Збирен извештај за особините на лекот

▼ Овој лек е предмет на дополнително следење. Со тоа се овозможува брзо откривање на нови безбедносни информации. Можете да помогнете со пријавување на какви било несакани дејства што може да се јават кај Вас. За начинот на пријавување на несакани дејства видете во информациите на крајот на делот 4.

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ
ABETYL 250 mg таблета

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Активна супстанција: Секоја таблета содржи 250 mg абиратерон ацетат.
Ексципиенси: Секоја таблета содржи 198,65 mg лактоза монохидрат (добиена од кравјо млеко), 42,9 mg натриум кроскармелоза и 28,6 mg натриум лаурил сулфат.

За целосна листа на ексципиенси, види дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА
Таблета
Таблетите ABETYL се бели или белузлави, овални, биконвексни таблети кои се изгравирани со ознака „A 250" на едната страна и без ознака на другата страна.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации
ABETYL, во комбинација со преднизолон, е индициран за третман на пациенти со метастатски карцином на простата:
- кои се чувствителни на хормонска терапија, но не се соодветни* за хемотерапија, до прогресија;
- чија прогресија била прикажана со методите на простата специфичен антиген (PSA) и радиолошки слики, чиј резултат на перформансите на Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) бил (0-1), и чии нивоа на тестостерон се покажале на ниво на кастрација и
- кај кои е докажана прогресија отпорна на кастрација со PSA и/или методи на слика, чии нивоа на тестостерон се покажаа на ниво на кастрација (<50 ng/dl) и кои не се погодни за хемотерапија* до прогресија.

* пациенти кои не се погодни за хемотерапија се пациентите кои имаат:
- резултати за изведба на ECOG>1,
- клиренс на креатинин <45 ml/dk,
- број на неутрофили <1.500/mm^3 и/ниво на тромбоцити <100.000/mm^3,
- резервите за функцијата на хепарот се слаби.

4.2 Дозирање и начин на употреба
Дозирање/фреквенција и времетраење на администрација

Овој лек треба да го препишува квалификуван здравствен работник.

1.000 mg ABETYL (четири таблети од 250 mg) треба да се земаат еднаш дневно без храна (види дел „Метод на администрација"). Земањето ABETYL со храна ја зголемува системската изложеност на лекот (види дел 4.5 и 5.2).

Дозирање на преднизолон
ABETYL се користи во комбинација со 5 mg/ден преднизолон кај пациенти со метастатски карцином на простата чувствителен на хормони (анг. Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC).
ABETYL се користи во комбинација со 10 mg/ден преднизолон кај пациенти со метастатски кастрациски отпорен карцином на простата (анг. Metastatic Castration-resistant prostate cancer (mCRPC).

Медицинската депривација со аналози на лутеинизирачки-хормон ослободувачки-хормон (LHRH) за време на третманот, треба да се продолжи кај пациенти кои не биле подложени на хируршка кастрација.

Препорачано следење
Нивоата на серумските трансаминази треба да се измерат пред да се започне со третман со ABETYL. Овие тестови треба да се повторуваат на секои две недели во првите три месеци од третманот, а потоа еднаш месечно. Крвниот притисок, нивоата на серумски калиум и ретенцијата на течности треба да се мониторираат месечно. Дополнително, пациентите со значителен ризик од конгестивна срцева слабост треба да се следат на секои две недели во првите 3 месеци од третманот, а потоа еднаш месечно (види дел 4.4).
Треба да се земе предвид дека нивоата на калиум кај пациенти со веќе постоечка хипокалемија или кај пациенти кои развиле хипокалемија за време на третманот со ABETYL треба да бидат ≥ 4.0 mM.
Кај пациенти кои ќе развијат токсичност од степен 3 или повисока, вклучувајќи хипертензија, хипокалемија, едем и друга неминералокортикоидна токсичност, третманот со ABETYL треба да се прекине и да се започне со соодветна медицинска терапија. Третманот со ABETYL не треба да биде повторно започнат сè додека симптомите на токсичност не се намалат на Степен 1 или на основното ниво.
Во случај на пропуштена дневна доза на ABETYL или преднизолон, третманот треба да се продолжи наредниот ден со вообичаената дневна доза.

Метод на администрација:
ABETYL се зема перорално.
ABETYL треба да се зема најмалку 1 час пред или најмалку два часа по оброкот. Таблетите треба да се проголтаат цели, со вода.

Дополнителни информации за посебни популации

Хепатотоксичност
Третманот со ABETYL треба веднаш да се прекине кај пациенти кои развиваат хепатотоксичност (зголемување на нивоата на аланин аминотрансфераза [ALT] или аспартат аминотрансфераза [AST] повеќе од 5 пати од горната референтна вредност) за време на третманот (види дел 4.4). Повторната терапија со лекот ABETYL треба да започне со редуцирана доза 500 mg/ден (две таблети) само по нормализирање на вредностите на ALT и AST. Нивоата на серумските трансаминази на пациентите кај кои третманот со ABETYL е повторно започнат, треба да се проверуваат на секои две

недели во првите три месеци од третманот, а потоа еднаш месечно. Во случај хепатотоксичноста да се повтори дури и со намалена дневна доза од 500 mg, тогаш третманот треба целосно да се прекине.
Во случај да се развие тешка форма на хепатотоксичност (зголемување на нивоата на ALT или AST повеќе од 20 пати од горната граница на нормалата) во било кое време од третманот, тогаш третманот треба веднаш да се прекине и лекот не смее да се користи повторно.

Хепатална инсуфициенција:
Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со претходно постоечко благо хепатално оштетување (Child-Pugh Class A).
Умерено хепатално оштетување (Child-Pugh Class B) покажа дека ја зголемува системската изложеност на абиратерон за приближно четири пати по администрација на единечна перорална доза на абиратерон ацетат од 1.000 mg (види дел 5.2). Нема податоци кои ја покажуваат клиничката безбедност и ефикасноста на повеќекратните дози на абиратерон ацетат кај пациенти со умерено или тешко хепатално оштетување (Child-Pugh Class B and C). Прилагодувањето на дозата не може да се предвиди кај такви пациенти. При употреба на ABETYL кај пациенти со умерено хепатално оштетување треба внимателно да се процени дали користа јасно го надминува потенцијалниот ризик од третманот (види дел 4.2 и 5.2) и не треба да се употребува кај пациенти со тешко хепатално оштетување (види дел 4.3, 4.4 и 5.2).

Ренална инсуфициенција:
Нема потреба од прилагодување на дозата кај пациенти со ренална инсуфициенција (види дел 5.2).
Сепак, не постојат клинички студии во однос на пациентите со канцер на простата и тешка ренална инсуфициенција. Се препорачува да се внимава кај таквите пациенти (види дел 4.4).

Педијатриска популација:
ABETYL не се користи кај деца и адолесценти бидејќи канцер на простата не е забележан кај педијатриската популација.
Лекот нема релевантна примена кај оваа група на пациенти.

Геријатриска популација:
Не е потребно прилагодување на дозата кај постари пациенти.

4.3 Контраиндикации
ABETYL е контраиндициран:
- кај пациенти кои се хиперсензитивни на абиратерон ацетат или на било кој од ексципиенсите наведени во дел 6.1,
- кај жени кои се или потенцијално може да забременат (види дел 4.6) и
- кај пациенти со тешко хепатално оштетување [Child-Pugh Class B] (види дел 4.2, 4.4 и 5.2)],
- Комбинацијата на ABETYL и преднизолон е контраиндицирана со Ra-223 (Radium 223).

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба

Хипертензија, хипокалемија, ретенција на течности и срцева слабост поради зголемени нивоа на минералокортикоиди

ABETYL може да предизвика хипертензија, хипокалемија и ретенција на течности (види дел 4.8) како резултат на зголемени нивоа на минералокортикоиди што произлегува од инхибиција на CYP17 (цитохром P450 семејство 17) (види дел 5.1). Употребата на кортикостероиди во комбинација со ABETYL го супримира создавањето на адренокортикотропен хормон (ACTH), што резултира со намалување на инциденцата и тежината на овие несакани дејства, хипертензија, хипокалемија (на пример, пациенти кои користат кардиотонични гликозиди) или ретенција на течности (на пример, пациенти со срцева слабост, тешка или нестабилна ангина пекторис, неодамнешен миокарден инфаркт или вентрикуларна аритмија и тешка ренална инсуфициенција).

ABETYL треба да се користи со претпазливост кај пациенти со историја на кардиоваскуларни заболувања. Пациенти со неконтролирана хипертензија, клинички значајна срцева болест манифестирана со миокарден инфаркт, артериска тромбоза во последните 6 месеци, тешка или нестабилна ангина, срцева слабост класа III и IV според NYHA - New York Heart Association Class (студија 301), или срцева слабост класа II до класа IV (студии 3011 и 302), или со срцева ејекциона фракција помала од 50% беа исклучени од студиите на Фаза 3. Пациентите со атријална фибрилација или други срцеви аритмии кои бараат медицинска терапија биле исклучени од студиите 3011 и 302. Безбедноста на ABETYL не е утврдена кај пациенти со вентрикуларна ејекциона фракција (LVEF) под 50% или кај пациенти со срцева слабост од класа III и IV според New York Heart Association Class (NYHA) (студија 301) или срцева слабост класа II до класа IV според NYHA (студии 3011 и 302) (види дел 4.8 и 5.1).

