrijednost <sup>a</sup>	< 0,0001	
Omjer opasnosti (95% CI) <sup>b</sup>	0,466 (0,394, 0,550)	
Napomena: +=cenzurisano posmatranje, NP=nije procjenjivo. Radiografska progresija i smrt se uzimaju u obzir pri definisanju rPFS događaja. AA-P=ispitanici koji su primali abirateron acetat i prednizon.		
<sup>a</sup> p-vrijednost je izvedena iz log-rank testa stratifikovanog prema ECOG rezultatu (0/1 ili 2) i visceralnoj leziji (odsutna ili prisutna).		
<sup>b</sup> Omjer opasnosti je iz stratifikovanog modela proporcionalnih opasnosti. Omjer opasnosti <1 je u korist AA-P.		

Slika 1: Kaplan Majerov dijagram preživljavanja bez radiografske progresije; Populacija s namjerom liječenja (Studija PCR3011)

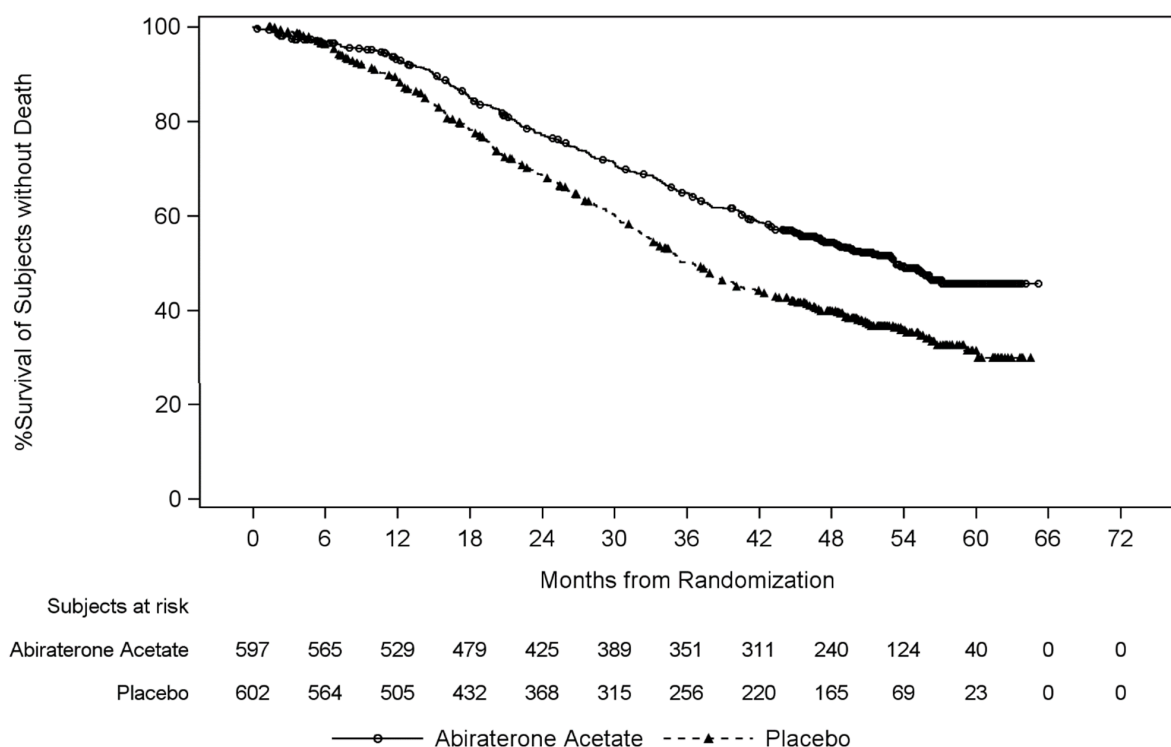


Statistički značajno poboljšanje u OS u korist grupe koja je primala AA-P uz ADT je bilo uočeno sa 34% smanjenja rizika od smrti u odnosu na grupu koja je primala placebo uz ADT (HR=0,66; 95% CI: 0,56, 0,78; p<0,0001), (vidjeti Tabelu 3 i Sliku 2).

Tabela 3: Ukupno preživljavanje pacijenata liječenih lijekom ABIREX ili placebom u Studiji PCR3011 (Analiza namjere liječenja)		
Ukupno preživljavanje	ABIREX sa Prednizonom (N=597)	Placebo (N=602)

Smrtni ishodi (%)	275 (46%)	343 (57%)
Medijana preživljavanja (mjeseci) (95% CI)	53,3 (48,2; NP)	36,5 (33,5; 40,0)
Omjer opasnosti (95% CI) <sup>1</sup>	0,66 (0,56; 0,78)	
NP=Ne može se procijeniti		
<sup>1</sup> Omjer opasnosti je izveden iz stratifikovanog modela proporcionalnih opasnosti. Omjer opasnosti <1 je u korist lijeka ABIREX sa prednizonom.		

**Slika 2: Kaplan Majerov dijagram ukupnog preživljavanja; Populacija s namjerom liječenja u Studiji PCR3011 Analize**



Analize podgrupa dosljedno favorizuju liječenje lijekom ABIREX. Terapijski efekat AA-P na rPFS i OS u svim prethodno određenim grupama je bio povoljan i konstantan u cjelokupnoj ispitivanoj populaciji, osim za pogrupu sa ECOG rezultatom 2 gdje nije uočen trend ka koristi, međutim mala veličina uzorka (n=40) ograničava izvođenje bilo kakvog smislenog zaključka.

Pored uočenih poboljšanja u ukupnom preživljavanju i rPFS, korist je dokazana za lijek ABIREX u odnosu na liječenje placebo u svim prospektivno definisanim sekundarnim krajnjim ciljevima.

*Studija 302 (pacijenti koji nisu primali hemoterapiju)*

Ova studija je uključivala pacijente koji nisu primali hemoterapiju i koji su bili asimptomatski ili su imali blage simptome i kod kojih hemoterapija još uvek nije bila klinički indikovana. Rezultat od 0-1 na Brif Pain Inventory-kratkim upitnikom za bol (BPI-SF) najjači bol u posljednja 24 sata smatran je asimptomatskim, a rezultat od 2-3 je smatran blago simptomatskim.

