

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

АБИРАТЕРОН ЗЕНТИВА/ABIRATERON ZENTIVA 250 mg, таблети

АБИРАТЕРОН ЗЕНТИВА/ABIRATERON ZENTIVA 500 mg, филм обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

АБИРАТЕРОН ЗЕНТИВА/ABIRATERON ZENTIVA 250 mg, таблети

Една таблета содржи 250 mg абиратерон ацетат.

Експципиенси со познат ефект:

Една таблета содржи 180 mg лактоза.

АБИРАТЕРОН ЗЕНТИВА/ABIRATERON ZENTIVA 500 mg, филм обложени таблети

Една таблета содржи 500 mg абиратерон ацетат.

Експципиенси со познат ефект:

Една таблета содржи 241 mg лактоза монохидрат и 12 mg натриум.

За целосната листа на експципиенси видете дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

АБИРАТЕРОН ЗЕНТИВА/ABIRATERON ZENTIVA 250 mg, таблети

Таблети.

Бели до беличести овални таблети, долги околу 16 mm и широки 9.5 mm. На едната страна од таблетата има втисната ознака “ATN” а на другата “250”.

АБИРАТЕРОН ЗЕНТИВА/ABIRATERON ZENTIVA 500 mg, филм обложени таблети

Филм-обложени таблети.

Овални филм-обложени таблети со виолетова боја, долги околу 19 mm и широки 11 mm. На едната страна од таблетата има втисната ознака “A7TN” а на другата “500”.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1. Терапевтски индикации

Абиратерон Зентива е индициран со преднизолон за:

- третман на ново дијагностициран високоризичен метастатски хормон-сензитивен карцином на простата (mHSPC) кај возрасни мажи во комбинација со андроген депривациона терапија (ADT) (видете дел 5.1);
- третман на метастатски тумор на простата резистентен на кастрација (mCRPC) кај возрасни пациенти кои се асимптоматски или со лесни симптоми, по неуспешна андроген депривациона терапија и кои сè уште немаат клиничка индикација за хемотерапија (видете дел 5.1);
- третман на метастатски тумор на простата резистентен на кастрација кај возрасни мажи чија болест прогредирала за време на или по хемотерапија базирана на доцетаксел.

4.2. Дозирање и начин на употреба

Терапијата со овој лек треба да ја води и пропише соодветен здравствен работник.

Дозирање

Препорачаната доза е 1000 mg (4 таблети од 250 mg или 2 таблети од 500 mg) како единечна дневна доза која не смее да се зема со храна (видете информации во делот „Начин на употреба“). Земањето на таблетите со храна ја зголемува системската изложеност на абиратерон (видете дел 4.5 и 5.2).

Дозирање на преднизолон

При третман на mHSPC, Абиратерон Зентива се употребува со дневна доза од 5 mg преднизолон.

При третман на mCRPC, Абиратерон Зентива се употребува со дневна доза од 10 mg преднизолон.

Медицинската депривација со аналози на лутеинизиращки-хормон ослободувачки-хормон (LHRH) треба да продолжи кај пациенти кои хируршки не се кастрирани.

Препорачано следење

Серумските трансминази треба да се одредат пред почетокот на третманот, потоа на секои 2 недели во тек на првите 3 месеци од третманот и по тој период, еднаш месечно. Крвниот притисок, серумскиот калиум и ретенцијата на течност треба месечно да се мониторираат. Пациентите со значаен ризик од конгестивна срцева слабост треба да се следат на секои 2 недели во текот на првите 3 месеци од третманот и еднаш месечно после тоа (видете дел 4.4).

Кај пациентите со претходно постоечка хипокалемија или оние кои ќе развијат хипокалемија за време на третманот со Абиратерон Зентива, нивото на калиум треба да се одржува на ≥ 4.0 mM.

Кај пациентите кои ќе развијат токсичност од Степен ≥ 3 вклучително хипертензија, хипокалемија, едем и друга минерал кортикоидна токсичност, третманот треба привремено да се прекине и да се даде соодветна медицинска грижа. Третманот со Абиратерон Зентива не треба да биде повторно започнат сè додека симптомите на токсичност не се намалат до Степен 1 или не исчезнат.

Во случај на пропуштена дневна доза на Абиратерон Зентива или на преднизолон, третманот треба да продолжи наредниот ден со вообичаената дневна доза.

Хепатотоксичност

За пациентите кои ќе развијат хепатотоксичност за време на третманот (вредностите за аланин аминотрансфераза (ALT) или аспартат аминотрансфераза (AST) да се зголемат над 5 пати над горната референтна вредност (upper limit of normal-ULN) третманот треба веднаш да се прекине (видете дел 4.4). Повторната терапија со лекот по нормализирање на вредностите на ALT и AST треба да започне со редуцирана доза од 500 mg (2 таблети од 250 mg или една таблета од 500 mg) еднаш на ден. Кај пациентите на повторен третман, серумските трансминази треба да се следат најмалку на секои 2 недели во наредните 3

месеци, а потоа еднаш месечно. Доколку и при намалени дози од 500 mg, се јават знаци на хепатотоксичност, третманот треба да се прекине.

Доколку пациентот развие потешка форма на хепатотоксичност (вредностите за ALT или AST да се зголемат и до 20 пати над ULN) било кога за време на терапијата, третманот треба да се прекине и лекот не смее да се користи повторно.

Хепатално оштетување

Нема потреба од прилагодување на дозата кај пациенти со постоечко благо хепатално оштетување, Child-Pugh Класа А.

Средното хепатално оштетување (Child-Pugh Класа В) ја зголемува системската изложеност на абиратерон за приближно 4 пати по апликација на единечна перорална доза на абиратерон ацетат од 1000 mg (видете дел 5.2). Не постојат податоци за клиничка безбедност и ефикасност од употреба на повеќекратни дози абиратерон ацетат кај пациенти со умерено или тешко хепатално оштетување. (Child-Pugh Класа В или С).

Не може да се предвиди прилагодување на дозата. При употреба на Абиратерон Зентива кај пациенти со умерено хепатално нарушување треба внимателно да се процени дали користа го надминува потенцијалниот ризик од третманот (видете дел 4.2 и 5.2). Абиратерон Зентива не треба да се употребува кај пациенти со тешко хепатално оштетување (видете дел 4.3, 4.4 и 5.2)

Нарушена ренална функција

Нема потреба од прилагодување на дозата кај пациенти со ренално оштетување (видете дел 5.2). Не се изведени клинички студии со употреба на лекот кај пациенти со карцином на простата и тешко ренално оштетување. Кај овие пациенти се препорачува да се преземат зголемени мерки на претпазливост (видете дел 4.4).

Педијатриска популација

Лекот нема релевантна примена кај оваа група на пациенти.

Начин на употреба

Лекот Абиратерон Зентива е наменет за перорална употреба.

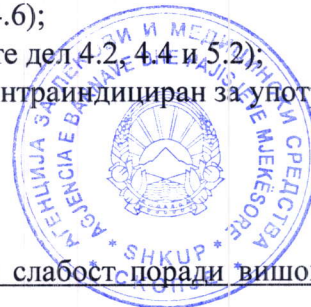
Таблетите треба да се земат најмалку 1 час пред или 2 часа по јадење. Таблетите треба да се проголтаат цели со вода.

4.3 Контраиндикации

- Хиперсензитивност на активната супстанција или на било кој од помошните супстанции наведени во делот 6.1;
- Жени кои се или можеби ќе бидат бремени (видете дел 4.6);
- Тешко хепатално оштетување Child-Pugh Класа С (видете дел 4.2, 4.4 и 5.2);
- Абиратерон Зентива со преднизон или преднизолон е контраиндициран за употреба во комбинација со Ра-223.

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Хипертензија, хипокалемија, ретенција на течности и срцева слабост поради вишок на минералокортикоиди



Абиратерон ацетат може да предизвика хипертензија, хипокалемија и ретенција на течности (видете дел 4.8) како последица на зголеменото ниво на минералокортикоиди што произлегува од инхибицијата на CYP17 (видете дел 5.1). Коадминистрацијата на кортикостероиди го супримира создавањето на адренкортикотропен хормон (АСТН) што резултира со намалување на инциденцата и тежината на овие несакани реакции. Потребна е претпазливост при апликација на лекот кај овие пациенти чија основна болест може да биде влошена од покачување на крвниот притисок, хипокалемијата (на пр. лица на третман со срцеви гликозиди), или од задршката на течност (на пр. лица со срцева слабост, тешка или нестабилна ангина пекторис, неодамнешен срцев инфаркт или вентрикуларна аритмија и оние со тешко ренално оштетување).

Абиратерон Зентива треба да се употребува внимателно кај пациенти со историја на кардиоваскуларни заболувања. Од студиите од фаза 3 биле исклучени пациенти со неконтролирана хипертензија, клинички значајна срцева болест манифестирана со миокардијален инфаркт или артериска тромбоза во последните 6 месеци, тешка или нестабилна ангина или срцева слабост Класа III или IV според критериумите на NYHA (Студија 301) или NYHA Класа II или IV на срцева слабост (Студија 3011 и Студија 302) или намалена срцева ежекциона фракција < 50%. Од студиите 3011 и 302 биле исклучени пациентите со атријална фибрилација или друга срцева аритмија на која и е потребна медицинска терапија. Не била утврдена безбедноста од употреба кај пациенти со лево вентрикуларна ежекциона фракција (LVEF) < 50% или NYHA Класа III или IV срцева инсуфициенција (Студија 301) или NYHA Class II до IV срцева инсуфициенција (Студија 3011 и 302) (видете дел 4.8 и 5.1).

Пред третирање на пациенти со сигнификантен ризик од конгестивна срцева инсуфициенција (на пр. историја на срцево затајување, неконтролирана хипертензија или срцеви настани како исхемична срцева болест), треба да се размисли за проценка на срцевата функција (на пр. ехокардиограм). Пред третман со Абиратерон Зентива, треба да се третира срцевата слабост и да се оптимизира срцевата функција. Хипертензијата, хипокалемијата и ретенцијата на течности треба да се корегираат и контролираат. За време на третманот, на секои 2 недели во првите 3 месеци, а потоа еднаш месечно, треба да се следат крвниот притисок, серумскиот калиум, задршката на течности (зголемување на телесната тежина, периферниот едем) и други знаци и симптоми на конгестивна срцева слабост и треба да се корегираат абнормалностите. Забележана е пролонгација на QT интервалот кај пациенти со хипокалемија асоцирана со третманот со абиратерон ацетат. Ако се јави клинички значително намалување на срцевата функција, истата треба да се процени според клиничката индикација, да се примени соодветна терапија и да се размисли за прекин на употребата на лекот (видете дел 4.2).

Хепатотоксичност и хепатално оштетување

Во контролираните клинички студии било забележано зголемување на хепаталните ензими кое било причина за прекин на третманот или прилагодување на дозата (видете дел 4.8). Нивото на серумските трансминази треба да се измери пред почетокот на третманот, потоа на секои две недели за време на првите 3 месеци од третманот, а потоа еднаш месечно. Ако се појават клинички симптоми или знаци индикативни за хепатотоксичност, треба веднаш да се испита нивото на серумски трансминази. Ако во

било кое време вредностите на ALT и AST се зголемат повеќе од 5 пати над нормалните вредности, третманот треба веднаш да се прекине и функцијата на црниот дроб внимателно да се следи. Повторно започнување со третманот може да се земе предвид само по нормализирање на хепаталната функција и со примена на намалена доза од лекот (видете дел 4.2).

Ако пациентите развијат тешка хепатотоксичност (ALT или AST 20 пати над ULN) било кога за време на терапијата, третманот треба да се прекине и пациентите не треба повторно да се лекуваат.