Пред да се третираат пациенти со сигнификантен ризик за конгестивна срцева слабост (на пр., срцева слабост, неконтролирана хипертензија или срцеви настани како што е исхемична срцева болест), треба да се земе предвид проценката (на пр. ехокардиограм) на срцевата функција. Срцевата слабост мора да се третира и работата на срцето мора да се оптимизира пред да се започне со третман со ABETYL. Хипертензијата, хипокалемијата и ретенцијата на течности треба да се третираат и да се контролираат, 2 недели од првите 3 месеци од третманот и еднаш месечно потоа; сите откриени абнормалности треба да се третираат. Забележано е пролонгирање на QT кај пациенти со хипокалемија асоцирана со абиратерон ацетат. Во случај на клинички значајно намалување на срцевата функција, срцевата функција треба да се процени според клиничката индикација, треба да се примени соодветна терапија и да се размисли за прекин на терапијата со ABETYL (види дел 4.2).

Хепатотоксичност и хепатална инсуфициенција

Пријавени се значајни зголемувања на хепаталните ензими во контролирани клинички студии што резултирале со прекин на третманот или промена на дозата (види дел 4.8). Нивоата на серумските трансаминази треба да се измерат пред да се започне третманот со ABETYL. Овие тестови треба да се повторуваат на секои две недели во првите три месеци од третманот, а потоа еднаш месечно. Во случај да се појават клинички знаци или симптоми на хепатотоксичност, нивото на серумските трансаминази треба веднаш да се измери. Третманот со ABETYL треба веднаш да се прекине, а функцијата на хепарот треба внимателно да се следи кај пациенти чии

нивоа на ALT или AST се зголемиле повеќе од 5 пати над нормалните вредности (анг. Upper Limit of Normal - ULN).

Третманот со ABETYL може да се продолжи само откако тестовите за функцијата на црниот дроб ќе се вратат на основните вредности, па дури и тогаш, само при намалени дози (види дел 4.2).

Во случај да се развие тешка хепатотоксичност (зголемување на нивоата на ALT или AST до 20 пати над ULN) во кој било период од третманот, третманот со ABETYL треба да се прекине и не треба да се продолжи.

Пациентите со активен или симптоматски вирусен хепатитис не биле вклучени во клиничките испитувања. Затоа, нема податоци кои ја поддржуваат употребата на абиратерон ацетат кај оваа популација.

Нема податоци кои ја покажуваат клиничката безбедност и ефикасноста од повеќекратното дозирање на абиратерон ацетат кај пациенти со умерено или тешко хепатално оштетување (Child Pugh Class B или C). За употребата на ABETYL треба да се процени со претпазливост кај пациенти со умерено хепатално оштетување каде што придобивките од третманот јасно ги надминуваат можните ризици (види дел 4.2 и 5.2), но лекот не треба да се употребува кај пациенти со тешко хепатално оштетување (види дел 4.2, 4.3 и 5.2).

Постојат неколку пост-маркетиншки извештаи во кои биле пријавени случаи на акутна хепатална инсуфициенција и фулминантен хепатитис. Некои од овие случаи резултирале со смрт (види дел 4.8).

Прекинување на употребата на кортикостероиди и прилагодување на нивната доза за справување со стресни ситуации

Во случаи кога терапијата со преднизолон е прекината, се препорачува да се внимава и да се следат пациентите за да се избегне развој на адренокортикална инсуфициенција. Ако третманот со ABETYL треба да се продолжи по прекинот на кортикостероидите, пациентите треба да се мониторираат за симптоми од минералокортикоиден суфицит (види дел 4.4 со наслов „ Хипертензија, хипокалемија, ретенција на течности и срцева слабост поради вишок на минералокортикоиди").
Во случај да се појави невообичаен стрес кај пациенти кои користат преднизолон, може да биде неопходно зголемување на дозата на кортикостероид пред, за време и по појавата на таква стресна ситуација.

Густина на коските

Кај пациентите со напреден метастатски карцином на простата може да се јави намалување на густината на коските. Употребата на ABETYL во комбинација со глукокортикоиди може да го потенцира овој ефект.

Претходна употреба на кетоконазол

Послаб одговор на третманот може да се очекува кај пациенти кои претходно користеле кетоконазол за канцер на простата.

Хипергликемија

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА • AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKESORE • SHKUP • СКОПЈЕ •

Гликозата во крвта треба често да се одредува кај пациенти со дијабетес, бидејќи употребата на глукокортикоиди може да ја зголеми хипергликемијата. Кортикостероидите кои треба да се користат во комбинација со абиратерон кај пациенти со дијабетес треба да се користат со претпазливост, бидејќи може да ја нарушат регулацијата на шеќерот во крвта.

Употреба за време на хемотерапија
Безбедноста и ефикасноста на користењето на ABETYL истовремено со цитотоксична хемотерапија не е докажана (види дел 5.1).

Потенцијални ризици
Кај пациентите со канцер на простата, вклучително и оние кои се лекуваат со ABETYL, може да се јават анемија и сексуална дисфункција.

Ефекти врз скелетните мускули
Пријавени се случаи на миопатија и рабдомиолиза кај пациенти третирани со абиратерон ацетат. Повеќето од овие несакани дејства се случиле во првите 6 месеци од третманот и се повлекле по прекинувањето на терапијата со абиратерон ацетат. Се препорачува да се внимава кај пациенти кои примаат истовремена терапија со лекови за кои е познато дека се поврзани со миопатија/рабдомиолиза.

Интеракција со други лекови
Поради ризикот од намалена изложеност на ABETYL, силните индуктори на CYP3A4 (цитохром P450 од фамилијата 3 подфамилија A член 4) треба да се избегнуваат за време на третманот, освен ако не е достапна друга терапевтска алтернатива (види дел 4.5).

Комбинација на абиратерон и преднизолон со Ra-223 (Радиум-223)
Третманот со абиратерон и преднизолон во комбинација со Ra-223 е контраиндициран поради зголемениот ризик од фрактури и стапката на морталитет, како што е забележано во клиничките студии спроведени на пациенти со асимптоматски или благо симптоматски карцином на простата (види дел 4.3).

Не се препорачува администрирање на третман со Ra-223 на пациентите најмалку 5 дена по земањето на последната доза на комбинацијата ABETYL-преднизолон.

Ексципиенси со познат ефект
Овој лек содржи лактоза. Пациентите со ретка наследна нетолеранција на галактоза, Lapp лактаза дефициенција/ дефициенција на лап-лактоза или проблем со малапсорпција на гликоза-галактоза не треба да го користат овој лек.

Овој лек содржи 24,8 mg натриум во секоја доза која се состои од четири таблети, и затоа треба да се внимава кај пациенти со контролирана диета со натриум.

4.5 **Интеракции со други лекови и други форми на интеракција**

Ефектот на храната врз абиратерон ацетат
Администрацијата на ABETYL со храна значително ја зголемува апсорпцијата на абиратерон ацетат. Ефикасноста и безбедноста на ABETYL кога се зема со храна не е докажана, заради тоа ABETYL не треба да се зема со храна (види дел 4.2 и 5.2).

Интеракции со други лекови

Потенцијал на другите лекови да влијаат на изложеноста на abiraterone - ABETYL

Во фармакокинетска клиничка студија за интеракција спроведена на здрави доброволци било откриено дека просечната плазма AUC∞ (површина под кривата од нула до бесконечност) се намалила за 55% откако им бил администриран рифампицин, моќен индуктор на CYP3A4, во доза од 600 mg/ден 6 дена по ред, а потоа единечна доза од 1.000 mg на абиратрон ацетатет.

Затоа, потентните индуктори на CYP3A4 ((на пример, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, рифабутин, рифапентин, фенобарбитал, кантарион (*Hypericum perforatum)*) треба да се избегнуваат за време на третманот со ABETYL, освен ако не е достапна друга терапевтска алтернатива.

Во друга фармакокинетска клиничка студија за интеракција спроведена на здрави доброволци, било откриено дека истовремената администрација на ABETYL со кетоконазол, моќен инхибитор на CYP3A4, немало клинички значаен ефект врз абиратеронот.

Потенцијал на Абиратерон да влијае на изложеноста на други лекови

Абиратеронот е инхибитор на ензимите CYP2D6 (цитохром P450 од фамилијата 2 од подфамилијата D 6) и CYP2C8 (цитохром P450 од фамилијата 2 од подфамилијата B член 8), кои ги метаболизираат хепаталните лекови. Во една студија спроведена за да се утврди ефектот на абиратерон ацетат и преднизолон врз единечна доза на декстрометорфан супстрат CYP2D6, било пријавено дека системската изложеност (AUC) на декстрометорфан се зголемила за приближно 2,9 пати и дека AUC24 на декстрорфан, активниот метаболит на декстрометорфан, била зголемена за приближно 33%.