U studiji 302, (n=1,088) prosječna starost uključenih pacijenata je bila 71 godina za pacijente liječene lijekom ABIREX plus prednizon ili prednizolon i 70 godina za pacijente liječene placebom plus prednizon ili prednizolon. Broj pacijenata liječenih lijekom ABIREX prema rasnim grupama bio je: bijelaca 520 (95,4%), crnaca 15 (2,8%), azijata 4 (0,7%) i drugih 6 (1,1%). Status učinka Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) bio je 0 za 76% pacijenata, i 1 za 24% pacijenata u obe grupe. Pedeset procenata pacijenata su imali samo metastaze na kostima, dodatnih 31% pacijenata je imalo metastaze na kostima i mekim tkivima ili limfnim čvorovima i 19% pacijenata je imalo samo metastaze na mekim tkivima ili limfnim čvorovima. Pacijenti sa visceralnim metastazama su bili isključeni. Primarni ciljevi efikasnosti su bili ukupno preživljavanje i preživljavanje bez radiografske progresije (rPFS). Osim toga uz mjere primarnih krajnjih ciljeva, korist se takođe procjenjivala mjerenjem vremena do upotrebe opijata za bol od raka, vremena do započinjanja citotoksične hemoterapije, vremena do pogoršanja ECOG performans rezultata za  $\geq 1$  tačke i vremena do PSA progresije zasnovanom na kriterijumu Radne Grupe za Karcinom Prostate 2 (Prostate Cancer Working Group-2 - PCWG2). Terapije u studiji su bile prekinute u vrijeme nedvosmislene kliničke progresije. Terapije su takođe mogu prekinuti u vrijeme potvrđene radiografske progresije po nahodanju istraživača.

Preživljavanje bez radiografske progresije (rPFS) je procijenjeno upotrebom sekvencijalnih slikovnih studija kako je definisano PCWG2 kriterijima (za lezije kostiju) i modifikovano kriterijima za evaluaciju odgovora kod solidnih tumora (RECIST) (za lezije mekog tkiva). Analiza rPFS je koristila centralno pregledanu radiografsku procjenu progresije.

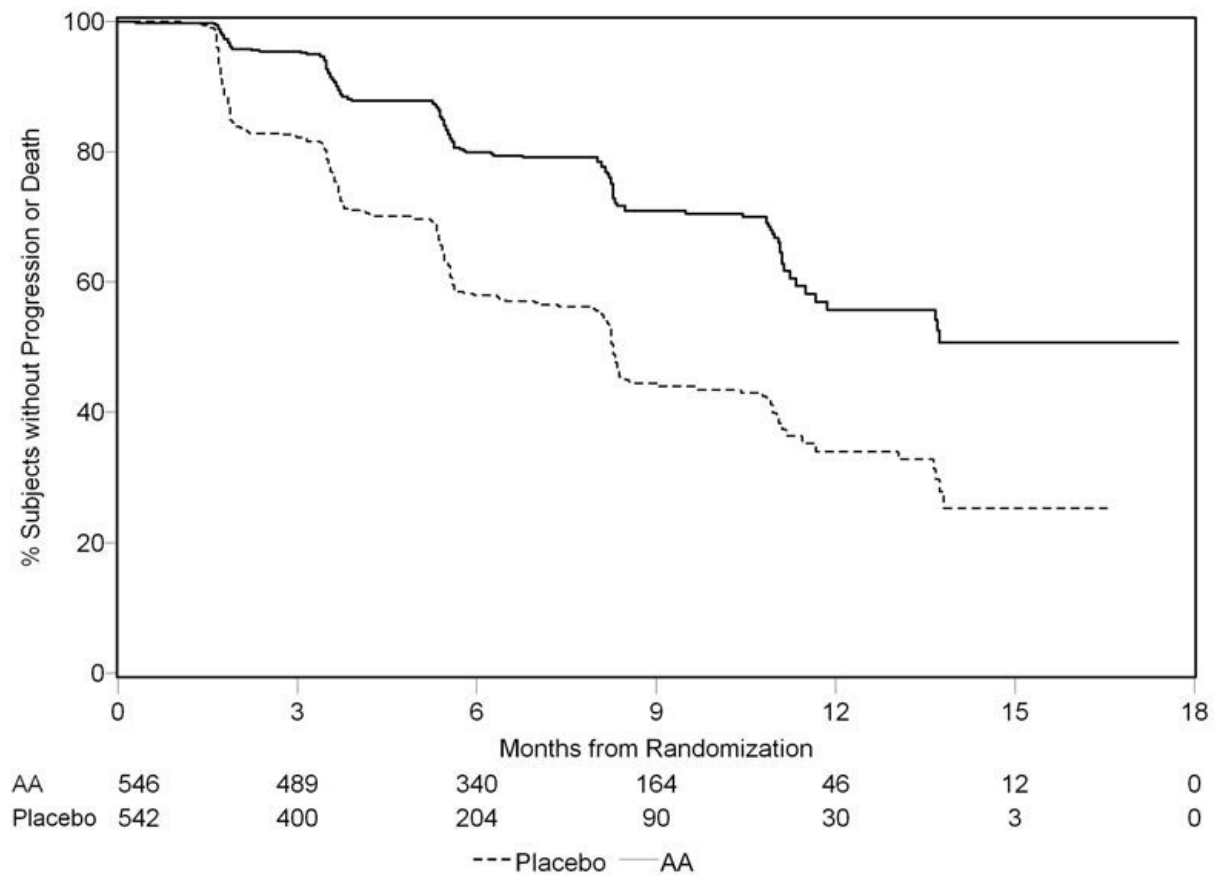
U planiranoj analizi rPFS bio je 401 događaj, 150 (28%) pacijenata liječenih lijekom ABIREX i 251 (46%) pacijenata liječenih placebom su imali radiografske nalaze progresije ili su umrli. Bila je uočena značajna razlika u rPFS između terapijskih grupa (vidjeti Tabelu 4 i Sliku 3).