Пациентите со активен или симптоматски вирусен хепатит биле исклучени од клиничките испитувања, па затоа нема доволно податоци за употребата на абиратерон ацетат кај оваа популација.

Нема податоци за клиничката безбедност и ефикасност од повеќекратно дозирање на абиратерон ацетат кај пациенти со умерено и тешко хепатално оштетување (Child Pugh Класа В и С). Употребата на Абиратерон Зентива треба внимателно да процени кај пациенти со умерено хепатално оштетување и да се утврди дека користа од третманот го надминува потенцијалниот ризик (видете дел 4.2 и 5.2). Абиратерон Зентива не смее да се употребува кај пациенти со тешко хепатално оштетување (видете дел 4.2, 4.3 и 5.2).

По пуштањето на лекот во промет пријавени се ретки случаи на акутна хепатална инсуфициенција и фулминантен хепатит, некои имале фатален исход (видете дел 4.8).

Повлекување на кортикостероиди и покриеност на стресни состојби

Доколку се повлече преднизон или преднизолон од третманот, пациентите треба внимателно да се следат за појава на адренкортикална инсуфициенција. Доколку по прекинување со кортикостероидната терапија се продолжи со терапија со Абиратерон Зентива, пациентите треба да се мониторираат за симптоми од минералокортикоиден суфицит (видете ги податоците погоре).

Кај пациентите кои примаат преднизон или преднизолон, а се изложени на повисоко ниво на стрес, зголемување на дозата на кортикостероиди може да е индицирано пред, за време и после стресната ситуација.

Густина на коските

Кај мажи со напредната форма на метастазиран тумор на простата може да се јави намалена густина на коските. Комбинираната терапија на абиратерон ацетат и гликокортикоидите може да го потенцира овој ефект

Претходна употреба на кетоконазол

Кај пациенти кои претходно се третирани со кетоконазол за тумор на простата може да се очекува послаб одговор на третманот.

Хипергликемија

Употребата на гликокортикоиди може да ја зголеми хипергликемијата, па поради тоа кај пациенти со дијабет мора почесто да се одредува нивото на шеќер во крвта.



Хипогликемија

Пријавени се случаи на хипогликемија при примена на абиратерон ацетат плус преднизон/преднизолон кај пациенти со претходно постоечки дијабет кои примаат пиоглитазон или репаглинид (видете дел 4.5); заради тоа, кај пациентите со дијабет мора почесто да се одредува нивото на шеќер во крвта.

Употреба со хемотерапија

Безбедноста и ефикасноста од конкомитантната употреба на абиратерон ацетат со цитотоксична хемотерапија не е утврдена (видете дел 5.1).

Потенцијални ризици

Кај мажи со метастазиран тумор на простата, вклучувајќи ги и пациентите на третман со абиратерон ацетат, може да се јават анемија и сексуална дисфункција.

Ефекти врз скелетната мускулатура

Пријавени се случаи на миопатија и рабдомиолиза кај пациенти третирани со абиратерон ацетат. Повеќето случаи се пријавени во првите 6 месеци од третманот, а со прекин на употреба на лекот абиратерон ацетат дошло до опоравување. Кај пациенти кои истовремено се третираат со лекови за кои е познато дека се поврзани со миопатија/рабдомиолиза се препорачува посебна претпазливост.

Интеракции со други лекови

Поради ризик од намалена изложеност на абиратерон, за време на третманот треба да се избегнуваат силни индуктори на CYP3A4, освен доколку не постои терапевтска алтернатива (видете дел 4.5).

Комбинација на абиратерон и преднизон/преднизолон со Ra-223

Терапијата со абиратерон и преднизон/преднизолон во комбинација со Ra-223 е контраиндицирана (видете дел 4.3) заради зголемениот ризик од фрактури и тенденција за зголемен морталитет кај асимптоматските или благо симптоматски пациенти со тумор на простата регистриран за време на клиничките студии.

Се препорачува третманот со Ra-223 да не се започнува најмалку 5 дена по последната администрација на Абиратерон Зентива во комбинација со преднизон/преднизолон.

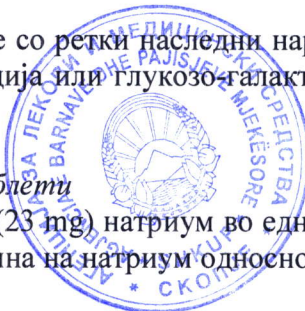
Ексципиенси со познат ефект

Овој лек содржи лактоза. Пациентите со ретки наследни нарушувања како интолеранција кон лактоза, Ларп-лактаза дефициенција или глукозо-галактозна малапсорпција, не треба да го земаат овој лек.

АБИРАТЕРОН ЗЕНТИВА 250 mg, таблети

Овој лек содржи помалку од 1 mmol (23 mg) натриум во една доза од 4 таблети по 250 mg што се смета за незначителана количина на натриум односно “sodium-free”.

АБИРАТЕРОН ЗЕНТИВА 500 mg, филм-обложени таблети



Овој лек содржи 24 mg натриум во една доза од 2 таблети по 500 mg што е еквивалентно на 1% од максималниот дозволен дневен внес на натриум (2 g) според СЗО.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Ефект на храна врз абиратерон ацетат

Администрацијата на лекот со храна значително ја зголемува апсорпцијата на абиратерон ацетат. Не е утврдена ефикасноста и безбедноста од употреба заедно со храна и заради тоа овој лек не смее да се зема со храна (видете дел 4.2 и 5.2)

Интеракции со други лекови

Потенцијал на другите лекови да влијаат на изложеноста на абиратерон

Во фармакокинетска клиничка студија за интеракција со здрави субјекти кои биле претходно третирани со силен СYP3A4 индуктор рифампицин 600 mg/ден во тек на 6 дена по што следела единечна доза на абиратерон ацетат од 1000 mg, било забележано намалување на средната плазматска AUC_∞ на абиратерон за 55%.

Потентните индуктори на СYP3A4 (на пр. фенитоин, карбамазепин, рифампицин, рифабутин, рифапентин, фенобарбитал, кантарион (*Hypericum perforatum*)) треба да се избегнуваат за време на третманот, освен во случаи кога не постои алтернативна терапија.

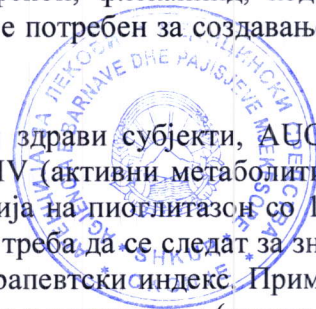
Во посебна фармакокинетска клиничка студија за интеракција кај здрави субјекти, ко-администрацијата на кетоконазол, силен СYP3A4 инхибитор, немала значаен клинички ефект врз фармакокинетиката на абиратерон.

Потенцијал на Абиратерон Зентива да влијае врз изложеноста на други лекови

Абиратерон е инхибитор на хепаталните ензими за метаболизам на лекови - СYP2D6 и СYP2C8. Во студија за одредување на ефектите од абиратерон ацетат (плус преднизон) врз единечна доза на декстрометорфан (СYP2D6 супстрат), системската изложеност (AUC) на декстрометорфан била зголемена за 2,9 пати. Системската изложеност (AUC₂₄) на декстрометорфан, активниот метаболит на декстрометорфанот, се зголемила за околу 33%.

Треба да се внимава при истовремена употреба на овој лек со лекови кои се активираат или метаболизираат преку СYP2D6, посебно со лекови кои имаат тесен терапевски опсег. Треба да се размисли за намалување на дозата на лековите кои имаат тесен терапевски опсег и се метаболизираат преку СYP2D6 како на пример: метопропол, пропранолол, десипрамин, венлафаксин, халоперидол, рисперидон, пропафенон, флекаинид, кодеин, оксикодон и трамадол (на последните 3 продукти СYP2D6 им е потребен за создавање на нивните активни аналгетски метаболити).

Во СYP2C8 студијата за лек-лек интеракција спроведена кај здрави субјекти, AUC на пиоглитазон била зголемена за 46% и AUC на M-III и на M-IV (активни метаболити на пиоглитазон) се намалиле за 10% (секој) при ко-администрација на пиоглитазон со 1000 mg абиратерон ацетат. При истовремена употреба, пациентите треба да се следат за знаци за токсичност асоцирана со супстрати на СYP2C8 со тесен терапевски индекс. Примери за лекови кои се метаболизираат преку СYP2C8 се пиоглитазон и репаглинид (видете дел 4.4).



Ин vitro било утврдено дека главните метаболити абиратерон сулфат и N-оксид абиратерон сулфат го инхибираат хепаталниот преземачки транспортер OATP1B1 што може да резултира со пораст на концентрацијата на лекови кои се елиминираат преку OATP1B1. Нема клинички податоци кои ја потврдуваат оваа интеракција.

Употреба со лекови кои го пролонгираат QT интервалот

Бидејќи депривациониот третман со андрогени може да го пролонгира QT интервалот, се препорачува внимателност при администрирање на Абиратерон Зентива со лекови кои го пролонгираат QT интервалот или лекови кои индуцираат Torsade de pointes, како класа IA (пр. хинидин, дисопирамид) или класа III (пр. амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид) антиаритмици, метадон, моксифлоксацин, антипсихотици итн.

Употреба со спиронолактон

Спиронолактонот се врзува за андрогениот рецептор и може ги зголеми нивоата на простата специфичен антиген (PSA). Не се препорачува употреба со Абиратерон Зентива (видете дел 5.1).

4.6 Плодност, бременост и доење

Жени со репродуктивен потенцијал

Нема податоци за употребата на абиратерон ацетат за време на бременост кај луѓе и овој лек не е наменет за употреба кај жени со репродуктивен потенцијал.

Контрацепција кај мажи и жени

Не е познато дали абиратерон или неговите метаболити се присутни во семената течност. Ако пациентот има сексуален однос со бремена жена, потребно е да употребува презерватив. Ако пациентот има сексуален однос со жена во репродуктивна возраст, покрај кондомот потребен е и друг ефективен контрацептивен метод. Студиите со животни покажале репродуктивна токсичност (видете дел 5.3).

Бременост

Абиратерон Зентива не се употребува кај жени. Абиратерон ацетат е контраиндициран кај жени кои може да забременат или веќе се бремени (видете дел 4.3 и 5.3).

Доење

Абиратерон Зентива не се употребува кај жени.

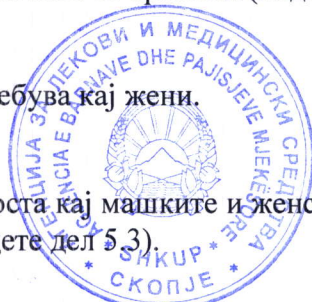
Фертилитет

Абиратеронот влијае на плодноста кај машките и женските стаорци, меѓутоа овие ефекти биле целосно реверзибилни (видете дел 5.3).

4.7 Ефекти врз способноста за возење и управување со машини

Абиратерон ацетат нема или незначително влијае врз способноста за возење и управување со машини.

4.8 Несакани ефекти



Збирен приказ на безбедносниот профил

При анализата на несаканите реакции од студиите од фаза 3 со абиратерон ацетат, несакани реакции кои биле регистрирани кај $\geq 10\%$ од пациентите биле периферен едем, хипокалемија, хипертензија, инфекција на уринарниот тракт, пораст на нивото на ALT и/или AST.

Други важни несакани реакции се: срцеви нарушувања, хепатотоксичност, фрактури и алергиски алвеолит.