Треба да се внимава кога ABETYL се администрира со лекови кои се активираат или метаболизираат преку CYP2D6, особено лекови со тесен терапевтски индекс, и треба да се размисли за намалување на дозата на лекови со тесен терапевтски индекс метаболизирани од CYP2D6. Примери на лекови кои се метаболизираат од CYP2D6 вклучуваат метопролол, пропранолол, дезипрамин, венлафаксин, халоперидол, рисперидон, пропафенон, флекаинид, кодеин, оксикодон и трамадол (CYP2D6 е потребен за создавање на активни аналгетски метаболити на трамадол, кодеин и оксикодон).

Во CYP2C8 студија било објавено за лек-лек интеракција спроведена врз здрави доброволци дека AUC на пиоглитазон била зголемена за 46%, а вредностите на AUC на M-III и M-IV, активните метаболити на пиоглитазон, се намалиле за 10%, како резултат на ко - администрација на пиоглитазон со единечна доза од 1.000 mg на абиратерон ацетат. И покрај фактот дека овие резултати покажуваат дека клинички значајни зголемувања на изложеноста не би се очекувале кога абиратерон ацетат се комбинира со лекови кои претежно се елиминираат од CYP2C8, пациентите сепак треба да се мониторираат за симптоми на токсичност кога користат абиратерон ацетат во комбинација со лекови со тесен терапевтски опсег кои се CYP2C8 супстрати.

Ин витро било утврдено дека абиратерон сулфат и N-оксид абиратерон сулфат, главни метаболити на абиратерон, го инхибираат OATP1B1 (органски анјон што

транспортира полипептид од семејството 1 подфамилија B-член 1), хепаталниот превземачки транспортер и како последица на тоа, може да се зголеми концентрацијата на лекови кои се емилинираат преку OATP1B1. Нема клинички податоци кои ја потврдуваат оваа интеракцијата базирана на овој транспортер.

Употреба со лекови за кои е познато дека го продолжуваат QT интервалот
Познато е дека терапијата за намалување депривационият третман со на андрогените го продолжува QT интервалот, па затоа се препорачува внимателност при истовремена администрација на ABETYL со лекови за кои се знае дека го пролонгираат QT интервалот, антиаритмици, производи кои можат да предизвикаат Torsades de pointes, како што се Класа IA (на пример, кинидин, дисопирамид) или класа III (на пример, амиадорон, соталол, дофетилид, ибутилид) или производи како што се метадон, моксифлоксацин, антипсихотици.

Употреба со спиронолактон
Спиронолактонот се врзува за андрогениот рецептор и може да ги зголеми нивоата на простата специфичен антиген (PSA). Затоа, не се препорачува да се употребува во комбинација со ABETYL (види дел 5.1).

Дополнителни информации за посебни популации
Нема достапни конкретни податоци.

Педијатриска популација:
Нема достапни конкретни податоци.

4.6 Употреба за време на бременост и доење

Општи препораки
ABETYL не е лек за употреба кај жени и е контраиндициран кај бремени жени или кај жени кои може да забременат (види дел 4.3 и 5.3).

Жени со репродуктивен потенцијал
Не се достапни клинички податоци за употреба на ABETYL за време на бременоста и ABETYL не е наменет како лек за употреба кај жени со репродуктивен потенцијал.

Контрацепција кај мажи и жени
Не е познато дали ABETYL или неговите метаболити се присутни во семената течност. Така, кога пациентот има сексуален однос со бремена жена треба да користи презерватив. Дополнително, во случај пациентот да има сексуален однос со жена во фертилен период, треба да користи презерватив заедно со друг ефикасен метод на контрацепција. Студиите спроведени на животни покажале репродуктивна токсичност (види дел 5.3).

Бременост
ABETYL не е лек за употреба кај жени и е контраиндициран за време на бременост или кај жени со репродуктивен потенцијал (види дел 4.3 и 5.3).

Лактација
ABETYL не е лек за употреба кај жени.

Фертилитет
Било утврдено дека абиратеронот влијаел на плодноста кај машките и женските стаорци, но овие ефекти биле целосно реверзибилни (види дел 5.3).

4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини
ABETYL нема или незначително влијае врз способноста за возење и управување со машини.

4.8 Несакани дејства
Резиме на безбедносниот профил

При анализа на несаканите дејства од комбинираните студии од Фаза 3 со ABETYL биле забележани следниве несакани дејства кај ≥10% од пациентите: периферен едем, хипокалемија, хипертензија, инфекција на уринарниот тракт и зголемено ниво на аланин аминотрансфераза и/ или на аспартат аминотрансфераза.

Други важни несакани дејства вклучуваат срцеви нарушувања, хепатотоксичност, фрактури и алергиски алвеолитис.

ABETYL може да предизвика хипертензија, хипокалемија и ретенција на течности, како резултат на фармакодинамиката и механизамот на дејство. Во студиите од Фаза 3 било пријавено дека предвидените минералокортикоидни несакани реакции биле почести кај пациенти третирани со абиратерон ацетат отколку кај пациенти на кои им бил даден плацебо. Хипокалемија, хипертензија и задржување на течности (периферен едем) биле забележани кај 18%, 22% и 23% од оние кои земале абиратерон ацетат, соодветно, во споредба со 8%, 16% и 17% од оние кои земале плацебо, соодветно. Хипокалемија 3 и 4 степен , хипертензија од 3 и 4 степен и задржување на течности од степен 3 и 4 (периферен едем) ((според CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events), version 4.0 Classification)) беа забележани кај 6%, 7% и 1% од третираните пациенти со абиратерон ацетат, соодветно, во споредба со 1%, 5% и 1% од оние кои земале плацебо, соодветно. Минералокортикоидните реакции честопати биле успешно менацирани со медицински третман. Истовремената употреба на кортикостероиди ја редуцира инциденцата и сериозноста на овие несакани дејства на лекот (види дел 4.4).

Резиме на несакани дејства
Во студиите спроведени врз пациенти со напреден стадиум на метастатски карцином на простата каде што се користел агонист на лутеинизирачки хормон-ослободувачки хормон (LHRH) или кои претходно биле третирани со орхиектомија, се користела доза од 1.000 mg/ден на абиратерон ацетат во комбинација со ниска доза на преднизолон, што е 5 или 10 mg на ден во зависност од индикациите.

Несаканите дејства пријавени во клиничките студии и постмаркетиншкиот период, се наведени по честотата на нивно јавување. Во овој контекст, „многу чести" се однесува на несакани дејства забележани кај 1 или повеќе пациенти на секои 10 пациенти (≥1/10), додека „чести" се однесува на несакани реакции забележани кај 1 или повеќе пациенти до 10 пациенти на секои 100 пациенти (≥1/100 до <1/10), „помалку чести" се однесува на несакани реакции забележани кај 1 или повеќе пациенти до 10 пациенти на секои 1000 пациенти (≥1/1.000 до <1/100), „ретки" се однесува на несакани реакции забележани кај 1 или повеќе пациенти до 10 пациенти

SHKUP СКОПЈЕ

на секои 10000 пациенти (≥1/10.000 до <1/1.000), „многу ретки" се однесува на несакани реакции забележани кај 1 или помалку пациенти на секои 10000 пациенти (<1 /10.000), и „непознати" се однесува на која било фреквенција што не може да се определи од достапните податоци.

Несаканите дејства се претставени во опаѓачки редослед во однос на сериозноста во секоја група на фреквенција.

Инфекции и инфестации
Многу чести: инфекција на уринарниот тракт
Чести: сепса
Ендокрини заболувања
Помалку чести: адренална инсуфициенција
Нарушувања на метаболизмот и исхраната
Многу чести: хипокалемија
Чести: хипертриглицеридемија
Срцеви нарушувања
Чести: срцева слабост*, ангина пекторис, атријална фибрилација, тахикардија
Помалку чести: други аритмии
Непознати: миокарден инфаркт, пролонгирање на QT интервалот (види дел 4.4 и 4.5)
Васкуларни нарушувања
Многу чести: хипертензија
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања
Ретки: алергиски алвеолитис[а]
Гастроинтестинални заболувања
Многу чести: дијареа
Чести: диспепсија
Хепатобилијарни заболувања
Многу чести: зголемување на нивоата на аланин аминотрансфераза и/или аспартат аминотрансфераза[б]
Ретки: фулминантен хепатитис, акутна хепатална инсуфициенција
Нарушување на кожата и поткожното ткиво
Чести: осип
Нарушување на муслкулите, коските и сврзното ткиво
Помалку чести: миопатија, рабдомиолиза
Нарушување на бубрезите и уринарниот тракт
Чести: хематурија
Општи нарушувања и нарушувања на местото на апликација
Многу чести: периферен едем
Повреди и труење
Чести: фрактури**

* Срцевата слабост вклучува и конгестивна срцева слабост, лева вентрикуларна дисфункција и намалена ежекциона фракција.
** Фрактурите вклучуваат остеопороза и сите фрактури освен патолошки фрактури.
[а]Спонтани извештаи од пост-маркетиншко следење
[б]Зголемувањето на нивоата на аланин аминотрансфераза и/или аспартат аминотрансфераза вклучува покачени нивоа на ALT, покачени нивоа на AST и абнормална хепатална функција.