**Tabela 4: Studija 302: Preživljavanje bez radiografske progresije kod pacijenata liječenih lijekom ABIREX ili placebom u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom plus LHRH analogima ili prethodnom orhiektomijom**

	<b>ABIREX (N=546)</b>	<b>Placebo (N = 542)</b>
<b>Preživljavanje bez radiografske progresije (rPFS)</b>		
Progresija ili smrt	150 (28%)	251 (46%)
Srednja vrijednost rPFS u mjesecima (95% CI)	Nije postignuto (11,66; NP)	8,3 (8,12; 8,54)
p-vrijednost*	< 0,0001	
Omjer opasnosti** (95% CI)	0,425 (0,347; 0,522)	
NP- Nije procijenjeno		
*p-vrijednost je izvedena iz log-rank testa stratifikovanog prema osnovnom ECOG rezultatu (0-1)		
**Omjer opasnosti <1 daje prednost lijeku ABIREX		



Slika 3: Kaplan Majerove krivulje preživljavanja bez radiografske progresije kod pacijenata liječenih lijekom ABIREX ili placebo u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom plus LHRH analogima ili prethodnom orhiektomijom



AA=ABIREX

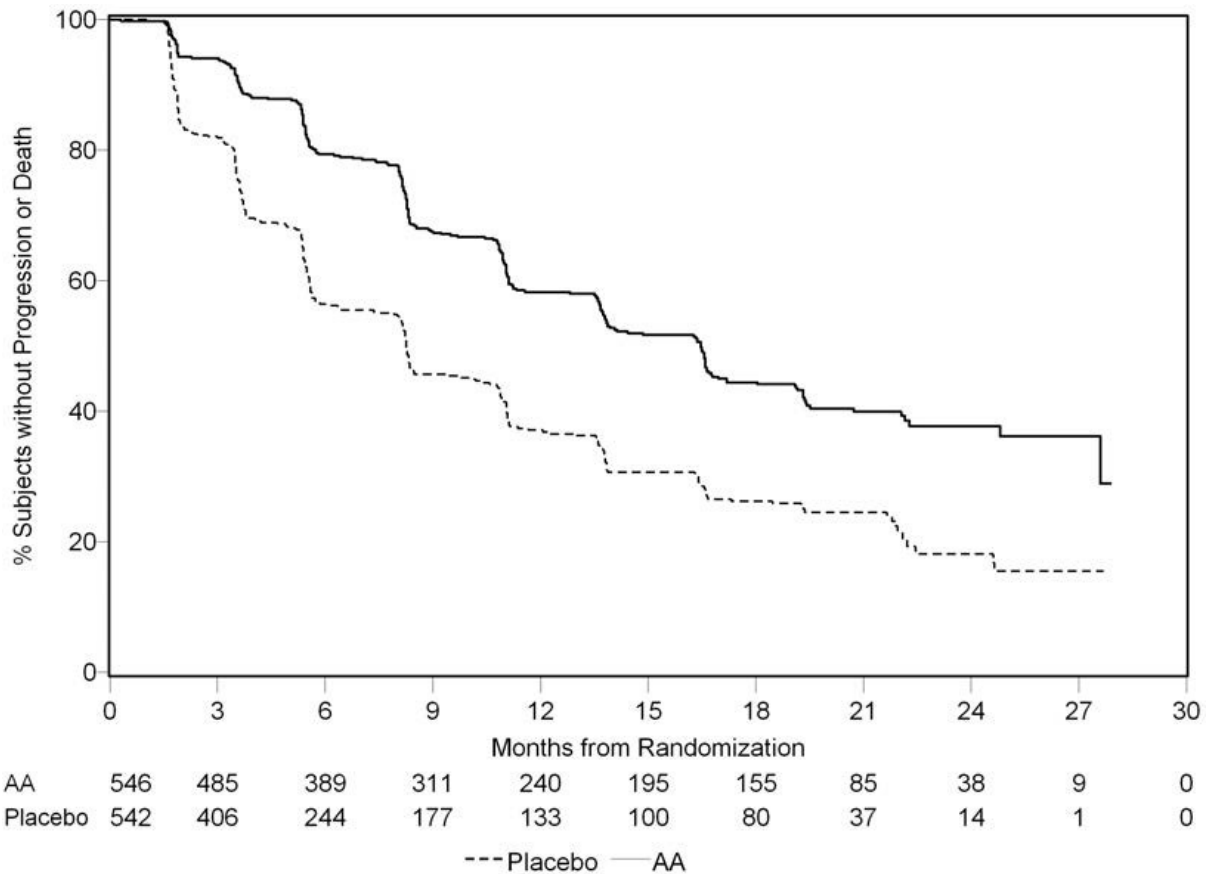


Ipak, nastavljeno je prikupljanje podataka o ispitanicima da datuma druge privremene analize ukupnog preživljavanja (Overall survival - OS). Radiografski pregled rPFS-a od strane istraživača izveden kao analiza praćenja senzitivnosti predstavljen je u Tabeli 5 i na Slici 4.

Šest stotina i sedam (607) ispitanika je imalo radiografsku progresiju ili su umrli: 271 (50%) u grupi koja je primala abirateron acetat i 336 (62%) u grupi koja je primala placebo. Terapija sa abirateron acetatom je smanjila rizik od radiografske progresije ili smrti za 47% u odnosu na placebo (HR=0,530; 95% CI: [0,451; 0,623], p< 0,0001). Srednja vrijednost rPFS je bila 16,5 mjeseci u grupi koja je primala abirateron acetat i 8,3 mjeseca u grupi koja je primala placebo.

<b>Tabela 5: Studija 302: Preživljavanje bez radiografske progresije kod pacijenata liječenih lijekom ABIREX ili placebom u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom plus LHRH analogima ili prethodnom orhiektomijom (U drugoj privremenoj analizi ukupnog preživljavanja (Overall survival - OS) - Pregled Istraživača)</b>		
	<b>ABIREX (N=546)</b>	<b>Placebo (N = 542)</b>
<b>Preživljavanje bez radiografske progresije (rPFS)</b>		
Progresija ili smrt	271 (50%)	336 (62%)
Srednja vrijednost rPFS u mjesecima (95% CI)	16,5 (13,80; 16,79)	8,3 (8,05; 9,43)
p-vrijednost*	< 0,0001	
Omjer opasnosti** (95% CI)	0,530 (0,451; 0,623)	
*p-vrijednost je izvedena iz log-rank testa stratifikovanog prema osnovnom ECOG rezultatu (0 ili 1)		
**Omjer opasnosti <1 daje prednost lijeku ABIREX		

**Slika 4: Kaplan Majerove krive preživljavanja bez radiografske progresije kod pacijenata liječenih lijekom ABIREX ili placebom u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom plus LHRH analogima ili prethodnom orhiektomijom (U drugoj privremenoj analizi ukupnog preživljavanja (Overall survival - OS) - Pregled Istraživača)**



AA=ABIREX

Planirana privremena analiza (Interim analysis - IA) ukupnog preživljavanja (Overall survival - OS) je sprovedena nakon što su uočena 333 smrtna ishoda. Odlučeno je da se studija otvori na osnovu uočene kliničke koristi i pacijentima u placebo grupi je ponuđena terapija lijekom ABIREX. Ukupno preživljavanje je bilo duže sa lijekom ABIREX nego sa placebom sa 25% smanjenim rizikom od smrti (HR=0,752; 95% CI: [0,606; 0,934], p=0,0097), ali ukupno preživljavanje (OS) nije bilo završeno i privremeni rezultati nisu dostigli unaprijed specificiranu granicu obustavljanja za statistički značaj (vidjeti Tabelu 4). Preživljavanje se nastavilo pratiti nakon ove interim analize IA.