Абиратерон ацетат може да предизвика хипертензија, хипокалемија и задржување на течности како последица на фармакодинамиката и механизмот на дејство. Во фаза 3 студиите, очекуваните несакани реакции од минералокортикоидите почесто биле забележани кај пациентите третирани со абиратерон ацетат отколку кај пациенти на плацебо: хипокалемија 18% наспроти 8%, хипертензија 22% наспроти 16% и ретенција на течности (периферен едем) 23% наспроти 17%, соодветно. Кај пациентите третирани со абиратерон ацетат наспроти пациентите третирани со плацебо: СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events верзија 4.0) степен 3 и 4 хипокалемија биле забележани кај 6% наспроти 1%; (СТСАЕ, верзија 4.0) степен 3 или 4 хипертензија биле забележани кај 7% наспроти 5%, и ретенција на течност (периферен едем) степен 3 или 4 се јавила кај 1% наспроти 1% од пациентите, соодветно.

Несаканите реакции од минералокортикоидите воглавно успешно се третираат со лекови. Истовремената употреба на кортикостероиди ја редуцира инциденцата и тежината на несаканите реакции (видете дел 4.4).

Табеларен приказ на несаканите реакции

Во студиите на пациенти со напредната форма на метастазиран тумор на простата кои користеле лутеинизирачки хормон-ослободувачки хормон (LHRH) аналози или претходно биле третирани со орхиектомија, абиратерон ацетат бил аплициран во доза од 1000 mg/ден во комбинација со ниска доза преднизон или преднизолон (5 mg или 10 mg/ден зависно од индикацијата).

Несаканите реакции забележани за време на клиничките студии и во пост-маркетиншкиот период, се наведени подолу во табелата, по честотата на нивно јавување. Според фреквенцијата на јавување несаканите реакции се класифицирани како: многу чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); помалку чести ($\geq 1/1,000$ до $1/100$) ретки ($\geq 1/10,000$ до $1/1,000$); многу ретки ($< 1/10,000$) и несакани реакции со непозната честота на јавување (фреквенцијата не може да биде определена според достапните податоци).

Во секоја категорија, несаканите реакции се прикажани според опаѓање на интензитетот.

Табела 1: Несакани реакции пријавени за време на клиничките студии и по пуштање на лекот во промет

Класи на органи и системи	Несакани реакции и фреквенција на јавување
Инфекции и инфестации	многу чести: уринарни инфекции чести: сепса
Нарушувања на имуниот систем	непозната фреквенција: анафилактични реакции
Нарушувања на ендокриниот систем	помалку чести: адренална инсуфициенција

Нарушувања на метаболизмот и исхраната	многу чести: хипокалемија чести: хипертриглицеридемија
Нарушувања на срцето	чести: срцева слабост*, ангина пекторис, атријална фибрилација, тахикардија помалку чести: други аритмии непозната фреквенција: миокарден инфаркт, пролонгирање на QT (видете дел 4.4 и 4.5)
Васкуларни нарушувања	многу чести: хипертензија
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	ретки: алергиски алвеолитис ^a
Гастроинтестинални нарушувања	многу чести: дијареа чести: диспепсија
Хепатобилијарни нарушувања	многу чести: покачено ниво на аланин аминотрансфераза и / или аспартат аминотрансфераза ^б ретки: фулминантен хепатитис, акутна хепатална инсуфициенција
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	чести: осип
Нарушувања на мускулите, коските и сврзното ткиво	помалку чести: миопатија, рабдомиолиза
Нарушувања на бубрезите и уринарниот систем	чести: хематурија
Општи нарушувања и нарушувања на местото на апликација	многу чести: периферен едем
Повреди, труења и компликации	чести: фрактури**

*Срцевата слабост исто така вклучува конгестивна срцева слабост. лево вентрикуларна дисфункција и намалена ежекциона фракција

**фрактурите вклучуваат остеопороза и сите фрактури со исклучок на патолошките фрактури

^a Спонтани пријави од пост-маркетиншкото следење

^б Зголемено ниво на аланин аминотрансфераза (ALT) и/или аспартат аминотрансфераза (AST) вклучува: зголемен ALT, зголемен AST и абнормална хепатална функција.

Следниве СТСАЕ (верзија 4.0) степен 3 несакани реакции се појавиле кај пациентите третирани со абиратерон ацетат: хипокалемија 5%, инфекции на уринарен тракт 2%, зголемени вредности на ALT и/или AST 4%, хипертензија 6%, фрактури 2%; периферен едем, срцева слабост и атријална фибрилација по 1%. СТСАЕ (верзија 4.0) Степен 3 хипертриглицеридемија и ангина пекторис се јавиле кај < 1 % од пациентите. СТСАЕ (верзија 4.0) степен 4 уринарна инфекција, зголемен ALT и/или AST, хипокалемија, срцева слабост, атријална фибрилација и фрактури се јавиле кај помалку од 1% од пациентите.

Повисока инциденца на хипертензија и хипокалемија била регистрирана кај хормон-сензитивната популација (студија 3011). Хипертензија била пријавена кај 36.7% од

пациентите од хормон-сензитивната популација (студија 3011) споредено со 11.8% и 20.2% во студиите 301 и 302, соодветно.

Хипокалемија била забележана кај 20.4% од пациентите од хормон-сензитивната популација (студија 3011) споредено со 19.2% и 14.9% во студиите 301 и 302, соодветно. Инциденцата и сериозноста на несаканите дејства биле повисоки во подгрупата на пациенти со почетен ECOG2 статус на перформанси и кај постарите пациенти (≥ 75 години)

Опис на селектирани несакани реакции

Кардиоваскуларни реакции

Од трите студии од фаза 3 биле исклучени пациентите со неконтролирана хипертензија, клинички значајна срцева болест манифестирана преку миокарден инфаркт или артериска тромбоза во последните 6 месеци, тешка или нестабилна ангина пекторис или NYHA Класа III или IV срцева слабост (студија 301) или Класа II до IV срцева слабост (студија 3011 и 302) или срцева ежекциона фракција $< 50\%$. Сите пациенти вклучени во студијата (и оние на активна супстанција и оние со плацебо третман) биле истовремено третирани со андроген депривациона терапија, најчесто со употреба на LHRH аналози што било асоцирано со појава на дијабет, миокарден инфаркт, цереброваскуларни инциденти и ненадејна срцева смрт. Инциденцата на несакани кардиоваскуларни реакции во студиите од фаза 3 кај пациентите кои употребувале абиратерон ацетат споредено со пациентите што земале плацебо била: атријална фибрилација 2.6% наспроти 2.0%, тахикардија 1.9% наспроти 1.0%, ангина пекторис 1.7% наспроти 0.8%, срцева слабост 0.7% наспроти 0.2% и аритмија 0.7% наспроти 0.5%.

Хепатотоксичност

Кај пациентите на терапија со абиратерон ацетат била пријавена хепатотоксичност со зголемени вредности на ALT, AST и вкупен билирубин. Низ сите клинички студии од фаза 3, хепатотоксичност од степен 3 и 4 (на пр. зголемени вредности за ALT или AST > 5 x ULN или зголемен билирубин > 1.5 x ULN) биле пријавени кај околу 6% од пациентите третирани со абиратерон ацетат и тоа обично во првите 3 месеци по почетокот на третманот. Во Студијата 3011, степен 3 или 4 на хепатотоксичност бил забележан кај 8.4% од пациентите третирани со абиратерон ацетат. Кај десет пациенти кои примале абиратерон ацетат терапијата била прекината заради појава на хепатотоксичност; два од нив имале степен 2, шест имале степен 3 хепатотоксичност, и два пациенти биле со степен 4 на хепатотоксичност. Ниту еден пациент од студијата 3011 не починал од хепатотоксичните ефекти.

Во клиничките студии од фаза 3, пациентите со покачени базални вредности на ALT или AST пред третманот имале поголема веројатност да имаат покачени вредности на функционалните тестови на црниот дроб споредено со оние пациенти кои имале нормални вредности на почеток од терапијата. При појава на пораст на вредностите за ALT или AST > 5 x ULN или зголемување на нивото на билирубин > 3 x ULN, третманот со абиратерон ацетат бил привремено или трајно прекинат. Во два конкретни случаи дошло до изразени зголемувања на резултатите од функционалните хепатални тестови (видете дел 4.4).

Кај овие двајца пациенти кои биле со нормални вредности на почеток од третманот дошло до пораст на ALT или AST за 15 до 40 x ULN и на вредностите на билирубинот за 2 до 6 x

ULN. Прекилот на терапијата со абиратерон ацетат кај двајцата пациенти резултирал со нормализација на хепаталната функција и едниот пациент бил повторно третиран без рекурентно зголемување на вредностите. Во студијата 302 кај 35 (6.5%) од пациентите третирани со абиратерон ацетат биле забележани зголемувања на нивоата на ALT или AST од степен 3 или 4.

Промените во концентрациите на аминокотрансферазите биле решени кај сите освен кај 3 пациенти (2 пациенти со нови мултипли метастази на црниот дроб и 1 пациент со покачување на AST вредноста околу 3 недели по апликација на последната доза абиратерон ацетат). Во клиничките студии од фаза 3 прекин на третманот како резултат на покачувањата на ALT и AST или заради абнормална хепатална функција бил пријавен кај 1.1% и 0.6% од пациентите третирани со абиратерон ацетат и плацебо, соодветно. Не се пријавени смртни случаи како резултат на хепатотоксичност.

Во клиничките студии, ризикот за хепатотоксичност бил ублажен со исклучување на пациенти со хепатитис или значителни абнормалности на тестовите за функцијата на црниот дроб пред почеток со третманот. Од студијата 3011 биле исклучени пациентите со почетна вредност за ALT и AST $> 2.5 \times \text{ULN}$, билирубин $> 1.5 \times \text{ULN}$ или оние со активен или симптоматски вирусен хепатитис или хронична хепатална болест, асцитес или нарушено крвавење заради хепатална дисфункција.

Во студијата 301, пациентите со почетни вредности на ALT и AST $\geq 2.5 \times \text{ULN}$ без присутни метастази на црниот дроб или $> 5 \times \text{ULN}$ со хепатални метастази биле исклучени. Во студијата 302, пациентите со метастази на црниот дроб не биле квалификувани за да учествуваат во студијата и пациенти со почетни вредности за ALT и AST $\geq 2.5 \times \text{ULN}$ биле исклучени.

Кај пациентите кај кои се развиле абнормални вредности на хепаталните функционални тестови за време на клиничките студии терапијата била прекината и повторното лекување било дозволено само доколку резултатите од тестовите се вратат на почетното ниво (видете дел 4.2). Пациентите кај кои се јавил пораст на вредностите на ALT и AST $> 20 \times \text{ULN}$ не биле повторно третирани. Безбедноста од повторен третман кај такви пациенти е непознат. Механизмот за појава на хепатотоксичност не е разјаснет.

Пријавување на суспектните несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници треба да го пријават секое сомнително несакано дејство преку Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата: <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Искуството со предозирање со абиратерон ацетат е ограничено.

Не постои специфичен антидот. Во случај на предозирање, треба да се прекине со администрација на лекот и да се преземат општи супортивни мерки, вклучително мониторинг за појава на аритмии, хипокалемија и за знаци и симптоми на задршка на течности. Хепаталната функција, исто така, треба да се следи.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевска група: ендокрина терапија, други хормонални антагонисти и сродни агенси; АТЦ код: L02BX03

Механизам на дејство

Абиратерон ацетат *ин vivo се* конвертира до абиратерон, андроген бисинтетски инхибитор.