Несакани дејства од 3 степен (според CTCAE, верзија 4.0) забележани кај пациенти третирани со абиратерон ацетат биле хипокалемија, инфекција на уринарниот тракт,

зголемување на нивото на аланин аминотрансфераза и/или аспартат аминотрансфераза, хипертензија и фрактури, забележани кај 5%, 2 %, 4%, 6% и 2% од пациентите третирани со абиратерон ацетат, соодветно, кои биле проследени со периферен едем, срцева слабост и атријална фибрилација забележани кај 1% од пациентите третирани со абиратерон ацетат. Хипертриглицеридемија од 3 степен и ангина пекторис (според CTCAE, верзија 4.0 класификација) се јавиле кај <1% од пациентите третирани со абиратерон ацетат. Од друга страна, односот на пациенти кои развиле инфекција на уринарниот тракт од 4 степен, зголемување на нивото на аланин аминотрансфераза и/или аспартат аминотрансфераза, хипокалемија, срцева слабост, атријална фибрилација и фрактури бил помал од 1%.

Хипертензијата била забележана со поголема инциденца кај хормон - сензитивната популација (студија 3011). Во споредба со 11,8% и 20,2% од пациентите кај кои е откриена хипертензија во студиите 301 и 302, соодветно; било објавено дека 36,7% од пациентите од хормон - сензитивната популација (студија 3011) имале хипертензија. Дополнително, споредено со 19,2% и 14,9% од пациентите кај кои била откриена хипокалемија во студиите 301 и 302, соодветно; било објавено дека 20,4% од пациентите од хормон - сензитивната популација (студија 3011) имале хипокалемија. Утврдено е дека инциденцата и сериозноста на несаканите дејства биле повисоки кај пациентите во подгрупата со основен статус на ECOG2 перформанси, како и кај постари пациенти (≥75 години).

Опис на селектирани несакани реакции

Кардиоваскуларни реакции

Пациенти со неконтролирана хипертензија, клинички значајна срцева болест манифестирана преку миокарден инфаркт, артериска тромбоза во последните 6 месеци, тешка или нестабилна ангина, New York Heart Association (NYHA) класа III и IV срцева слабост (студија 301) или класа II до класа IV срцева слабост (студии 3011 и 302), или со срцева ежекциона фракција <50% биле исклучени во сите три студии од Фаза 3 спроведени со абиратерон ацетат. Сите пациенти изложени на ризик од дијабетес, миокарден инфаркт, цереброваскуларен настан и ненадејна срцева смрт (и на пациентите кои примале активна супстанција и плацебо) истовремено им била администрирана терапија за намалување на андрогените со користење на LHRH агонисти. Инциденцата на кардиоваскуларните несакани дејства во студијата од фаза 3 биле атријална фибрилација, тахикардија, ангина пекторис, срцева слабост и аритмија, кои се јавиле кај 2,6% и 2,0%, 1,9% и 1,0%, 1,7% и 0. 0,7% и 0,2% и 0,7% и 0,5% споредбено со пациентите кои примале абиратерон ацетат и плацебо, соодветно.

Хепатотоксичност

Пријавена е хепатотоксичност која напредувала со покачени нивоа на ALT, AST и вкупен билирубин кај пациенти третирани со абиратерон ацетат. Во клиничките испитувања од Фаза 3, хепатотоксичност од 3 и 4 степен (зголемување на нивоата на ALT и AST >5 пати од ULN или зголемување на нивото на билирубин >1,5 пати од ULN) биле пријавени кај приближно 6% од пациентите кои примале абиратерон ацетат обично во текот на првите 3 месеци по почетокот на третманот. Во Студијата 3011, хепатотоксичност од 3 и 4 степен се јавила кај 8,4% од пациентите третирани со абиратерон ацетат. Третманот бил прекинат кај 10 од пациентите, кои примале абиратерон ацетат, поради хепатотоксичност; Кај 2 од овие пациенти била откриена хепатотоксичност од 2 степен, кај 6 од нив била откриена хепатотоксичност од 3 степен, а кај 2 од нив била откриена хепатотоксичност од 4 степен. Во студијата 3011,

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА • SHKUP • СКОПЈЕ

ниту еден од пациентите не починал поради хепатотоксичност. Во клиничките испитувања од Фаза 3, било откриено дека пациентите со покачени основни нивоа на ALT или AST имале поголема веројатност за покачени вредности на функционалните тестови на црниот дроб споредбено со оние пациенти кои имале нормални вредности на ALT или AST.
Третманот со абиратерон ацетат или бил прекинат веднаш или прекинат во случај кога нивоата на ALT или AST биле покачени >5 пати од ULN или дека нивоата на билирубин биле покачени >3 пати од ULN. Функционалните тестови на црниот дроб откриле значителни зголемувања во два конкретни случаи (види дел 4.4), нивоа на ALT или AST се зголемиле повеќе од 15 до 40 пати од ULN и нивоа на билирубин се зголемиле повеќе од 2 до 6 пати од ULN, и покрај фактот дека и двата пациенти имале нормални основните вредности. По прекинот на третманот со абиратерон ацетат, нивоата на функцијата на црниот дроб кај двата пациенти се вратија во нормала, а третманот со абиратерон ацетат бил рестартиран кај 1 од овие 2 пациенти, и овој пат тоа не довело до никакво зголемување на нивото на функцијата на црниот дроб. Поокачување од Степен 3 или 4 на ALT или AST беа забележани кај 35 (6,5%) пациенти третирани со абиратерон ацетат во Студијата 302. Покачувањето на аминотрансферазата се врати во нормала кај сите пациенти, освен 3 пациенти (2 пациенти со нови повеќекратни метастази во црниот дроб кои се развиле приближно 3 недели по примањето на последната доза на абиратерон ацетат и 1 пациент со покачување на AST). Во клиничките испитувања на Фаза 3, стапката на прекин на третманот со абиратерон ацетат поради покачување на ALT и AST или абнормални функции на црниот дроб беше откриена дека е 1,1% кај пациенти кои примале абиратерон ацетат и 0,6% кај пациенти кои примале плацебо; и не се пријавени смртни случаи поврзани со хепатотоксичност.

Во клиничките студии, ризикот од хепатотоксичност беше намален со исклучување на пациентите за кои првично беше утврдено дека имаат хепатитис, или пациентите за кои беше утврдено дека имаат значителни абнормалности, како што е докажано со тестовите за функцијата на црниот дроб. Во Студијата 3011, пациентите со основни нивоа на ALT и AST повеќе од 2,5 пати повеќе од ULN и пациентите со вредности на билирубин повеќе од 1,5 пати од ULN, како и активен или симптоматски вирусен хепатитис или пациенти со хроничен црн дроб и пациенти со асцит или нарушувања на крварењето поради дисфункција на црниот дроб биле исклучени од студијата. Во студијата 301, пациентите со основни нивоа на ALT и AST ≥2,5 пати повеќе од ULN во отсуство на метастази во црниот дроб и > 5 пати повеќе од ULN во присуство на метастази во црниот дроб не биле вклучени во студијата. Во студијата 302, пациентите со основни нивоа на ALT и AST ≥2,5 пати повеќе од ULN во присуство на метастази во црниот дроб, не биле вклучени во студијата. Во случај резултатите од функционалните тестови на црниот дроб да покажат абнормалности кај пациенти вклучени во клиничката студија, третманот би бил прекинат кај таквите пациенти и ќе продолжи само доколку резултатите тестовите се вратат на почетните нивоа забележани на почетокот на третманот (види дел 4.2). Третманот не бил рестартиран кај пациенти чии нивоа на ALT и AST се зголемиле повеќе од 20 пати од ULN. Безбедноста за повторно започнување на третманот кај такви пациенти е непозната, исто така не е познат и механизмот на хепатотоксичност што се развива за време на третманот со абиратерон ацетат.

Пријавување на суспектни несакани дејства

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА НА РЕПУБЛИКА СЕВЕРНА МАКЕДОНИЈА • AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE • SHKUP • СКОПЈЕ

Пријавувањето за суспектни несакани дејства на лекот во однос на одобрувањето на лекот е од големо значење. На овој начин се обезбедува континуирано следење на билансот помеѓу користа и ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници треба да го пријават секое суспектно несакано дејство преку Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св. Кирил и Методиј бр 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.
Абиратерон ацетатот нема специфичен антидот. Во случај на предозирање, третманот со ABETYL треба да се прекине и да се преземат општи супортивни мерки, вклучително и мониторинг за појава на знаци и симптоми на аритмии, хипокалемија и задршка на течности. Треба да се следи и хепаталната функција.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: ендокрина терапија, други хормонални антагонисти и сродни агенси
АТС код: L02BX03

Механизам на дејство
Абиратерон ацетат (ABETYL) се трансформира *ин виво* во абиратерон, инхибитор на биосинтезата на андрогени. Поточно, абиратеронот селективно го инхибира ензимот 17α-хидроксилаза/C17,20-лиаза (CYP17). Овој ензим се лачи во ткивата на тестисите, надбубрежните жлезди и туморите на простатата и е потребен за биосинтеза на андрогени. Ензимот CYP17 ја катализира конверзијата на прегненолон во дехидроепиандростерон (DHEA), прекурсор на тестостерон, и расцеп на врската меѓу C17,20 со 17α-хидроксилација и трансформација на прогестеронот до андростендион, друг прекурсор на тестостерон. Инхибицијата на CYP17, исто така, доведува до зголемување на производството на минералокортикоиди од надбубрежните жлезди (види дел 4.4).