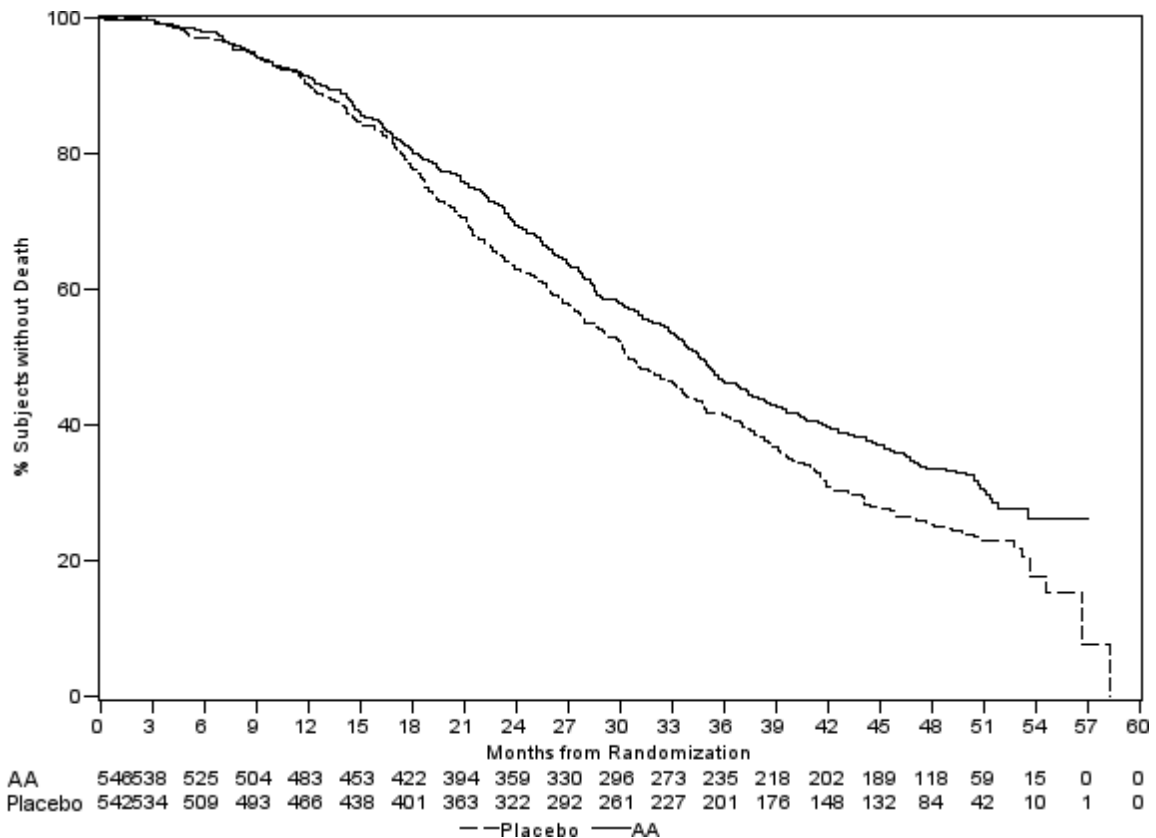
Planirana finalna analiza ukupnog preživljavanja (OS) je sprovedena nakon što su uočena 741 smrtna ishoda (srednje vrijeme praćenja od 49 mjeseci). Šezdesetpet procenata (354 od 546) pacijenata liječenih lijekom ABIREX, u odnosu sa 71% (387 od 542) pacijenata liječenih placebom, je umrlo. Statistički značajna korist ukupnog preživljavanja (OS) u korist grupe koja je liječena lijekom ABIREX je prikazana sa 19,4% smanjenja rizika od smrti (HR=0,806; 95% CI: [0,697; 0,931], p=0,0033) i poboljšanjem mediane OS od 4,4 mjeseca (ABIREX 34,7 mjeseci, placebo 30,3 mjeseca) (vidjeti Tabelu 6 i Sliku 5). Ovo poboljšanje je pokazano kod čak 44% pacijenata u placebo grupi koja je primila lijek ABIREX kao narednu terapiju.

**Tabela 6: Studija 302: Ukupno preživljavanje pacijenata liječenih lijekom ABIREX ili placebom u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom plus LHRH analozima ili prethodnom orhiektomijom**

	ABIREX (N=546)	Placebo (N = 542)
<b>Privremena analiza preživljavanja</b>		
Smrtni ishodi (%)	147 (27%)	186 (34%)

Srednje preživljavanje (mjeseci)	Nije postignuto	27,2
95% (CI)	(NP; NP)	(25,95; NP)
p-vrijednost*	0,0097	
Omjer opasnosti ** (95% CI)	0,752 (0,606; 0,934)	
<b>Finalna analiza preživljavanja</b>		
Smrtni ishodi (%)	354 (65%)	387 (71%)
Srednje ukupno preživljavanje u mjesecima (95% CI)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
p-vrijednost*	0,0033	
Omjer opasnosti** (95% CI)	0,806 (0,697; 0,931)	
NE = Nije procijenjeno		
*p-vrijednost je izvedena iz log-rank testa stratifikovanog prema osnovnom ECOG rezultatu (0 ili 1)		
**Omjer opasnosti <1 daje prednost lijeku ABIREX		

Slika 5: Kaplan Majerove krive preživljavanja kod pacijenata liječenih lijekom ABIREX ili placebo u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom plus LHRH analozima ili prethodnom orhiektomijom, finalna analiza



AA=ABIREX

Pored uočenih poboljšanja u ukupnom preživljavanju i rPFS, korist terapije lijekom ABIREX u odnosu na placebo je pokazana u svim sekundarnim mjerenjima krajnjih tačaka kao što slijedi:

Vrijeme do progresije PSA zasnovano na kriterijumima PCWG2: Srednje vrijeme do PSA progresije je bilo 11,1 mjesec za pacijente koji su primali lijek ABIREX i 5,6 mjeseci za pacijente koji su primali placebo (HR=0,488; 95% CI: [0,420, 0,568],  $p < 0,0001$ ). Vrijeme do PSA progresije je približno udvostručeno sa terapijom lijekom ABIREX (HR=0,488). Proporcija ispitanika sa potvrđenim PSA odgovorom je bila veća u grupi koja je primala ABIREX nego u placebo grupi (62% prema 24%;  $p < 0,0001$ ). Kod ispitanika sa mjerljivim oboljenjem mekog tkiva koji su primali lijek ABIREX, uočen je značajno povećan broj potpunih ili parcijalnih odgovora tumora.