Специфично, абиратеронот селективно го инхибира ензимот 17 алфа хидроксилаза/C17,20-лијаза (CYP17). Овој ензим се лачи ендогено и е потребен за андрогена биосинтеза во тестикуларните, надбубрежните и простатичните туморни ткива. CYP17 ја катализира конверзијата од прегненолон и прогестерон во прекуртори на тестостеронот, ДНЕА и андростенедион, соодветно, преку 17 алфа -хидроксилација и расцеп на врската меѓу C17, 20. Инхибицијата на CYP17 исто така резултира во зголемување на продукцијата на минералкортикоидите од надбубрежните жлезди (видете дел 4.4).

Андроген-сензитивниот карцином на простатата реагира на третманот со намалување на нивото на андрогените. Андроген депривационите терапии, како што е третманот со LHRH аналозите или орхиектомија, ја намалуваат продукцијата на андрогени во тестисите, меѓутоа не влијаат на продукцијата на андрогени од надбубрежните жлезди или во туморот. Третманот со абиратерон ацетат го намалува серумскиот тестостерон до незабележителни нивоа (користејќи комерцијални тестови) кога е даден заедно со LHRH аналозите (или орхиектомија).

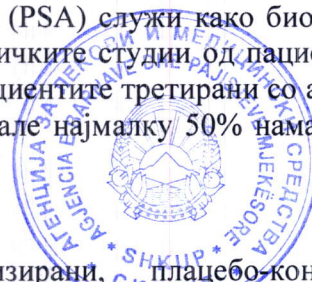
Фармакодинамски ефекти

Абиратерон ацетат го намалува серумскиот тестостерон и другите андрогени до ниво помало од она кое се постигнува само со користење на LHRH аналози или со орхиектомија. Ова е резултат од селективна инхибиција на CYP17 ензимот потребен за андрогена биосинтеза. Простата специфичниот антиген (PSA) служи како биомаркер кај пациентите со тумор на простатата. Во фаза 3 од клиничките студии од пациентите кои имале неуспех со хемотерапијата со таксани, 38% од пациентите третирани со абиратерон ацетат наспроти 10% од нив третирани со плацебо, имале најмалку 50% намалување на почетните нивоа на PSA.

Клиничка ефикасност и безбедност

Ефикасноста била утврдена во три рандомизирани, плацебо-контролирани мултицентрични фаза 3 клинички студии (студија 3011, 302 и 301) на пациенти со високо ризичен метастатски хормон-сензитивен карцином на простата (mHSPC) и метастатски тумор на простатата резистентен на кастрација (mCRPC).

Во студијата 3011 биле вклучени пациенти со новодијагностициран (во период од 3 месеци од рандомизацијата) mHSPC со високо-ризични прогностички фактори.



Прогноза со висок ризик е дефинирана како присуство на најмалку 2 од следните 3 фактори на ризик: (1) Gleason-ов резултат од ≥ 8 ; (2) присуство на ≥ 3 коскени лезии при скен на коски, (3) присуство на мерливи висцерални (со исклучок на лимфни јазли) метастази. Во активниот протокол на пациентите им бил даван абиратерон ацетат во дневна доза од 1,000 mg во комбинација со ниска доза на преднизон (5 mg, еднаш на ден) како дополнување на стандардната терапија-ADT (LHRH агонист или орхиектомија). Пациентите од контролниот протокол примале ADT и плацебо наместо абиратерон ацетат и преднизон.

Во студијата 302 биле вклучени пациенти кои претходно не примале доцетаксел; додека во студија 301 биле вклучени пациенти кои претходно примале доцетаксел. Пациентите користеле LHRH аналози или претходно биле третирани со орхиектомија. Во делот на студијата каде пациентите примале терапија со активна супстанција, абиратерон ацетат бил даван во доза од 1000 mg дневно во комбинација со ниска доза преднизон или преднизолон 5 mg двапати дневно. Контролните пациенти примале плацебо и ниска доза преднизон или преднизолон 5 mg двапати дневно.

Независно, промените во серумската концентрација на PSA не секогаш го предвидуваат клиничкиот бенефит. Затоа, во сите три студии било препорачано пациентите да останат на третманите предвидени со студијата, сè додека не се појави некој критериум за прекин на терапијата (подолу наведен, за секоја студија).

Во сите студии не бил дозволен спиронолактон, бидејќи спиронолактонот се врзува за андрогениот рецептор и може да ги зголеми нивоата на PSA.

Студија 3011 (пациенти со новодијагностициран, високо ризичен mHSPC)

Средната возраст на испитаниците од студијата 3011, (n=1199) била 67 години. Бројот на пациенти третирани со абиратерон ацетат по раси бил: бела раса 832 (69.4%), црна раса 25 (2.1%), азијати 246 (20.5%), други 80 (6.7%) и непознато/непријавени 13 (1.1%), амерички индијанци или домородци од Аљаска 3 (0.3%). За 97% од пациентите ECOG перформанс статусот бил 0 или 1. Пациентите со докажани метастази на мозок, неконтролирана хипертензија, значајна срцева болест или срцево затајување од NYHA Класа II- IV биле исклучени од студијата.

Од студијата биле исклучени и пациентите кои претходно примале фармакотерапија, радијациона терапија или имале хируршка интервенција за третман на метастазиран карцином на простата со исклучок на примена на ADT до три месеци или примен еден курс на палијативна радијација или хируршка интервенција за третман на симптомите на метастатската болест.

Ко-примарни параметри на ефикасност биле севкупното преживување (overall survival-OS) и преживувањето без радиографски знаци за прогресија (progression-free survival - rPFS).

Дополнително на ко-примарните параметри на ефикасност, бенефитот бил проценет и преку времето до појава на промени поврзани со коскениот ткиво, времето до последователна терапија за карцином на простата, времето до започнување со цитотоксична хемотерапија, времето до прогресија на болката и времето до PSA прогресија. Третманите во студијата траеле сè до појава на прогресија на болеста, по барање на пациентот, при појава на знаци на нетолерабилна токсичност или смрт.

Преживување без радиографска прогресија на болеста е дефинирано како време од рандомизацијата до појава на радиографски знаци на прогресија на болеста или смрт од било која причина. Радиографска прогресија вклучува знаци на прогресија при скен на коски (според модифицираната PCWG2) или прогресија на мекоткивните лезии на СТ или MRI (според RECIST 1.1).

Била регистрирана сигнификантна разлика во rPFS помеѓу двата протоколи од студијата (видете Табела 2 и Слика 1).

Табела 2 Преживување без радиографска прогресија – Стратифицирана анализа; Intent-to-treat популација (Студија PCR3011)

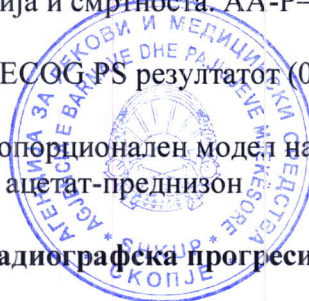
	Абиратерон ацетат со преднизон (AA-P)	Плацебо
Рандомизирани субјекти	597	602
Настан	239 (40.0%)	354 (58.8%)
Цензуриран	358 (60.0%)	248 (41.2%)
Време до настан (месеци)		
Средна вредност (95% CI)	33.02 (29.57, NE)	14.78 (14.69, 18.27)
Опсег	(0.0+, 41.0+)	(0.0+, 40.6+)
р вредност ^a	< 0.0001	
Коефициент на ризик (95% CI) ^b	0.466 (0.394, 0.550)	

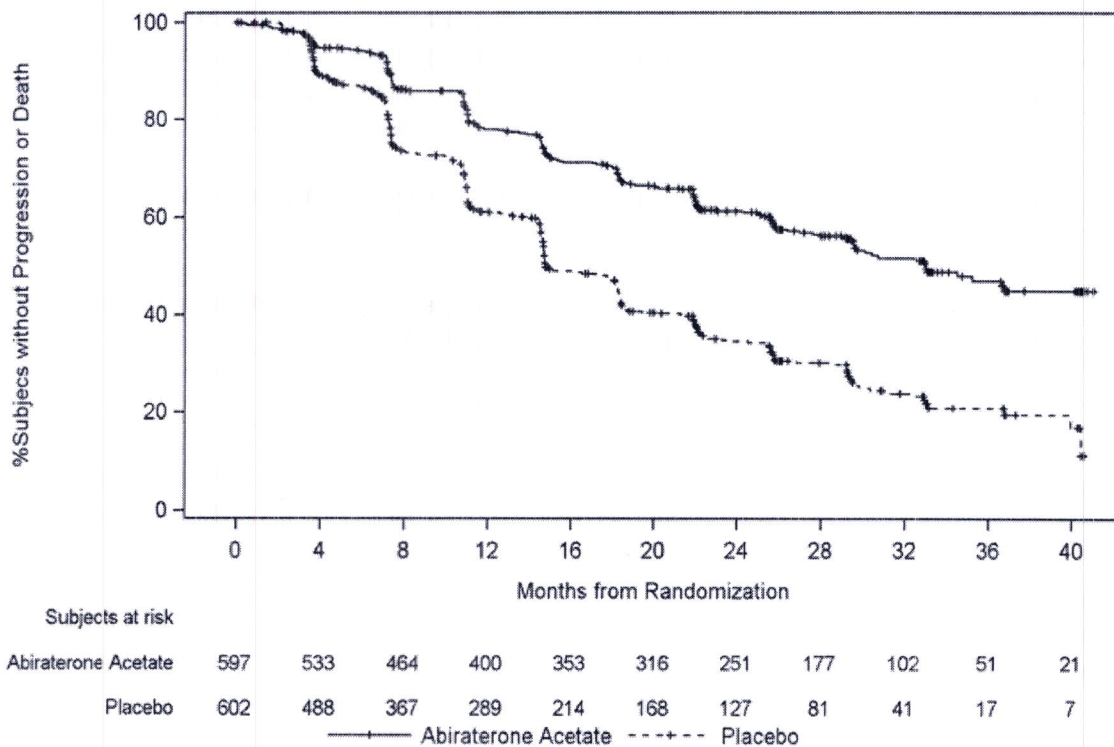
Забелешка: += цензурирана опсервација, NE (not estimable)=не може да се одреди. При одредување на rPFS се зема предвид радиографската прогресија и смртноста. AA-P= субјекти кои примиле абиратерон ацетат и преднизон.

^a р вредност изведена од log-rank тест стратифициран од ECOG PS резултатот (0/1 или 2) и присуство/отсуство на висцерални лезии

^b Коефициентот на ризик е изведен од стратифициран пропорционален модел на ризик. Коефициентот на ризик < 1 е во прилог на абиратерон ацетат-преднизон

Слика 1 Каплан Мејерова крива на преживување без радиографска прогресија; Intent-to-treat популација (Студија PCR3011)





Било забележано статистички значајно подобрување на OS во прилог на AA-P плус ADT протоколот со редуција на ризикот од смрт за 34% споредено со плацебо плус ADT протоколот (HR=0.66; 95% CI: 0.56, 0.78; $p < 0.0001$), (видете Табела 3 и Слика 2).