Андроген сензитивниот карцином на простата реагира на третмани кои го намалуваат нивото на андрогените. Третманите кои го намалуваат андрогенот/ Андроген депривационите терапии, како што се агонисти на LHRH или орхиектомија, го намалуваат производството на андрогени во тестисите, но не влијаат на производството на андрогени од надбубрежните жлезди или во ткивото на туморот. Нивоата на серумскиот тестостерон паѓаат до незабележителни нивоа (користејќи комерцијални тестови) кога ABETYL се администрира во комбинација со LHRH агонисти (или орхиектомија).

Фармакодинамски ефекти
ABETYL ги намалува нивоата на серумскиот тестостерон и другите андрогени до ниво помало од она кое се постигнува со LHRH агонисти или со орхиектомија. Ова е резултат на селективната инхибиција на ензимот CYP17, кој е потребен за биосинтезата на андрогените. Простата специфичниот антиген (PSA) се користи како биомаркер кај пациенти со канцер на простата. Во Фаза 3 од клиничките студии

спроведени на пациенти кои немале бенефит од хемотерапијата базирана на таксани, вредностите на PSA се намалиле за најмалку 50% во споредба со почетните вредности на PSA кај 38% од пациентите третирани со абиратерон ацетат, додека истата стапка на намалување може да се постигне само кај 10% од оние на кои им било дадено плацебо.

Клиничка ефикасност и безбедност

Ефикасноста на абиратерон ацетат била докажана во три одделни рандомизирани плацебо - контролирани мултицентрични студии од Фаза 3 (студија 3011, 302 и 301) спроведени на пациенти со метастатски карцином на простата чувствителен на хормони (mHSPC) и метастатски карцином резистентен на кастрација (mCRPC). Новодијагностицирани (во последните 3 месеци пред рандомизацијата) mHDPK пациенти со високоризични прогностички фактори биле вклучени во студијата 3011. Високоризичната прогноза е дефинирана како присуство на најмалку 2 од следните 3 фактори на ризик: (1) а Gleason-ов резултат ≥8; и/или (2) присуство на 3 или повеќе лезии при скенирање на коските; и/или (3) присуство на мерливи висцерални метастази (со исклучок на лимфните јазли). Како активен третман, абиратерон ацетат бил администриран во доза од 1.000 mg/ден, во комбинација со единечна ниска доза од 5 mg преднизон дневно, како дополнување на стандардната терапија за лишување од андрогени (ADT) (LHRH агонист или орхиектомија), додека на пациентите во контролната група им биле администрирани Androgen Deprivation Therapy (ADT) и плацебо наместо абиратерон ацетат и преднизон. Пациентите кои користеле доцетаксел претходно биле вклучени во студијата 301, додека пациентите кои не користеле доцетаксел претходно биле вклучени во студијата 302. Пациентите или користеле агонист на LHRH или претходно имале орхиектомија. Како активен третман, абиратерон ацетат бил администриран во доза од 1.000 mg/ден во комбинација со ниска доза од 5 mg преднизон или преднизолон два пати на ден, додека на пациентите во контролната група им се администрирала мала доза од 5 mg преднизон или преднизолон два пати на ден додатно на плацебото.

Промените во серумските концентрации на PSA сами по себе не секогаш може да обезбедат клинички бенефит. Затоа, во сите студии, на пациентите им било препорачано да продолжат со третманите додека не ги исполнат некој од критериумите за прекин на терапијата дадени подолу.

Употребата на спиронолактон не била дозволена во ниту една студија бидејќи се врзува за андрогенскиот рецептор и може да ги зголеми нивоата на PSA.

Студија 3011 (новодијагностицирани пациенти со mHDPK со високоризични прогностички фактори) (newly diagnosed mHDPK patients with high-risk prognostic factors)

Просечната возраст на испитаниците (n = 1,199) вклучени во студијата 3011 била 67 години. 832 (69,4%) од пациентите третирани со абиратерон ацетат биле белци, 246 (20,5%) од нив биле Азијци, 25 (2,1%) од нив биле црнци или афроамериканци, 80 (6,7%) од нив биле друга раса, 13 (1,1%) од нив биле непознати/непријавени, а 3 (0,3%) од нив биле домородци или жители на Аљаска. Статусот на ECOG перформанс кај 97% од пациентите бил 0 или 1. Пациенти со докажани мозочни метастази, неконтролирана хипертензија, значајни срцеви заболувања или срцева инсуфициенција од класа II-IV на NYHA биле исклучени од студијата. Со исклучок на пациенти кои примиле до 3 месеци ADT или 1 третман на палијативна радијација или

имале хируршка интервенција за третман на симптоми предизвикани од метастатско заболување, пациентите кои претходно биле третирани со фармакотерапија, радициона терапија или хируршка интервенција за третман на симптомите на метастатската болест не биле вклучени во студијата. Стапките на општо преживување/ Overall survival (OC) и радиографско преживување без прогресија/radiographic progression-free survival (rPFS) биле поставени како ко-примарни параметри на ефикасност. Просечниот основен резултат на болка измерен со Краткиот образец за инвентар на болка/ Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF) била 2,0 и во активниот третман и во контролните групи. Во прилог на заедничките примарни мерења на крајната точка; бенефитот од третманот исто така бил проценет во однос на времето до настанот поврзан со скелетот (SRE), времето до следниот третман за терапија со простата, времето до почетокот на хемотерапијата, времето на прогресија на болката и времето до прогресијата на PSA. Третманот продолжил до прогресија на болеста, повлекување на согласноста од пациентот, откривање на неприфатливи нивоа на токсичност или смрт.

Преживувањето без радиографска прогресија било дефинирано како време поминато од рандомизација до набљудување на радиографска прогресија или појава на смрт од која било причина. Радиографската прогресија ја вклучувала прогресијата ((со упатување на модифицираниот PCWG2 (Работна група 2 за клинички испитувања за рак на простата)) покажана со скенирање на коските или прогресија на лезии на меките ткива ((со упатување на RECIST (Критериуми за евалуација на одговор кај цврсти тумори) 1.1) демонстрирано со CT (компјутерска томографија) или MRI (магнетна резонанца).

Била забележана сигнификантна разлика во rPFS помеѓу групите за третман (Види Табела-1 и Слика-1).

Табела-1: Преживување без радиографска прогресија - Стратифицирана анализа; Intent-to-treat популација (студија PCR3011)		
	AA-P	**Плацебо**
Рандомизирани испитаници	597	602
Случаи на несакани настани	239 (%40,0)	354 (%58,8)
Цензурирани случаи	358 (%60,0)	248 (%41,2)
Време до почеток на несаканиот настан (месец)		
Средна вредност (%95 CI)	33,02 (29,57, NE)	14,78 (14,69, 18,27)
Опсег	(0,0+, 41.0+)	(0,0+, 40,6+)
p вредност[a]	< 0,0001	
Hazard ratio (%95 CI)[б]	0,466 (0,394, 0,550)	

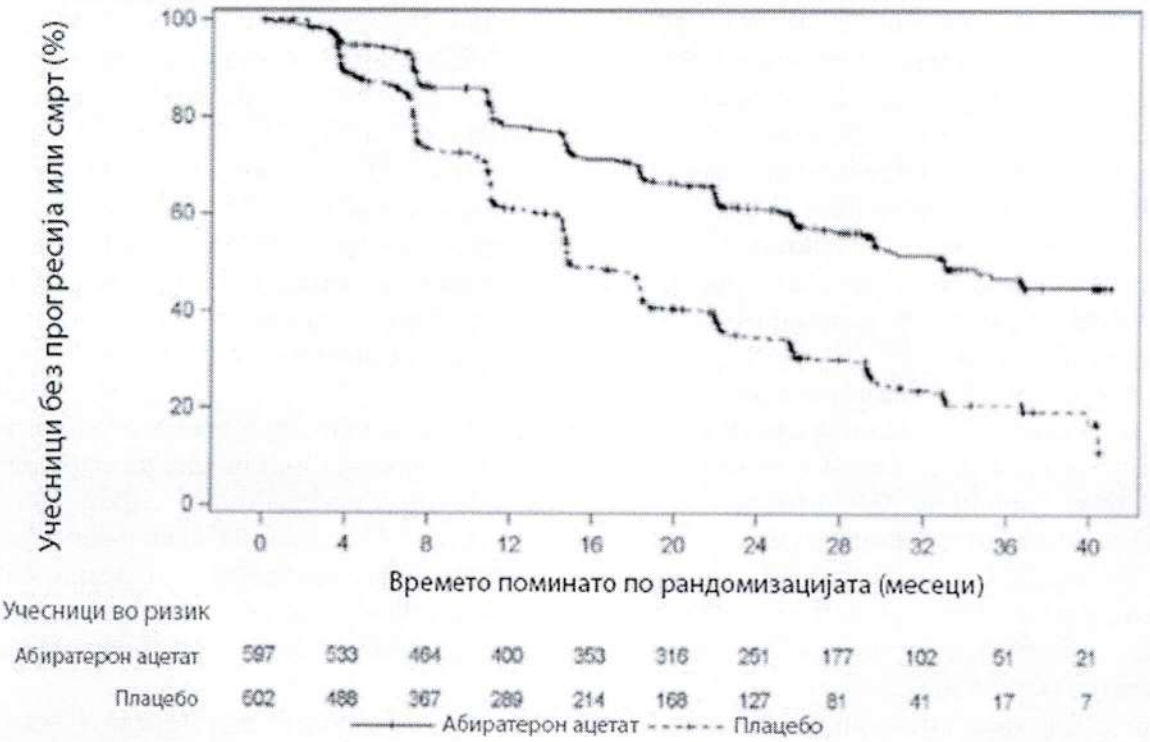
Забелешка: += цензурирана опсервација, НЕ=непроценлива/NE (non-evaluable)= не може да се одреди. Радиографската прогресија и смртноста биле земени во предвид при дефинирањето на rPFS. AA-P= испитаници кои примиле абиратерон ацетат и преднизолон.