Vrijeme do upotrebe opijata za bol od raka: Srednje vrijeme do upotrebe opijata za bol od raka prostate, u vrijeme finalne analize, bilo je 33,4 mjeseca za pacijente koji su primali ABIREX i 23,4 mjeseca za pacijente koja je primala placebo (HR=0,721; 95% CI: [0,614; 0,846],  $p < 0,0001$ ).

Vrijeme do početka citotoksične hemoterapije: Srednje vrijeme do početka citotoksične hemoterapije bilo je 25,2 mjeseca kod pacijenata koji su primali ABIREX i 16,8 mjeseci kod pacijenata koji su primali placebo (HR=0,580; 95% CI: [0,487; 0,691],  $p < 0,0001$ ).

Vrijeme do pogoršanja rezultata ECOG performansa  $\geq 1$  tačke: Srednje vrijeme do pogoršanja rezultata ECOG performansa  $\geq 1$  tačke bilo je 12,3 mjeseca kod pacijenata koji su primali ABIREX i 10,9 mjeseci kod pacijenata koji su primali placebo (HR=0,821; 95% CI: [0,714; 0,943],  $p=0,0053$ ).

Sljedeće krajnje tačke studije pokazale su statistički značajnu prednost u korist ABIREX terapije:

Objektivan odgovor: Objektivan odgovor je definisan kao udio ispitanika sa mjerljivom bolešću koji postižu potpun ili djelimičan odgovor prema RECIST kriterijumima (potrebno je bilo da polazna veličina limfnog čvora bude  $\geq 2$  cm, da bi se smatrala ciljnom lezijom). Udio ispitanika sa mjerljivom bolešću na početku koji su imali objektivan odgovor bila je 36% u grupi koja je primala ABIREX i 16% u placebo grupi ( $p < 0,0001$ ).

Bol: Terapija lijekom ABIREX značajno je smanjila rizik od progresije prosječnog inteziteta bola za 18% u poređenju sa placebom ( $p=0,0490$ ). Srednje vrijeme do progresije je bilo 26,7 mjeseci u grupi koja je primala ABIREX i 18,4 mjeseca u placebo grupi.

Vrijeme do pogoršanja u FACT-P (ukupan rezultat): Terapija lijekom ABIREX smanjila je rizik od pada FACT-P (ukupan rezultat) za 22% u poređenju sa placebom ( $p=0,0028$ ). Srednje vrijeme do pada u FACT-P (ukupan rezultat) je bilo 12,7 mjeseci u grupi koja je primala ABIREX i 8,3 mjeseca u placebo grupi.

#### *Studija 301 (pacijenti koji su prethodno primali hemoterapiju)*

Studija 301 je uključivala pacijente koji su prethodno primali docetaksel. Nije bilo potrebno da pacijenti pokažu progresiju bolesti na docetakselu, jer je toksičnost od ove hemoterapije mogla dovesti do prekida liječenja.

Pacijenti su održavani na studijskoj terapiji sve do progresije PSA (potvrđeni rast od 25% u odnosu na pacijentove početne/najniže vrijednosti) zajedno sa protokolom definisanom radiografskom progresijom i simptomatskom ili kliničkom progresijom. Pacijenti koji su prethodno liječeni ketokonazolom kao terapijom za rak prostate bili su isključeni iz ove studije. Primarni cilj efikasnosti bio je ukupno preživljavanje.

Prosječna starost uključenih pacijenata bila je 69 godina (raspon 39-95). Boj pacijenata liječenih lijekom ABIREX prema rasnim grupama bio je bijelaca 737 (93,2%), crnaca 28 (3,5%), azijata 11 (1,4%) i ostalih 14 (1,8%). Jedanaest procenata uključenih pacijenata imali su ECOG performans rezultat 2; 70% je imalo radiografski dokaz progresije bolesti sa ili bez PSA progresije; 70% je prethodno primilo jednu citotoksičnu terapiju a 30% su primili dvije. Metastaze na jetri bile su prisutne kod 11% pacijenata liječenih lijekom ABIREX.

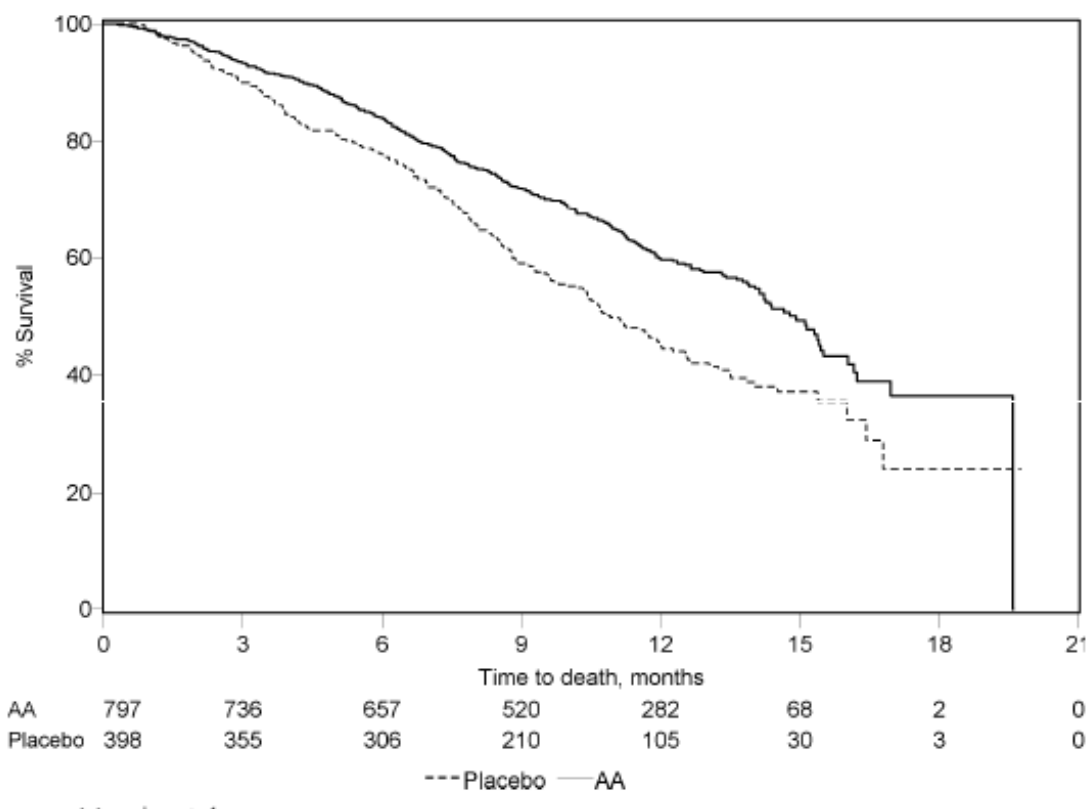
U planiranoj analizi sprovedenoj nakon što su uočena 552 smrtna ishoda, umrlo je 42% (333 od 797) pacijenata liječenih lijekom ABIREX u poređenju sa 55% (219 od 398) pacijenata liječenih sa placebom. Statistički značajno poboljšanje srednjeg ukupnog preživljavanja uočeno je kod pacijenata liječenih lijekom ABIREX (vidjeti Tabelu 7).