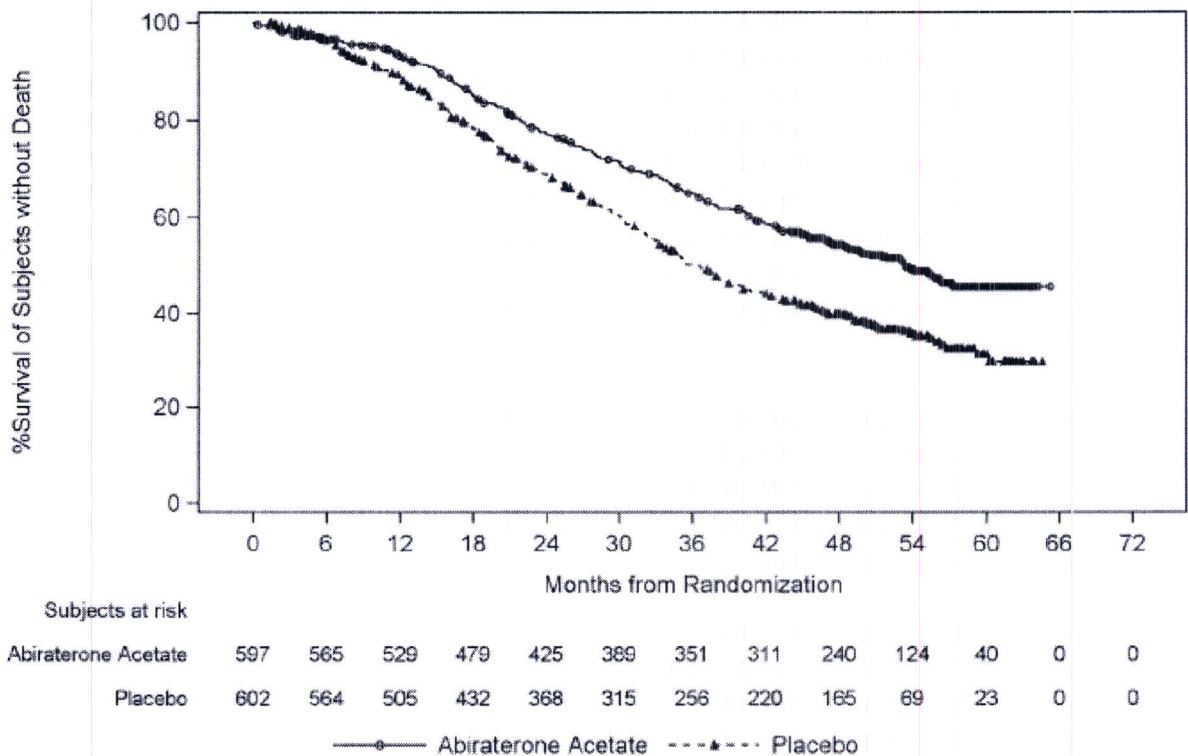
Табела 3 Вкупно преживување на пациентите третирани или со абиратерон ацетат или со плацебо во Студијата PCR3011 (Intention-to-treat анализа)

Вкупно преживување	Абиратерон ацетат со преднизон (N=597)	Плацебо (N=602)
Смртни случаи (%)	275 (46%)	343 (57%)
Средно преживување (месеци)	53.3	36.5
(95% CI)	(48.2, НП)	(33.5, 40.0)
Коефициент на ризик (95% CI) ¹	0.66 (0.56, 0.78)	

НП = не може да се процени

¹ Коефициентот на ризик е изведен од стратифициран пропорционален модел на ризик. Коефициентот на ризик < 1 е во прилог на абиратерон ацетат-преднизон.

Слика 2 Каптан Мејерова крива на вкупното преживување (OS); Intention-to-treat популација (Студија PCR3011)



Анализата на подгрупите постојано била во прилог на третманот со абиратерон ацетат. Ефектот на терапијата со AA-P врз rPFS и OS кај пре-специфицираните подгрупи бил супериорен и конзистентен со вкупната популација од студијата со исклучок на подгрупата со ECOG резултат 2 каде не бил забележан клинички бенефит но од ова не може да се изведе важен заклучок заради малиот број на испитаници (n=40).

Во дополние на забележаните подобрувања во севкупното преживување и rPFS, била забележана предност на третманот со абиратерон ацетат наспроти плацебо и за сите проспективно-дефинирани секундарни параметри на ефикасност.

Студија 302 (хемотераписки наивни пациенти)

Оваа студија вклучува пациенти кои се асимптоматски или слабо симптоматски и за кои хемотерапијата сè уште не е клинички индицирана. Резултатот од 0-1 на Brief Pain Inventory-short Form (BPI-SF) за болка во последните 24 часа бил сметан за асимптоматски, а за болка со резултат од 2-3 била сметана за средно симптоматска.

Во студијата 302 (n= 1,088) средната возраст на вклучени пациенти била 71 година за пациенти третирани со абиратерон ацетат плус преднизон или преднизолон и 70 години за пациенти третирани со плацебо плус преднизон или преднизолон. Бројот на пациенти третирани со абиратерон ацетат по раси била: бела раса 520 (95.4%), црна раса 15 (2.8%), азијати 4 (0.7%) и други 6 (1.1%). За 76% од пациентите ECOG перформанс статусот бил 0 и 1 за 24% за пациентите во двата дела на студијата. Песет проценти (50%) од пациентите имале само метастази на коските, дополнителни 31% од пациентите имале метастази и на коските и на меките ткива или на лимфните јазли и 19% имале метастази или само на

меките ткива или на лимфните јазли. Пациентите со висцерални метастази биле исклучени. Ко-примарните крајни точки за ефикасност биле: севкупно преживување и преживување без радиографска прогресија (rPFS). Во надополнение на крајните точки, бенефитот бил проценет и преку потребното време за употреба на опијати за третман на болка како резултат на канцер, времето за започнување со цитотоксична хемотерапија, времето до влошување на ECOG перформанс резултатот за ≥ 1 поен и времето за PSA прогресија базирана на Простата Канцер Работна група - 2 (Prostate Cancer Working Group 2-PCWG2) критериуми. Третманите во студијата биле прекинати во време на јасна клиничка прогресија. Третманите можат исто да бидат дисконтинуирани во време на потврдена радиографска прогресија според проценка на истражувачот кој ја води студијата.

Преживувањето без радиографска прогресија (rPFS) било оценето со употреба на секвенцијални имиџинг студии дефинирани преку PCWG2 критериумите (за лезии на коските) и модифицирани критериуми за Евалуација на Одговор при Солидни Тумори (RECIST критериуми) (за меко ткивни лезии). Анализите на rPFS користеле централно-пре радиографска процена на прогресијата.

Во планираните rPFS имало 401 настан, односно кај 150 (28%) од пациентите третирани со абиратерон ацетат и 251 (46%) од пациентите третирани со плацебо имало радиографски докази за прогресијата или починале. Била забележана значајна разлика во rPFS помеѓу групите на третман. (видете Табела 4 и Слика 3).

Табела 4: Студија 302: Преживување без радиографска прогресија кај пациентите третирани или со абиратерон ацетат или со плацебо во комбинација со преднизон или преднизолон плус LHRH аналози или кај пациенти со претходна орхиектомија

	Абиратерон ацетат (N = 546)	Плацебо (N = 542)
Преживување без радиографска прогресија (rPFS)		
Прогресија или смрт	150 (28%)	251 (46%)
Просечна rPFS во месеци (95% CI)	Не е достигнато (11.66; NE)	8.3 (8.12; 8.54)
p вредност*		< 0.0001
Коефициент на ризик ** (95% CI)		0.425 (0.347; 0.522)

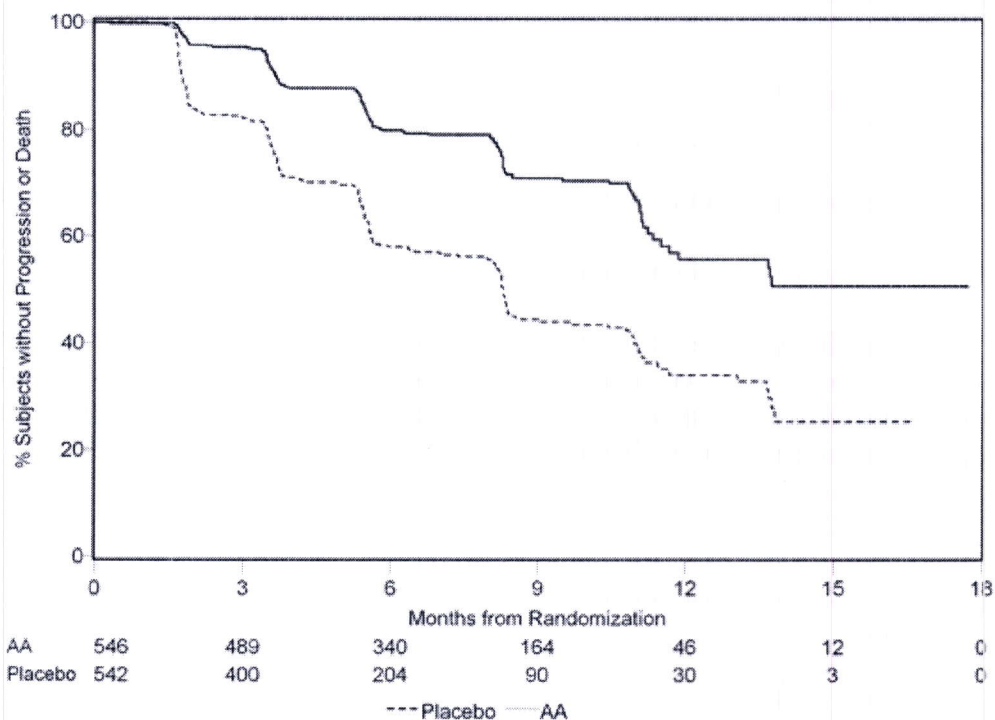
НП = Не е проценето

*p-вредност изведена од log-rank тест стратифициран од почетниот ECOG резултат (од 0 до 1)

**Коефициент на ризик < 1 оди во прилог на абиратерон ацетат



Слика 3: Каплан Мејеровите криви за преживување без радиографска прогресија кај пациентите третирани или со абиратерон ацетат или плацебо во комбинација со преднизон или преднизолон плус LHRH аналози или со претходна орхиектомија

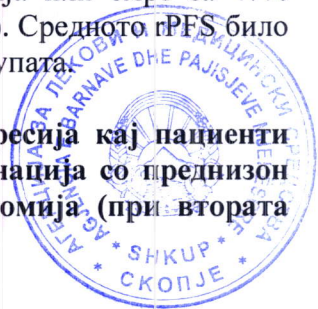


AA=абиратерон ацетат

Меѓутоа, било продолжено со собирање податоци од пациентите до датумот на втората привремена анализа на Севкупно Преживување (OS). Истражувачкиот радиографски преглед на rPFS изведен како продолжение на сензитивната анализа е презентираан во Табела 5 и Слика 4.

Шестотини и седум (607) субјекти имале радиографска прогресија или умреле: 271 (50%) во групата со абиратерон ацетат и 336 (62%) во групата со плацебо. Третманот со абиратерон ацетат го намалил ризикот од радиографска прогресија или смрт за 47% споредено со плацебо (HR = 0.530; 95% CI: [0.451; 0.623], p < 0.0001). Средното rPFS било 16,5 месеци во абиратерон ацетат групата и 8,3 месеци во плацебо групата.