[a]Вредноста на p била пресметана од log-rank тест стратифициран според резултатот од ECOG PS (0/1 или 2) и присуството на висцерална болест (отсутна или присутна).

[б]Hazard ratio бил пресметан од моделот на стратифицирани пропорционални ризици. Hazard ratio <1 се сметаа дека се во корист на AA-P.

Слика 1: Kaplan-Meier Graph in relation to Radiographic Progression-Free Survival; Intent-to-treat Population (студија PCR3011)

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKESORE
SHKUP
СКОПЈЕ



Во однос на OS, забележано е статистички значајно подобрување во корист на групата AA-P плус ADT со 38% намалување на ризикот од смртност, во споредба со групата плацебо плус ADT (Hazard ratio (HR) = 0,621; 95% CI: 0,509, 0,756, стр <0,0001); и предодредената граница за OS, која била одредена како 0,010 во Првата привремена анализа/ First Interim Analisys, била надмината (Види Табела-2 и Слика-2).

Табела-2: Целокупно преживување - стратифицирана анализа; Intent-to-treat популација (Студија PCR3011)

	AA-P	**Placebo**
Рандомизирани пациенти	597	602
Случаи на несакани настани	169 (%28,3)	237 (%39,4)
Цензурирани случаи	428 (%71,7)	365 (%60,6)
Целокупно преживување (месеци)		
Средна вредност (%95 CI)	NE (NE, NE)	34,73 (33,05, NE)
Опсег	(0,1, 43,5+)	(1,4+, 43,5+)
p вредност[a]	< 0,0001	
Hazard ratio (%95 CI)[b]	0,621 (0,509, 0,756)	

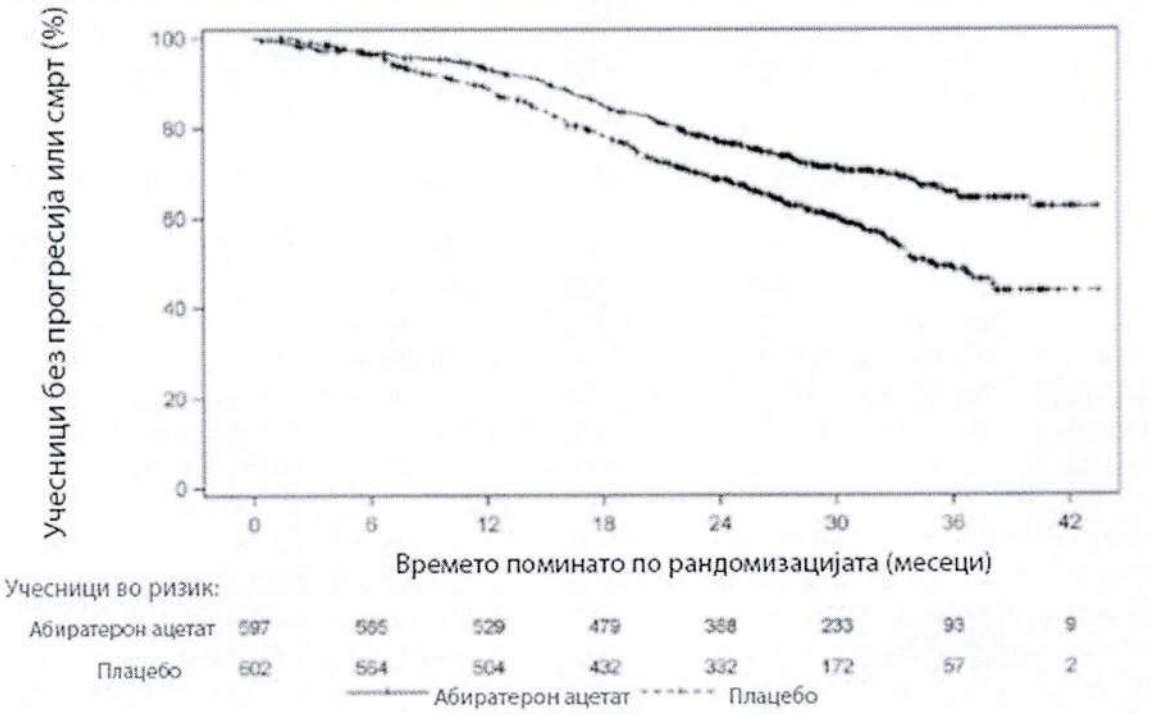
+= цензурирана опсервација, NE = non-evaluable. AA-P= пациенти кои примале абиратерон ацетат и преднизолон.

[a]Вредноста на p беше пресметана од тест со лог-ранк стратификуван од резултатот ECOG PS (или 0/1 или 2) и присуството на висцерална болест (или отсутна или присутна). [b]Hazard ratio

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА • AGJENCIA E BARNAVE DHE AJSJEVE MJEKËSORE • SHKUP • СКОПЈЕ

бил пресметан од моделот на стратификуван пропорционален ризик. Hazard ratio <1 се сметале дека се во корист на АА-Р.

Слика 2: Каплан-Мајеров График во однос на целокупното преживување; Intent-to-treat популација (Студија PCR3011)



Ефектот на третман на АА-Р врз rPFS и OS во однапред одредени подгрупи бил поконзистентен и посупериорен отколку кај општата испитувана популација, додека не бил забележан поволен бенефит во подгрупата (n = 40) со ECOG резултат од 2. Сепак, не можело да се донесе значаен заклучок поради малата број на испитаници.

Дополнително на зголемувањето забележано во вредностите на вкупното преживување и rPFS, биле прикажани следните придобивки во корист на абиратон ацетат во однос на плацебо за сите проспективно дефинирани секундарни крајни точки:
Време до настан поврзан со скелетот/ Time to skeletal-related event (SRE): откриено е намалување од 30% на ризикот од скелетни настани (HR = 0,703; 95% CI: [0,539, 0,916]; p = 0,0086). Просечното поминато време до SRE не можело да се одреди во однос на двете групи на абиратерон ацетат и плацебо.

Време до прогресија на PSA врз основа на критериумите PCWG2: Просечното време поминато до прогресијата на PSA било одредено како 33,2 месеци за пациентите кои примиле абиратерон ацетат и 7,4 месеци за пациентите кои примале плацебо (HR 0,299; 95% CI: [0,255, 0,352]; стр <0,0001).

Време до следниот третман: просечното време поминато до следниот третман не можело да се одреди за време на привремената анализа за пациентите кои примиле

абиратерон ацетат, додека било одредено како 21,6 месеци за пациентите кои примиле плацебо (HR = 0,415; 95% CI: [0,346 , 0,497]; стр <0,0001).

Време до почетокот на хемотерапијата: просечното време поминато до почетокот на хемотерапијата не можело да се одреди за пациентите кои примале абиратерон ацетат, додека за пациентите кои примиле плацебо било одредено 38,9 месеци (HR = 0.443; 95% CI: [0.349, 0.561]; p <0.0001).

Време до прогресијата на болката: просечното време поминато до прогресијата на болката не можело да се одреди за пациентите кои примале абиратерон ацетат, додека за пациентите кои примиле плацебо било одредено 16,6 месеци (HR = 0.695, %95 CI: [0.349, 0.561]; p<0.0001).

Поголемиот дел од мерењата резултирале во корист на абиратерон ацетеат и преднизон (AA-P) споредбено со плацебо.

Студија 302 (пациенти кои претходно не примале хемотерапија)
Во оваа студија биле вклучени пациенти кои се асимптоматски или благо симптоматски и кои немале индикации за хемотерапија и затоа не примале хемотерапија претходно. Асимптоматска и средна симптоматска болка била дефинирана со резултат од 0-1 и 2-3, соодветно, од ставката „најсилната болка искусена во последните 24 часа" од Brief Pain Inventory-ShortForm (BPI-SF).