<b>Tabela 7: Ukupno preživljavanje pacijenata liječenih lijekom ABIREX ili placebom u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom plus LHRH analogima ili prethodnom orhiektomijom</b>		
	<b>ABIREX (N=797)</b>	<b>Placebo (N=398)</b>
<b>Primarna analiza preživljavanja</b>		
Smrtni ishodi (%)	333 (42%)	219 (55%)
Srednje preživljavanje (mjeseci) (95% CI)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
p-vrijednost <sup>a</sup>	$< 0,0001$	
Omjer opasnosti (95% CI) <sup>b</sup>	0,646 (0,543; 0,768)	
<b>Ažurirana analiza preživljavanja</b>		
Smrtni ishodi (%)	501 (63%)	274 (69%)

Srednje preživljavanje (mjeseci) (95% CI)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
Omjer opasnosti (95% CI) <sup>b</sup>	0,740 (0,638; 0,859)	
<sup>a</sup> p-vrijednost je izvedena iz log-rank testa stratifikovanog prema ECOG rezultatu performans statusa (0-1 prema 2), rezultatu bola (odsutan prema prisutan), broju prethodnih režima hemoterapije (1 prema 2), i tipu progresije bolesti (samo PSA u odnosu na radiografiju). <sup>b</sup> Omjer opasnosti je izveden iz stratifikovanog proporcionalnog modela opasnosti. Omjer opasnosti < 1 daje prednost lijeku ABIREX		

U svim vremenskim tačkama evaluacije nakon prvih nekoliko mjeseci terapije, veći udio pacijenata liječenih lijekom ABIREX ostao je u životu u poređenju sa udjelom pacijenata liječenih placeboom (vidjeti Sliku 6).

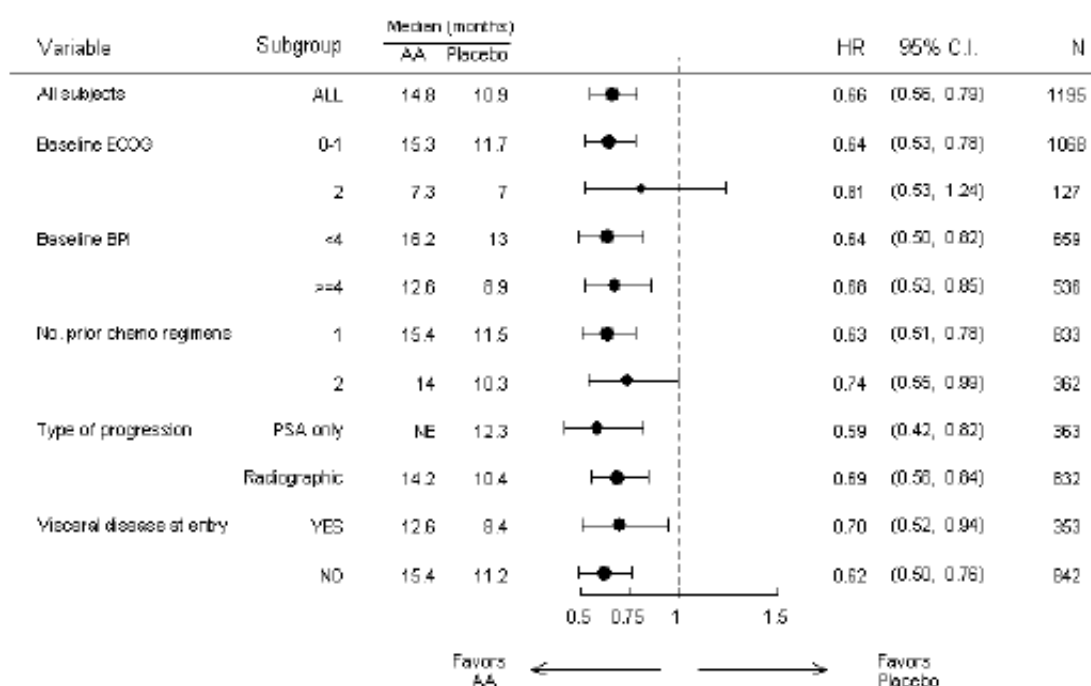
**Slika 6: Kaplan Majerove krive preživljavanja pacijenata liječenih lijekom ABIREX ili placeboom u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom plus LHRH analogima ili prethodnom orhiektomijom**



AA = Abirex

Analiza podgrupa preživljavanja pokazala je konstantnu korist od terapije lijekom ABIREX (vidjeti Sliku 7).

**Slika 7: Ukupno preživljavanje po podgrupama: omjer opasnosti i 95% interval pouzdanosti**



AA = ABIREX; BPI = Brief Pain Inventory (Kratak inventar bola - intenzitet bola); C.I.= confidence interval (interval pouzdanosti); ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group performance score (rezultat rada prema istočnoj kooperativnoj onkološkoj grupi); HR = hazard ratio (omjer opasnosti); NE = not evaluable (nije procjenjivo).