Табела 5: Студија 302: Преживување без радиографска прогресија кај пациенти третирани или со абиратерон ацетат или со плацебо во комбинација со преднизон или преднизолон плус LHRH аналози или претходна орхиектомија (при втората привремена анализа на OS- прегледот на истражувачот)



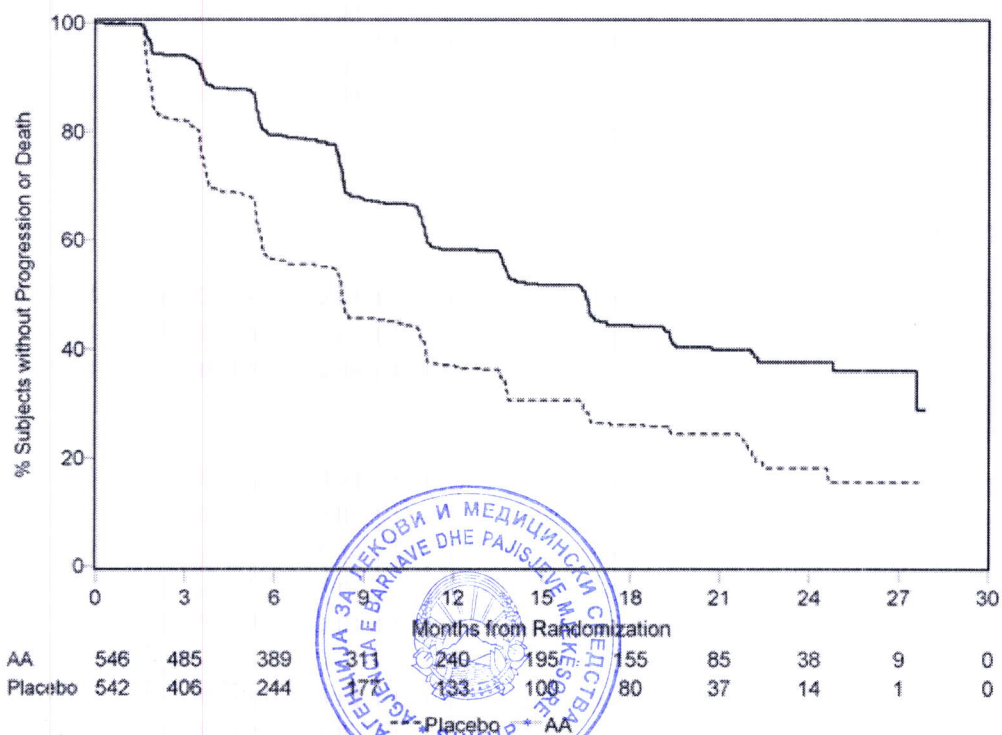
Абиратерон ацетат	Плацебо
-------------------	---------

	(N = 546)	(N = 542)
Преживување без радиографска прогресија (rPFS)		
Прогресија или смрт	271 (50%)	336 (62%)
Просечна rPFS во месеци (95% CI)	16.5 (13.80; 16.79)	8.3 (8.05; 9.43)
p вредност*	< 0.0001	
Коефициент на ризик ** (95% CI)	0.530 (0.451; 0.623)	

*p-вредност изведена од log-rank тест стратифициран од почетниот ECOG резултат (од 0 до 1)

**Коефициент на ризик < 1 оди во прилог на абиратерон ацетат

Слика 4: Каплан Мејеровите криви за преживување без радиографска прогресија кај пациентите третирани или со абиратерон ацетат или плацебо во комбинација со преднизон или преднизолон плус LHRH аналози или со претходна орхиектомија (при втората привремена анализа на OS- прегледот на истражувачот)



AA = абиратерон ацетат

Планираната анализа за севкупното преживување била спроведена по регистрација на 333 смртни случаи. Студијата била отворена врз основа на опсегот на забележаниот клинички бенефит и на пациентите во плацебо групата им бил даден третман со абиратерон ацетат.

Севкупното преживување било подолго за пациентите од групата споредено со плацебо со редуција на ризикот од смрт за 25% (HR = 0.752; 95% CI: [0.606; 0.934], p = 0.0097). Р вредноста од 0.0097 не ја задоволува претходно утврдената вредност за статистичка значајност (видете табела 4). Продолжено е следење на преживувањето.

Финалната анализа за севкупното преживување била спроведена откако биле забележани 741 смртни случаи (по просечно следење од 49 месеци). Шеесет и пет проценти (65%; 354 од 546) од пациентите третирани со абиратерон ацетат, споредено со 71% (387 од 542) од пациентите третирани со плацебо, починале. Бил покажан статистички значаен бенефит за вкупното преживување во групата пациенти третирани со абиратерон ацетат, со намалување на ризикот од смрт за 19,4% (HR = 0.806; 95% CI: [0.697; 0.931], p = 0.0033) и подобрување на просечното преживување од 4,4 месеци (абиратерон ацетат 34,7 месеци, плацебо 30,3 месеци) (видете Табела 6 и Слика 5). Ова подобрување било покажано иако 44% од пациентите во плацебо групата примиле абиратерон ацетат како последователна терапија.

Табела 6: Студија 302: Севкупно преживување на пациенти третирани или со абиратерон ацетат или со плацебо во комбинација со преднизон или преднизолон и LHRH аналози или претходна орхиектомија.

	Абиратерон ацетат (N = 546)	Плацебо (N = 542)
Привремена анализа на преживување		
Смртност (%)	147 (27%)	186 (34%)
Средно преживување (месеци) (95% CI)	Не е постигнато (NE; NE)	27.2 (25.95; NE)
p вредност*	0.0097	
Коефициент на ризик** (95% CI)	0.752 (0.606; 0.934)	
Крајна анализа на преживување		
Смртност (%)	354 (65%)	387 (71%)
Средно вкупно преживување (месеци) (95% CI)	34.7 (32.7; 36.8)	30.3 (28.7; 33.3)
p вредност*	0.0033	
Коефициент на ризик** (95% CI)	0.806 (0.697; 0.931)	

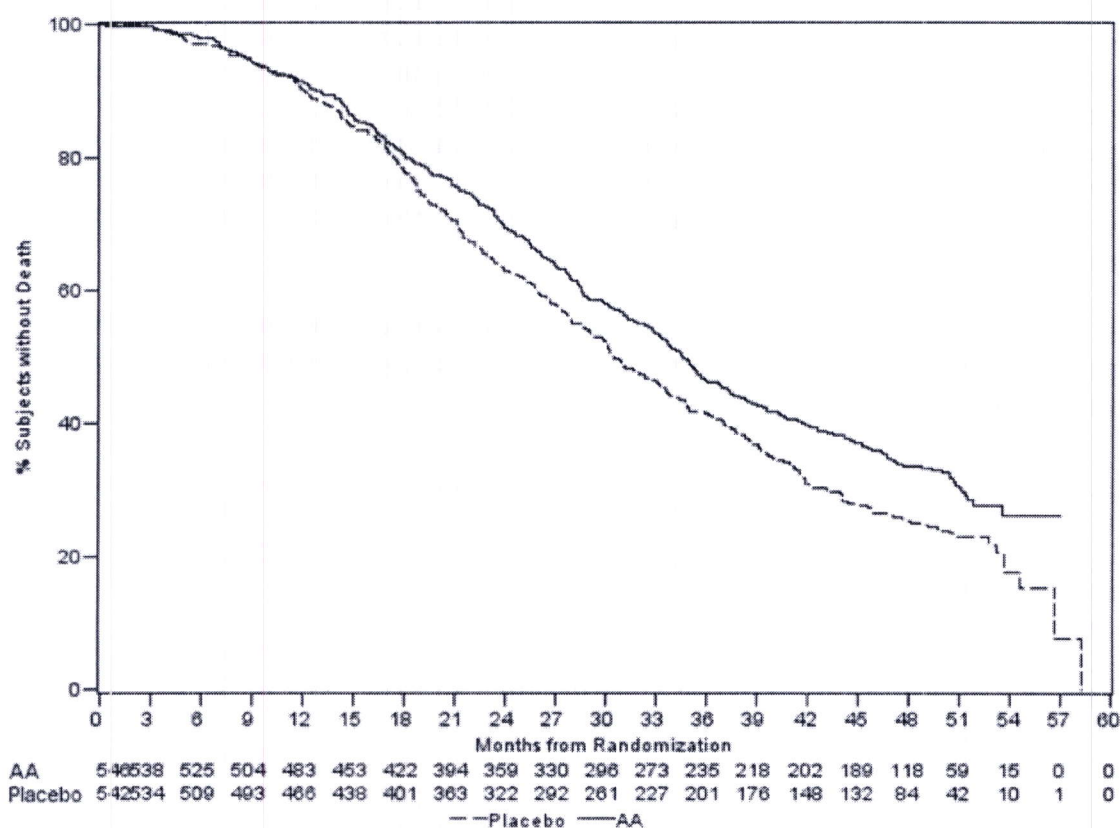


HP = He e проценето

*p-вредност изведена од log-rank тест стратифициран од почетниот ECOG резултат (од 0 до 1)

**Коефициент на ризик < 1 оди во прилог на абиратерон ацетат

Слика 5: Каплан Мејерови криви на преживување кај пациентите третирани со абиратерон ацетат или плацебо во комбинација со преднизон или преднизолон плус аналози на LHRH или претходна орхиектомија (крајна анализа)



AA = абиратерон ацетат

Во дополние на забележаните подобрувања во севкупното преживување и rPFS, во продолжение се дадени и останатите предности на третманот со абиратерон ацетат наспроти плацебо за сите секундарни параметри на ефикасност.

Време до PSA прогресија основано на PCWG2 критериуми:

Средното време до PSA прогресија било 11.1 месеци кај пациентите кои примале абиратерон ацетат и 5.6 месеци кај пациентите кои примале плацебо (HR = 0.488; 95% CI: [0.420; 0.568], p < 0.0001). Времето до PSA прогресија било отприлика двојно подолго кај пациентите кои примале абиратерон ацетат (HR=0,488). Процентот на пациенти со

потврден PSA одговор бил повисок во абиратерон ацетат групата отколку во плацебо групата (62% наспроти 24%; $p < 0,0001$). Кај пациентите со детектибилна болест на меките ткива, бил регистриран сигнификантно повисок број на комплетни и парцијални тумор-одговори при употреба на абиратерон ацетат.

Време до употреба на опијати за третман на болката предизвикана од канцерот: Средното време до употреба на опијати за болка од туморот на простата при крајната анализа изнесувало 33.4 месеци кај пациентите третирани со абиратерон ацетат, а 23.4 месеци за пациентите кои примале плацебо (HR = 0.721; 95% CI: [0.614; 0.846], $p < 0.0001$).

Време до започнување со цитотоксична терапија: Средното време до започнување со употреба на цитостатици било 25.2 месеци кај пациентите третирани со абиратерон ацетат и 16.8 месеци кај пациентите кои примале плацебо (HR = 0.580; 95% CI: [0.487; 0.691], $p < 0.0001$).

Време до влошување во ECOG резултатот на перформанси за ≥ 1 поен: Средното време до влошување во ECOG статусот на перформанси за ≥ 1 поен било 12.3 месеци за пациентите кои примале абиратерон ацетат и 10.9 месеци за пациентите кои примале плацебо (HR = 0.821; 95% CI: [0.714; 0.943], $p = 0.0053$).

Следните завршни крајни точки прикажуваат статистички значајна предност во корист на третманот со абиратерон ацетат:

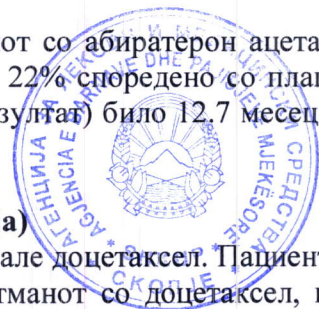
Објективен одговор: Објективниот одговор бил дефиниран како процент на испитаници со мерлива болест и постигнат комплетен или делумен одговор според RECIST критериумите (за да биде сметана за таргет лезија почетната големина на лимфен јазол требала да е ≥ 2 cm). Процентот на испитаници со мерлива болест на почеток од студијата кои постигнале објективен одговор бил 36% во абиратерон ацетат групата и 16% во плацебо групата ($p < 0.0001$).

Болка: Третманот со абиратерон ацетат значајно го редуцирал ризикот од прогресија на просечниот интензитет на болка за 18% споредено со плацебо ($p=0.0490$). Средното време до прогресија било 26.7 месеци во абиратерон ацетат групата и 18.4 месеци во плацебо групата.