Просечната возраст на пациентите (n = 1.088) вклучени во Студијата 302 била одредена како 71 година за пациентите кои примале преднизолон или преднизолон заедно со абиратерон ацетат и како 70 години за пациентите кои примале преднизолон заедно со плацебо. Распределбата на пациентите третирани со абиратерон ацетат по раса била како што следува: 520 (95,4%) од пациентите биле белци, 15 (2,8%) од нив биле црнци или афроамериканци, 4 (0,7%) од нив биле Азијци и 6 (1,1%) од нив биле од други раси. Статусот на перформанси на Источната заедничка онколошка група (ECOG) беше 0 и 1 за 76% и 24% од пациентите во двете третмански и контролни групи, соодветно. 50% од пациентите имале само коскени метастази, 31% од нив имале метастази на коските и во меките ткива или лимфните јазли, а 19% од нив имале само метастази во меките ткива или лимфните јазли. Пациентите со висцерални метастази биле исклучени од студијата. Севкупното преживување и стапките на преживување без радиографска прогресија (rPFS) биле поставени како вообичаени примарни крајни точки на ефикасност. Покрај заедничките примарни мерења на крајната точка; користа од лекувањето беше оценета и во однос на времето до употреба на опијати за болка од рак, времето до почетокот на цитотоксичната хемотерапија, времето до појавата на 1-точка влошување во статусот на перформансите на ECOG и времето до прогресијата на PSA врз основа на рак на простата Критериуми за работна група 2 (PCWG2). Третманите биле прекинати во случај на појава на каква било очигледна клиничка прогресија. Исто така, било можно да се прекинат третманите по проценка на истражувачот врз основа на потврдена радиографска прогресија.
Преживувањето без радиографска прогресија (rPFS) било оценето според сериските студии за снимање/ секвенцијални имиџинг студии дефинирани врз основа на критериумите PCWG2 (за коскени лезии) и Критериумите за евалуација на одговорот кај солидни тумори Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) (за лезии на

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА НА РЕПУБЛИКА СЕВЕРНА МАКЕДОНИЈА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE E REPUBLIKËS SË MAQEDONISË SË VERIUT
СКОПЈЕ

меките ткива). Во rPFS анализата, радиографската прогресија била проценета централно.

Планираната rPFS анализа опфатила 401 случај. 150 (28%) од овие испитаници третирани со абиратерон ацетат и 251 (46%) од испитаниците кои примале плацебо или покажале радиографска прогресија или починале. Била забележана значајна разлика во вредностите на rPFS помеѓу групите за третман (види Табела 3 и слика 3).

Табела-3:Студија 302: Преживување без радиографска прогресија кај пациенти третирани или со абиратерон ацетат или со плацебо, во комбинација со агонисти на преднизолон и LHRH или имале претходна орхиектомија

	Абиратерон ацетат (N = 546)	**Плацебо (N = 542)**
Преживување без радиографска прогресија (rPFS)		
Прогресија или смрт	150 (%28)	251 (%46)
Просечна rPFS (месеци) (%95 CI)	не можело да се оцени (11,66; NE)	8,3 (8,12; 8,54)
p-вредност *	< 0,0001	
Hazard Ratio** (%95 CI)	0,425 (0,347; 0,522)	

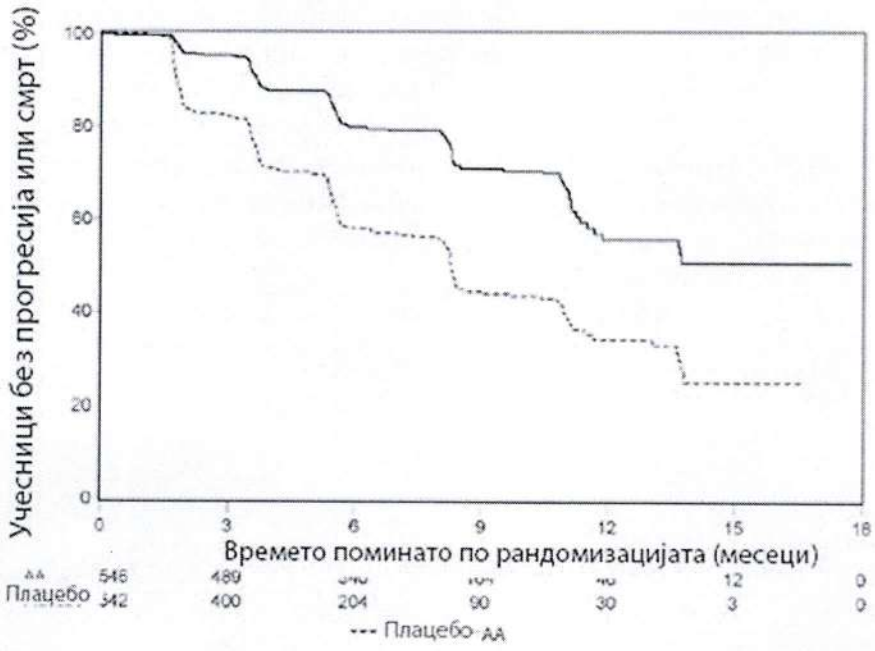
NE = non-evaluable

* P-вредноста била пресметана од log-rank тестот стратифициран со почетниот ECOG резултат (0 или 1).

**Hazard ratio <1 се сметаа дека се во корист на абиратерон ацетат.

Слика 3: Каплан-Мајеров график во однос на преживување без радиографска прогресија кај пациенти третирани или со абиратерон ацетат или со плацебо, во комбинација со агонисти на преднизолон и LHRH или имале претходна орхиектомија

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ ПОМАГАЛА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKESORE
SHKUP
СКОПЈЕ



AA=Абиратерон ацетат

Сепак, податоците за пациентите продолжиле да се собираат додека не се спровела втората привремена анализа во однос на целокупното преживување/ Overall survival (OS). Радиографскиот преглед спроведен од истражувачот како последователна анализа на сензитивноста на rPFS е претставен во Табела-4 и Слика-4.

Вкупно 607 пациенти, од кои 271 (50%) биле од групата на абиратерон ацетат и 336 (62%) од плацебо групата, покажале радиографска прогресија или починале. Третманот со абиратерон ацетат го намали ризикот од радиографска прогресија до 47% во споредба со плацебото (HR = 0,530; 95% CI: [0,451; 0,623]; p <0,0001). Просечниот rPFS бил одреден како 16,5 месеци во групата на абиратерон ацетат и 8,3 месеци во плацебо групата.

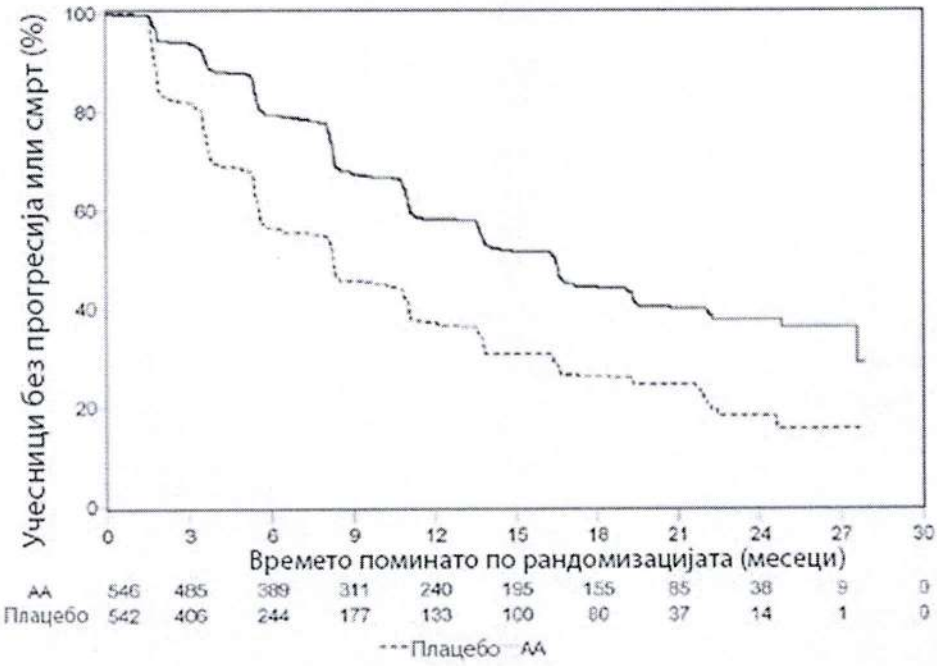
Табела-4:Студија 302: Преживување без радиографска прогресија кај пациенти третирани или со абиратерон ацетат или со плацебо, во комбинација со агонисти на преднизолон и LHRH или имале претходна орхиектомија (вредностите на OS утврдени во втората привремена анализа спроведена од истражувачот)

	Абиратерон ацетат (N = 546)	**Плацебо (N = 542)**
Преживување без радиографска прогресија (rPFS)		
Прогресија или смрт	271 (%50)	336 (%62)
Просечна rPFS (месеци) (%95 CI)	16,5 (13,80; 16,79)	8,3 (8,05; 9,43)
p-вредност *	< 0,0001	
Hazard ratio** (%95 CI)	0,530 (0,451; 0,623)	

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKESORE
СКОПЈЕ

* P-вредноста била пресметана од log-rank тест стратификуван со почетниот ECOG резултат (или 0 или 1).
**Hazard ratio <1 се смета дека се во корист на абиратерон ацетат.