Pored uočenog poboljšanje u ukupnom preživljavanju, sve sekundarne studije krajnjih ciljeva dale su prednost lijeku ABIREX i bile su statistički značajne nakon prilagođavanja za višestruka testiranja kako slijedi:

Pacijenti koji su primali lijek ABIREX pokazali su značajno veću stopu ukupnog PSA odgovora (definisano kao smanjenje od  $\geq 50\%$  u odnosu na početnu vrijednost), u poređenju sa pacijentima koji su primali placebo, 38% prema 10%,  $p < 0,0001$ .

Srednje vrijeme do progresije PSA bilo je 10,2 mjeseca za pacijente liječene lijekom ABIREX i 6,6 mjeseci za pacijente liječene placebom (HR=0,580; 95% CI: [0,462; 0,728],  $p < 0,0001$ ).

Srednje vrijeme preživljavanja bez radiografske progresije bilo je 5,6 mjeseci za pacijente liječene lijekom ABIREX i 3,6 mjeseci za pacijente koji su primali placebo (HR=0,673; 95% CI: [0,585; 0,776],  $p < 0,0001$ ).

### Bol

Udio pacijenata kod kojih je bol ublažen bio je statistički značajno veći u grupi koja je primala lijek ABIREX nego u placebo grupi (44% prema 27%,  $p=0,0002$ ). Osoba koja je odgovorila na ublažavanje bola definisana je kao pacijent koji je doživio smanjenje od najmanje 30% u odnosu na početnu vrijednost prema upitniku za procjenu najgoreg intenziteta bola (BPI-SF) u protekla 24 sata, bez ikakvog povećanja rezultata upotrebe analgetika uočenog u dvije uzastopne evaluacije u razmaku od četiri sedmice. Za ublažavanje bola analizirani su samo pacijenti sa početnim rezultatom bola od  $\geq 4$  kao i oni sa najmanje jednim post-početnim rezultatom bola (N=512).

Manji procenat pacijenata liječenih lijekom ABIREX imao je progresiju bola u poređenju sa pacijentima koji su uzimali placebo u 6 (22% prema 28%), 12 (30% prema 38%) i 18 mjeseci (35% prema 46%). Progresija bola je definisana kao povećanje od  $\geq 30\%$  prema BPI-SF upitniku za procjenu najgoreg intenziteta bola u protekla 24 sata bez smanjenja rezultata

upotrebe analgetika uočenog u dva uzastopna ocjenjivanja, ili povećanje rezultata upotrebe analgetika od  $\geq 30\%$  uočeno u dva uzastopna ocjenjivanja. Vrijeme do progresije bola na 25. percentilu iznosilo je 7,4 mjeseca u grupi koja je primala lijek ABIREX, prema 4,7 mjeseci u placebo grupi.

#### Događaji povezani sa skeletom

Manji procenat pacijenata u grupi koja je primala lijek ABIREX imao je događaje povezane sa skeletom u poređenju sa placebo grupom nakon 6 mjeseci (18% prema 28%), 12 mjeseci (30% prema 40%), i 18 mjeseci (35% prema 40%). Vrijeme do prvog događaja povezanog sa skeletom na 25. percentilu u grupi koja je primala lijek ABIREX bilo je dva puta duže od kontrolne grupe, odnosno 9,9 mjeseci prema 4,9 mjeseci. Događaj povezan sa skeletom definisan je kao patološka fraktura, kompresija kičmene moždine, palijativno zračenje kosti, ili operacija kosti.

#### Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lijekove odustala je od obaveze podnošenja rezultata ispitivanja lijeka ABIREX u svim podskupinama pedijatrijske populacije kod uznapredovalog raka prostate. Vidjeti odjeljak 4.2 za informacije o pedijatrijskoj upotrebi.

### **5.2 Farmakokinetičke karakteristike**

Nakon primjene abirateron acetata, farmakokinetika abiraterona je ispitivana na zdravim ispitanicima, pacijentima sa metastatski uznapredovalim karcinomom prostate i ispitanicima bez kancera sa oštećenjem jetre ili bubrega. Abirateron acetat se brzo konvertuje in vivo u abirateron, inhibitor biosinteze androgena (vidjeti odjeljak 5.1).

#### Apsorpcija

Nakon oralne primjene abirateron acetata natašte, vrijeme do postizanja maksimalne koncentracije abiraterona u plazmi iznosi približno 2 sata.

Primjena abirateron acetata sa hranom, u poređenju sa primjenom natašte, dovodi do povećanja srednje sistemske izloženosti abirateronu, do 10 puta (AUC) i do 17 puta (Cmax), zavisno od sadržaja masti u obroku. S obzirom na normalne varijacije u sadržaju i sastavu obroka, uzimanje lijeka ABIREX uz obroke može potencijalno dovesti do vrlo varijabilne izloženosti. Prema tome, ABIREX se ne smije uzimati sa hranom. Tablete lijeka ABIREX se moraju uzeti kao pojedinačna doza jednom dnevno na prazan želudac. ABIREX se mora uzimati najmanje dva sata nakon jela i hrana se ne smije konzumirati najmanje jedan sat nakon uzimanja lijeka ABIREX. Tablete se moraju progutati cijele sa vodom (vidjeti odeljak 4.2).

#### Distribucija

Veživanje  $^{14}\text{C}$ -abiraterona za proteine plazme u humanoj plazmi iznosi 99,8%. Pravidni volumen distribucije je približno 5 630 L, što sugeriše da se abirateron ekstenzivno distribuira u periferna tkiva.

#### Biotransformacija

Nakon oralne primjene  $^{14}\text{C}$ -abirateron acetata u obliku kapsula, abirateron acetat se hidrolizuje u abirateron, koji se potom metaboliše uključujući sulfaciju, hidroksilaciju i oksidaciju prvenstveno u jetri. Većina cirkulirajuće radioaktivnosti (približno 92%) nalazi se u obliku metabolita abiraterona. Od 15 detektovanih metabolita, 2 glavna metabolita, abirateron sulfat i N-oksidi abirateron sulfat, svaki predstavlja približno oko 43% ukupne radioaktivnosti.

#### Eliminacija



Srednje poluvrijeme eliminacije abiraterona u plazmi iznosi približno 15 sati na osnovu podataka od zdravih ispitanika. Nakon oralne primjene 1 000 mg <sup>14</sup>C-abirateron acetata, približno 88% radiokativne doze nalazi se u fecesu i približno 5% urinu. Glavni spojevi prisutni u fecesu su nepromijenjeni abirateron acetat i abirateron (približno 55% odnosno 22% primjenjene doze, redom).