Времето до опаѓање на FACT-P (вкупен резултат): Третманот со абиратерон ацетат го намалил ризикот од опаѓање на FACT-P (вкупен резултат) за 22% споредено со плацебо ($p=0.0028$). Средното време до опаѓање на FACT-P (вкупен резултат) било 12.7 месеци во абиратерон ацетат групата и 8.3 месеци во плацебо групата.

Студија 301 (пациенти кои претходно примале хемотерапија)

Во студијата 301 биле вклучени пациенти кои претходно примале доцетаксел. Пациентите не морале да манифестираат прогресија на болеста при третманот со доцетаксел, иако токсичноста од оваа хемотерапија може да води до прекин на терапијата. Пациентите ја



примале терапијата од студијата се до PSA прогресија (потврдено зголемување од 25% од почетното ниво на пациентот) заедно со протокол-дефинирана радиографска прогресија и симптоматска или клиничка прогресија. Пациентите кои претходно примале кетоконазол за карцином на простата биле исклучени од студијата..
Примарен параметар за ефикасност било севкупното преживување.

Средната возраст на вклучените пациенти била 69 години (од 39 до 95 години). Бројот на пациенти третирани со абиратерон ацетат по расни групи бил: бела раса 737 (93.2%), црна раса 28 (3.5%), азијати 11 (1.4%) и други 14 (1.8%). Единаесет проценти од вклучените пациентите имале ECOG резултат на перформанси 2; 70 % имале радиографски доказ за прогресијата на болеста со или без PSA прогресија: 70% претходно имале примано цитотоксична терапија и 30% имале примано две. Кај 11 % од пациентите третирани со абиратерон ацетат биле присутни хепатални метастази.

Во планираните анализи спроведени по завршување на студијата биле регистрирани 552 смртни случаи, односно починале 42% (333 од 797) од пациентите третирани со абиратерон ацетат споредено со 55% (219 од 398) од пациентите третирани со плацебо. Кај пациентите третирани со абиратерон ацетат било регистрирано статистички значајно подобрување во средното севкупно преживување (Видете табела 7).

Табела 7: Севкупно преживување на пациентите третирани или со абиратерон ацетат или плацебо во комбинација со преднизон или преднизолон плус LHRH аналози или претходна орхиектомија

	Абиратерон ацетат (N = 797)	Плацебо (N = 398)
Примарна анализа на преживувањето		
Смртност (%)	333 (42%)	219 (55%)
Средно преживување (месеци) (95% CI)	14.8 (14.1; 15.4)	10.9 (10.2; 12.0)
p вредност ^a	< 0.0001	
Коефициент на ризик (95% CI) ^b	0.646 (0.543; 0.768)	
Дополнета анализа на преживувањето		
Смртност (%)	501 (63%)	274 (69%)
Средно преживување (месеци) (95% CI)	15.8 (14.8; 17.0)	11.2 (10.4; 13.1)
Коефициент на ризик (95% CI) ^b	0.740 (0.638; 0.859)	

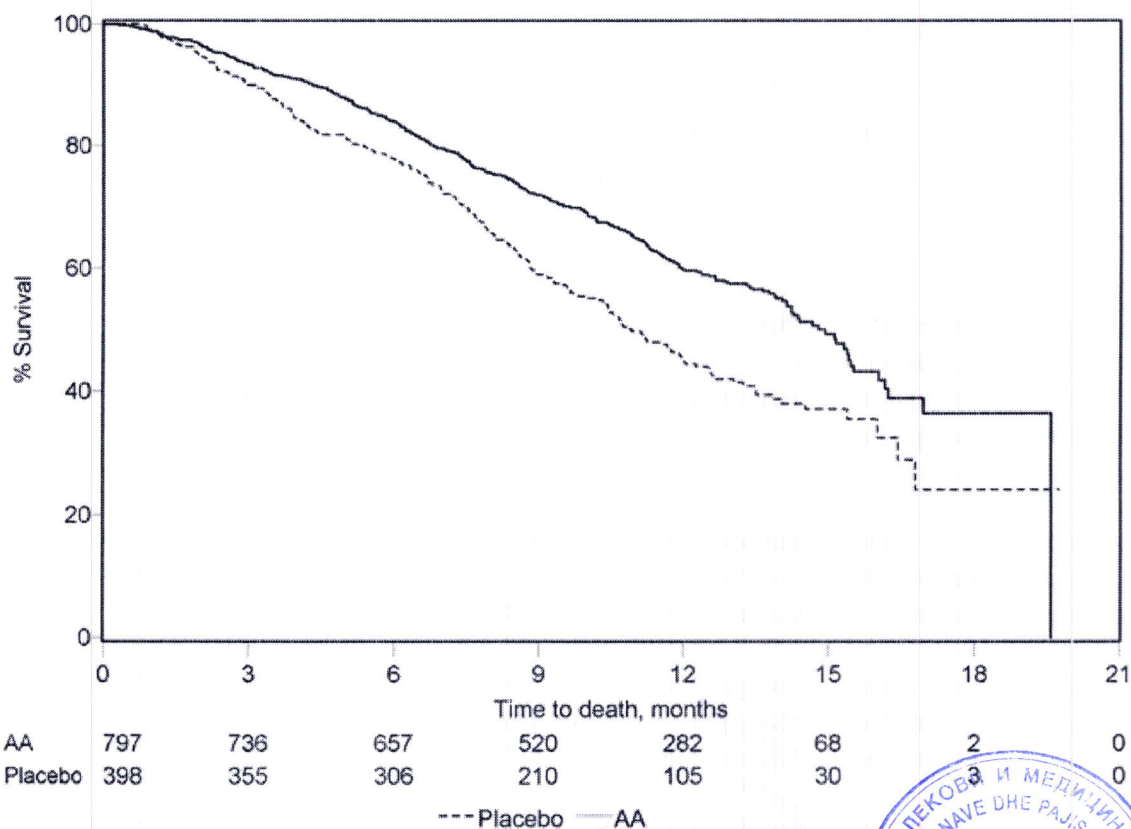
^ap-вредноста е изведена од log-rank тест, стратифициран од почетниот ECOG резултат (0-1 наспроти 2), резултатот за болка (отсутна наспроти присутна), број на претходни

хемотераписки режими (1 наспроти 2) и тип на прогресија на болеста (само PSA наспроти радиографска)

^b Коэффициентот на ризик е изведен од стратифициран пропорционален модел на ризик. Коэффициентот на ризик < 1 е во прилог на абиратерон ацетат.

Во сите временските точки на евалуација по почетните неколку месеци терапија, преживеале поголем број на пациенти третирани со абиратерон ацетат, споредено со пациентите кои примале плацебо (видете слика 6).

Слика 6: Каплан Мејерови криви на преживување кај пациентите третирани со абиратерон ацетат или со плацебо во комбинација со преднизон или преднизолон плус LHRH аналози или претходна орхиектомија

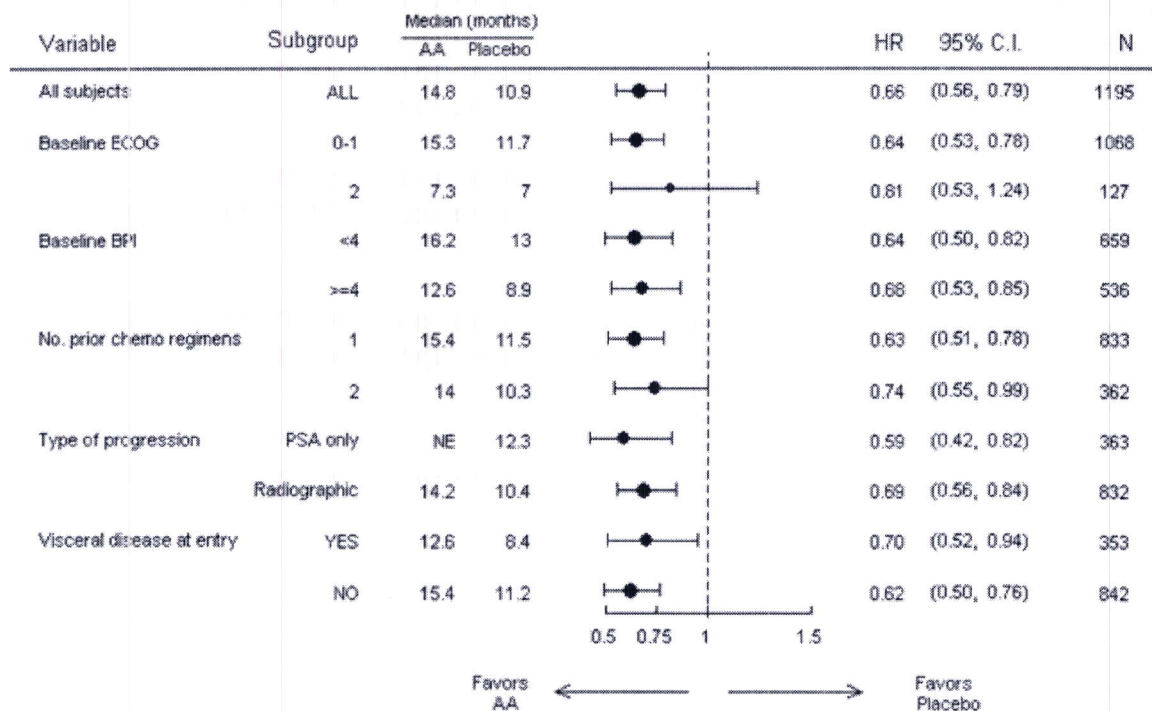


AA= абиратерон ацетат

Анализите на преживување на подгрупите покажале конзистентен бенифит во однос на преживувањето во прилог на абиратерон ацетат (видете Слика 7).

Слика 7: Свкупно преживување по подгрупи: коэффициентот на ризик и 95% интервал на доверливост





AA= абиратерон ацетат; BPI=Brief Pain Inventory;

C.I.=Интервал на доверливост;

ECOG-статус на перформанси според Eastern Cooperative Oncology Group

HR=Коефициент на ризик;

NE= не е проценливо

Во дополние на забележаното подобрување на севкупното преживување, сите секундарни завршни точки на студијата биле во прилог на абиратерон ацетат и биле статистички значајни по прилагодувањето за повеќекратно тестирање:

Кај пациентите кои примаат абиратерон ацетат била регистрирана значително повисока стапка на одговор на PSA (дефиниран како намалување од $\geq 50\%$ во однос на почетното ниво), споредено со пациентите кои примале плацебо, 38% наспроти 10%, $p < 0.0001$.

Средното време до PSA прогресија било 10.2 месеци за пациенти третирани со абиратерон ацетат наспроти 6.6 месеци за пациентите кои примале плацебо (HR = 0.580; 95% CI: [0.462; 0.728], $p < 0.0001$).

Средното преживување без радиографска прогресија било 5.6 месеци кај пациентите третирани со абиратерон ацетат и 3.6 месеци кај пациенти кои примале плацебо (HR = 0.673; 95% CI: [0.585; 0.776], $p < 0.0001$).

Болка

Делот на пациенти кај кои имало олеснување на болката бил статистички значително повисок во абиратерон ацетат групата на пациенти споредено со плацебо групата (44% наспроти 27% $p=0.0002$). Пациент со соодветно намалување на болката е оној кој имал намалување на болката од најмалку 30% во однос на почетната вредност според BPI-SF резултатот на болка со најлош интензитет во последните 24 часа без притоа да ја зголеми примената на аналгетици, за време на 2 последователни евалуации одвоени со временски период од 4 недели.

За смирување на болката биле следени само пациентите со почетни вредности на резултатот за болка од ≥ 4 и барем еден пост-почетен резултат за болка ($n=512$).

Кај пациентите третирани со абиратерон ацетат бил регистриран помал процент на прогресија на болката споредено со пациентите кои земале плацебо: во 6-тиот месец (22% наспроти 28%), 12-тиот месец (30% наспроти 38%) и 18-тиот месец (35% наспроти 46%). Прогресијата на болката е дефинирана како зголемување на болката во однос на почетното ниво за $\geq 30\%$ во BPI-SF резултатот на болка со најлош интензитет во последните 24 часа без притоа да се намали примената на аналгетици, за време на 2 последователни евалуации или зголемување од $\geq 30\%$ во употребата на аналгетици набљудувано во две последователни посети. Времето до прогресија на болката во 25-тиот перцентил изнесувало 7.4 месеци во абиратерон ацетат групата споредено со 4.7 месеци во плацебо групата.

Промени во скелетот

Кај помал дел пациенти во абиратерон ацетат групата биле утврдени промени во скелетот, споредено со плацебо групата, и тоа: во 6-тиот месец (18% наспроти 28%), 12-тиот месец (30% наспроти 40%) и во 18-тиот месец (35% наспроти 40%). Времето до првата скелетна промена во 25тиот перцентил во абиратерон ацетат групата било двојно подолго од времето во контролната група (9.9 месеци наспроти 4.9 месеци). Скелетни промени се дефинирани како појава на паталоски фрактури, компресија на 'рбетниот мозок, палијативна радијација на коски или хируршка интервенција на коски.

Педијатриска популација

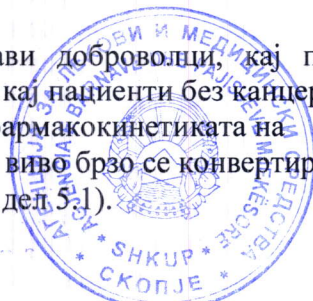
Европската агенција за лекови се откажа од обврската за поднесување на резултати од студии со абиратерон ацетат за сите подгрупи на педијатриската популација за напредната форма на канцер на простата (видете дел 4.2 за употреба кај педијатриска популација).

5.2 Фармакокинетски карактеристики

По администрација на абиратерон ацетат, кај здрави доброволци, кај пациенти со метастатска напредната форма на канцер на простата и кај пациенти без канцер но со хепатално или ренално оштетување, била испитувана фармакокинетиката на абиратерон и абиратерон ацетат. Абиратерон ацетат ин виво брзо се конвертира до абиратерон, андроген биосинтетски инхибитор (видете дел 5.1).

Апсорпција

По перорална администрација на абиратерон ацетат на гладно, времето до постигнување на максимална плазматска концентрација на абиратерон е околу 2 часа.



Администрацијата на абиратерон ацетат со храна, во споредба со администрацијата на гладно резултира со 10-кратен (AUC) и до 17-кратен (C_{max}) пораст во просечната системска изложеност на абиратерон, во зависност од содржината на масти во храната. Земајќи ги предвид нормалните варијации во содржината и составот на оброците, употребата на абиратерон ацетат со храна има потенцијал да резултира во варијации во изложеноста. Заради тоа, Абиратерон Зентива не смее да се зема со храна. Лекот треба да се зема најмалку 1 час пред или најмалку 2 часа по јадење. Таблетите треба се испијат цели, со вода (видете дел 4.2).

Дистрибуција

Врзувањето за плазматските протеини на ¹⁴C-абиратерон во човечката плазма е 99.8%. Видливиот волумен на дистрибуција е околу 5,630 L, што наведува на заклучок дека абиратерон интензивно се дистрибуира до периферните ткива.

Биотрансформација

По перорална администрација на ¹⁴C-абиратерон ацетат во вид на капсули, абиратерон ацетат се хидролизира до абиратерон, кој потоа подложи на метаболизам кој вклучува: сулфација, хидроксилација и оксидација, примарно во црниот дроб. Најголем дел од циркулирачката радиоактивност (отприлика 92%) се наоѓа во форма на метаболити на абиратерон. Од 15 детектабилни метаболити, 2 се главни: абиратерон сулфат и N-оксид абиратерон сулфат, при што на секој отпаѓа по 43% од вкупната радиоактивност.

Елиминација

Средниот полуживот на абиратерон во плазмата е околу 15 часа, одредено според податоците кај здрави доброволци. По перорална администрација на 1000 mg ¹⁴C-абиратерон ацетат, околу 88% од радиоактивната доза била детектирана во фецесот а околу 5% во урината. Главни компоненти присутни во фецесот се: непроменет абиратерон ацетат и абиратерон (околу 55% и 22% од аплицираната доза, соодветно).

Пациенти со хепатални оштетувања

Фармакокинетиката на абиратерон ацетат била испитувана кај пациенти со претходно постоечко лесно до умерено оштетување на црниот дроб (Child-Pugh Класа А и В, соодветно) и кај здрави доброволци (контролна група). По еднократна апликација на доза од 1000 mg, системската изложеност на абиратерон се зголемила за околу 11% и 260% кај пациентите со претходно постоечко лесно до умерено хепатално оштетување, соодветно. Средниот полу-живот на абиратерон бил продолжен до околу 18 часа кај пациентите со претходно постоечко лесно хепатално оштетување и до 19 часа кај пациентите со претходно постоечко умерено оштетување на црниот дроб.

Во друга студија, фармакокинетиката на абиратерон ацетат била испитувана кај пациенти со претходно постоечко тешко оштетување на црниот дроб (Child-Pugh Класа С) (n = 8) и кај осум здрави субјекти со нормална хепатална функција. Кај испитаниците со тешко хепатално оштетување било регистрирано зголемување на AUC на абиратерон за околу 600% и на слободната фракција од лекот за околу 80% споредено со пациентите со нормална хепатална функција.

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со лесно оштетување на хепатот. При употреба на абиратерон ацетат кај пациенти со умерено хепатално оштетување на

хепар треба внимателно да се процени дали користа го надминува ризикот од третманот (видете дел 4.2 и 4.4). Абиратерон ацетат не треба да се користи кај пациенти со тешко оштетување на функцијата на црниот дроб (видете дел 4.2, 4.3 и 4.4).

Кај пациентите кои ќе развијат хепатотоксичност за време на третманот, треба да се размисли за привремен прекин со терапијата или за прилагодување на дозата (видете дел 4.2 и 4.4).

Пациенти со ренално оштетување

Фармакокинетиката на абиратерон ацетат била испитана кај пациенти со крајна фаза на бубрежно заболување, но стабилизирани со хемодијализа наспроти контролна група на пациенти со нормална ренална функција. По еднократна апликација на доза од 1000 mg кај пациентите со крајна фаза на бубрежно заболување, а кои се на дијализа не се зголемила системската изложеност на абиратерон. Нема потреба од намалување на дозата при апликација на абиратерон кај пациенти со ренално оштетување, вклучувајќи тешко ренално оштетување (видете дел 4.2). Меѓутоа, нема клиничко искуство од примена на лекот кај пациенти со карцином на простата и тешко ренално оштетување. Се препорачува кај овие пациенти да се преземат мерки на претпазливост.

5.3 Предклинички податоци за безбедност

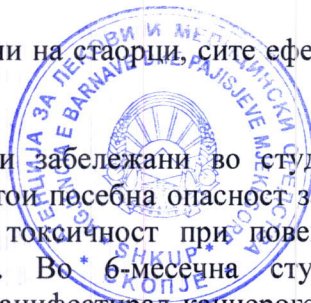
Во сите студии за токсичност кај животни, нивоата на циркуирачки тестостерон биле значително намалени. Како резултат на тоа, забележано е намалување на тежината на органите и морфолошки и/или хистолошки промени во репродуктивните органи, во адреналната жлезда, хипофизата и млечните жлезди. Сите промени биле комплетно или делумно реверзибилни. Промените во репродуктивните органи и андроген-сензитивните органи се совпаѓаат со фармакологијата на абиратеронот. Сите хормонални промени поврзани со третманот се вратиле во нормала веднаш или по 4-неделен период на закрепнување.

Во студиите за фертилност кај стаорци, и кај мажјаци и кај женки, абиратерон ацетат ја намалил фертилноста, што било целосно реверзибилен процес по 4-16 недели од прекинување на абиратерон ацетат.

Во студиите за токсичност при развој кај стаорци, абиратерон ацетат имал влијание врз бременоста, вклучувајќи и намалување на тежината на фетусот и преживувањето. Забележани се ефекти на надворешните гениталии, но абиратерон ацетат не се покажал како тератоген.

Во студии за фертилност и токсичност при развој изведени на стаорци, сите ефекти биле поврзани со фармаколошката активност на абиратерон.

Со исклучок на промените во репродуктивните органи забележани во студиите со стаорци, претклиничките податоци покажале дека не постои посебна опасност за луѓето, базирано на конвенционалните студии за безбедност, токсичност при повеќекратно дозирање, генотоксичност и канцероген потенцијал. Во 6-месечна студија со трансгенични глувци (Tg. gasH2), абиратерон ацетат не манифестираше канцероген ефект. Во 24-месечна студија за канцерогеност кај стаорци, абиратерон ацетат ја зголемил



инциденцата на интерстицијална клеточна неоплазма во тестиси. Ова се смета за поврзано со фармаколошката активност на абиратерон и е специфично за стаорците. Абиратерон ацетат не се покажал како канцероген кај женските стаорци.

Активната супстанција, абиратерон, претставува ризик за водната животна средина, особено за рибите.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

АБИРАТЕРОН ЗЕНТИВА 250 mg, таблети

Лактоза монохидрат
Целулоза, микрокристална
Кроскармелоза натриум
Повидон
Натриум лаурил сулфат
Безводна колоидна силика
Магнезиум стеарат

АБИРАТЕРОН ЗЕНТИВА 500 mg, филм-обложени таблети

Јадро на таблетата

Лактоза монохидрат
Целулоза, микрокристална
Кроскармелоза натриум
Хипромелоза
Натриум лаурил сулфат
Безводна колоидна силика
Магнезиум стеарат

Филм-обложување

Поливинил алкохол
Титаниум диоксид (E171)
Макрогол
Талк
Црвен железен оксид (E172)
Црн железен оксид (E172)

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо

6.3 Рок на траење

2 години

6.4 Специјални услови за чување

За овој лек не се потребни посебни услови за чување.



6.5 Природа и содржина на пакувањето

АБИРАТЕРОН ЗЕНТИВА 250 mg, таблети

Округло бело HDPE шише, затворено со полипропиленски затворач со заштита за деца. Шишето содржи 120 таблети.

АБИРАТЕРОН ЗЕНТИВА 500 mg, филм обложени таблети

PVC/PVDC/алуминиумски блистери со 60 филм обложени таблети.

Или

Округло бело HDPE шише, затворено со полипропиленски затворач со заштита за деца. Шишето содржи 60 филм-обложени таблети.

6.6 Специјални мерки за отстранување и ракување

Поради механизмот на дејство, Абиратерон Зентива може да наштети на фетус во развој; поради тоа, жени кои се бремени или можат да забременат не смеат да ракуваат со Абиратерон Зентива без заштита, на пр. ракавици.

Секој неискористен медицински производ или отпад треба да се отстрани во согласност со локалните барања. Овој лек може да претставува ризик за водната животна средина (видете дел 5.3).

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Зентива Пхарма Македонија доел Скопје,
ул. Јордан Мијалков бр. 48-1/1-2, 1000 Скопје,
Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јануари, 2022 година