#### Oštećenje jetre

Farmakokinetika abirateron acetata ispitana je kod subjekata sa već postojećim blagim do umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh klase A, odnosno B, imajući u vidu obe) i kod zdravih kontrolnih subjekata. Sistemska izloženost abirateronu nakon jedne oralne doze od 1 000 mg povećala se za približno 11% odnosno 260% kod ispitanika sa blagim do umjerenim već postojećim oštećenjem jetre, redom. Srednje poluvrijeme eliminacije abiraterona produženo je na približno 18 sati kod ispitanika sa blagim oštećenjem jetre i na približno 19 sati kod ispitanika sa umjerenim oštećenjem jetre.

U drugom ispitivanju, farmakokinetika abiraterona je ispitana kod subjekata sa već postojećim teškim (n=8) oštećenjem jetre (Child-Pugh Class C) i kod 8 zdravih kontrolnih subjekata sa normalnom funkcijom jetre. AUC za abirateron se povećala približno za 600% a frakcija slobodnog lijeka se povećala za 80% kod ispitanika sa teškim oštećenjem jetre u poređenju sa ispitanicima sa normalnom funkcijom jetre.

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa već postojećim blagim oštećenjem jetre. Primjenu abirateron acetata bi trebalo pažljivo procjenjivati kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem jetre kod kojih bi korist jasno trebala prevazilaziti mogući rizik (vidjeti odjeljke 4.2 i 4.4). Abirateron acetat ne treba koristiti kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre (vidjeti odjeljke 4.2, 4.3 i 4.4).

Za pacijente koji razviju hepatotoksičnost tokom terapije, može biti potrebna obustava terapije i prilagođavanje doze (vidjeti odjeljke 4.2 i 4.4).

#### Oštećenje bubrega

Farmakokinetika abirateron acetata upoređivana je kod pacijenata sa završnim stadijumom bubrežne bolesti na stabilnom programu hemodijalize u odnosu na odgovarajuće kontrolne ispitanike sa normalnom funkcijom bubrega. Sistemska izloženost abirateronu nakon pojedinačne oralne doze od 1 000 mg nije se povećala kod ispitanika sa završnim stadijumom bubrežne bolesti na dijalizi. Primjena kod pacijenata sa oštećenjem bubrega, uključujući i teško oštećenje bubrega, ne zahtjeva smanjenje doze (vidjeti odjeljak 4.2). Međutim, nema kliničkih iskustava kod pacijenata sa karcinomom prostate i teškim oštećenjem bubrega. Savjetuje se oprez kod ovih pacijenata.

### **5.3 Pretklinički podaci o sigurnosti primjene**

U svim studijama toksičnosti na životinjama, nivoi testosterona u cirkulaciji su značajno smanjeni. Kao rezultat, uočeno je smanjenje težine organa i morfološke i/ili histopatološke promjene u reproduktivnim organima, te nadbubrežnoj, hipofizi i mliječnim žlezdama. Sve promjene su pokazale potpunu ili djelimičnu reverzibilnost. Promjene u reproduktivnim organima i organima osjetljivim na androgene su u skladu sa farmakologijom abiraterona. Sve hormonske promjene povezane sa terapijom su bile reverzibilne ili se pokazalo da se povlače nakon 4- nedeljnog perioda oporavka.

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

U studiji razvojne toksičnosti kod pacova, abirateron acetat je uticao na trudnoću uključujući smanjenu težinu fetusa i preživljavanje. Uočeni su efekti na vanjske genitalije iako abirateron acetat nije bio teratogen.

U ovim studijama plodnosti i razvojne toksičnosti sprovedenim na pacovima, svi efekti su bili povezani sa farmakološkom aktivnošću abiraterona.

Osim promjena na reproduktivnim organima uočenih u svim toksikološkim studijama na životinjama, neklinički podaci ne otkrivaju posebnu opasnost za ljude na osnovu konvencionalnih studija farmakološke sigurnosti, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala. Abirateron acetat nije bio kancerogen u 6-mjesečnoj studiji na transgenskom (Tg.rasH2) mišu. U 24-mjesečnoj studiji kancerogenosti na pacovima, abirateron acetat je povećao incidencu neoplazmi intersticijskih ćelija u testisima. Smatra se da je ovaj nalaz povezan sa farmakološkim djelovanjem abiraterona i specifičnim za pacove. Abirateron acetat nije bio kancerogen kod ženki pacova.

Procjena rizika po životnu sredinu (engl. Environmental risk assessment - ERA)

Aktivna supstanca, abirateron, predstavlja opasnost po životnu sredinu za vodeni svijet, naročito za ribe.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Spisak pomoćnih supstanci

#### Jezgro tablete

Mikrokristalna celuloza, silifikovana: sastoji se od mikrokristalne celuloze i koloidnog bezvodnog silicijum dioksida  
Kroskarmeloza-natrijum  
Hipromeloza  
Laktoza monohidrat  
Magnezijum stearat  
Koloidni silicijum  
Natrijum laurilsulfat

#### Film omotač

Gvožđe oksid, crni (E172)  
Gvožđe oksid, crveni (E172)  
Gvožđe oksid, žuti (E172)  
Makrogol  
Polivinil alkohol  
Talk  
Titanium dioksid (E171)

### 6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

### 6.3 Rok trajanja

2 (dvije) godine.

### 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

### 6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Prozirni PVC/PE/PVDC/aluminijumski blister. Svaka kutija sadrži 60 filmom obloženih tableta (4 blistera po 15 tableta).

**6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka**

Svaki neiskorišteni lijek ili otpadni materijal trebalo bi odložiti u skladu sa lokalnim propisima. Ovaj lijek može predstavljati rizik po vodenu sredinu (vidjeti odjeljak 5.3).

**6.7 Režim izdavanja**

ZU/Rp - Lijek se upotrebljava u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa; izuzetno se izdaje uz recept za potrebe nastavka bolničkog liječenja.

**7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište), PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet) I NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

**NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)**

Laboratorios Liconsas, S.A.  
C/ Dulcinea S/N, Alcalá de Henares,  
28805 Madrid, Spain

**PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)**

Laboratorios Liconsas, S.A.  
Av. Miralcampo, 7, Polígono Industrial  
Miralcampo, 19200 Azuqueca de Henares,  
Guadalajara, Spain

**NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

Alvead Pharm d.o.o.,  
Tešanjaska br. 24a,  
71000 Sarajevo

**8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

04-07.3-1-1298/23 od 01.04.2024.godine