Слика-4: Каплан-Мајеров График во однос на преживување без радиографска прогресија кај пациенти третирани или со абиратерон ацетат или со плацебо, во комбинација со агонисти на преднизолон и LHRH или имале претходна орхиектомија (Вредностите на OS утврдени во втората привремена анализа од страна на истражувачите)



AA= Абиратерон ацетат

По регистрација на 333 смртни случаи, била спроведена планирана привремена анализа (IA) за OS. Земајќи ја предвид големината на забележаниот клинички бенефит, студијата беше отворена и на пациентите во плацебо групата им бил понуден третман со абиратон ацетат. Абиратерон ацетат го намали ризикот од смрт за 25%, што резултираше со подолго севкупно преживување во споредба со плацебо (HR = 0,752; 95% CI: [0,606; 0,934]; p = 0,0097); сепак, овие резултати не можеа да се пријават како утврдени резултати бидејќи привремените резултати од анализата не ја исполниле однапред одредената граница што треба да се исполни за статистичка значајност (Види Табела-3). Следењето на преживувањето беше продолжено по оваа привремена анализа.

Финалната анализа планирана за OS била спроведена по појавата на 741 смртен случај со просечно време на следење од 49 месеци. 65% (354/546) од пациентите третирани со абиратерон ацетат и 71% (387/542) од пациентите кои примиле плацебо починале. Статистички значаен бенефит (HR = 0,806; %95 CI: [0,697; 0,931]; p = 0,0032) бил постигнат во корист на групата третирана со абиратерон ацетат во однос на OS со 19,4% намалување на ризикот од смрт, а просечниот OS се зголемил за 4,4 месеци (просечен OS на групата абиратерон ацетат а средната вредност на оперативниот систем на плацебо групата беше одредена како 34,7 месеци и 30,3 месеци, соодветно) (види Табела-5 и слика-5). Ова подобрување се случило и покрај фактот што 44% од пациентите во плацебо групата примале третман со абиратон ацетат како дополнителна терапија.

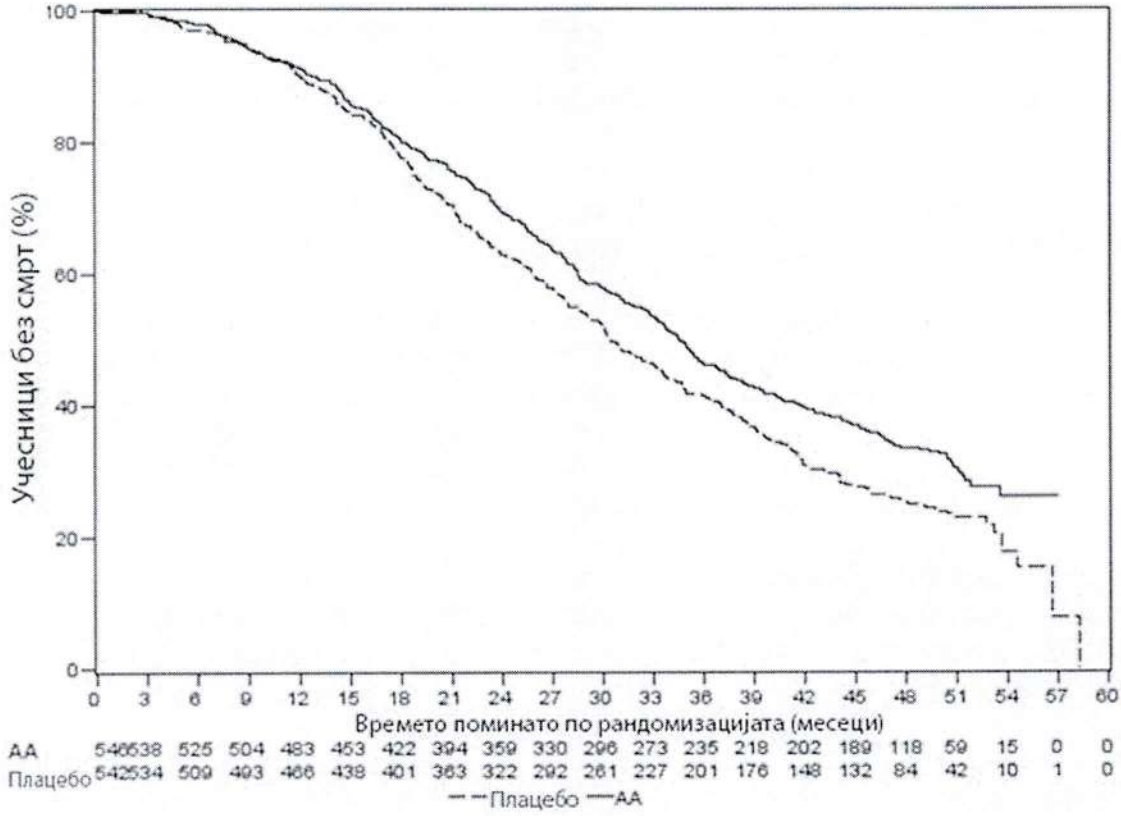
Табела-5: Студија 302: Целокупно преживување кај пациенти третирани или со абиратерон ацетат или со плацебо, во комбинација со агонисти на преднизолон и LHRH или имале претходна орхиектомија		
	Абиратерон ацетат (N = 546)	**Плацебо (N = 542)**
Привремена анализа на преживување		
Смртност	147 (%27)	186 (%34)
Средно преживување (месеци) (%95 CI)	Не може да се процени (NE; NE)	27.2 (25,95; NE)
p-вредност *	0,0097	
Hazard ratio** (%95 CI)	0,752 (0,606; 0,934)	
Конечна 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	
Hazard ratio** (%95 CI)	0,806 (0,697; 0,931)	

NE = non-evaluable

* P-вредноста била пресметана од log-rank тестот стратифициран со почетниот ECOG резултат (0 или 1).

** Hazard ratio <1 се смета дека се во корист на абиратерон ацетат.

Слика-5: Каплан-Мајеров График во однос на целокупното преживување кај пациенти третирани или со абиратерон ацетат или со плацебо, во комбинација со агонисти на преднизолон и LHRH или имале претходна орхиектомија (Вредностите на OS утврдени во втората привремена анализа спроведена од истражувачот)- Конечна анализа



AA= Абиратерон ацетат

Покрај зголемувањето забележано во целокупното преживување и rPFS, биле покажани следните придобивки во корист на абиратерон ацетат во однос на плацебо за сите секундарни крајни точки: Време до прогресија на PSA врз основа на критериумите PCWG2: Средното време до прогресијата на PSA беше одредено како 11,1 месеци за пациенти кои примале абиратерон ацетат и 5,6 месеци за пациенти кои примале плацебо (HR = 0,488; %95 CI: [0,420; 0,568]; p <0,0001). Времето до прогресијата на PSA е речиси двојно зголемено како резултат на третманот со абиратон ацетат (HR = 0,488). Процентот на пациенти со забележан одговор на PSA бил повисок во групата на абиратерон ацетат отколку во плацебо групата (62% наспроти 24%, p = 0,0001). Откриено е дека стапките на целосен и делумен одговор биле значително зголемени како резултат на третманот со абиратерон ацетат кај пациенти со мерлива болест на меките ткива.

Време до употреба на опијати за третман на болка предизвикана од канцерот: во финалната анализа, просечното време поминато до употребата на опијати за третман на болка предизвикана од канцер на простата изнесувало 33,4 месеци за пациентите кои примале абиратерон ацетат и 23,4 месеци за пациентите кои примале плацебо (HR = 0,721; 95% CI: [0,614; 0,846]; p <0,0001).

Време до започнување на цитотоксичната хемотерапија: просечното време до започнување на цитотоксичната хемотерапија било 25,2 месеци за пациенти кои

примале абиратерон ацетат и како 16,8 месеци за пациенти кои примале плацебо (HR = 0,580; %95 CI: [0,481; 0,69]; p <0,0001).

Време до влошување во ECOG резултатот на перформанси за ≥ 1 поен: просечното време поминато до појавата на влошување во статусот на перформансите на ECOG за ≥ 1 поен било 12,3 месеци за пациентите кои примиле абиратерон ацетат и 10,9 месеци за пациентите кои примале плацебо (HR = 0,821 %95 CI: [0,714; 0,943]; p = 0,0053).

Била утврдена статистички значајна предност во корист на третманот со абиратерон ацетат во следните завршни точки на студијата:

Објективен одговор: Објективниот одговор бил дефиниран како процент на пациенти со мерлива болест според критериумите RECIST и кај кои е постигнат целосен или делумен одговор (почетната големина на лимфните јазли морала да биде ≥ 2 cm за лезијата да се смета како таргет лезија). Процентот на испитаници прелиминарно со мерлива болест и кај кои бил постигнат објективен одговор бил 36% во групата абиратерон ацетат и 16% во плацебо групата (p <0,0001).

Болка: Третманот со абиратерон ацетат значително го редуцирал ризикот од прогресија на просечниот интензитет на болката до 18% во споредба со плацебото (p = 0,0490). Просечното време поминато до прогресијата на болката било 26,7 месеци во групата на абиратерон ацетат и 18,4 месеци во групата со плацебо.

Времето до опаѓање на FACT-P (вкупен резултат) Времето поминато додека не дојде до влошување, како што е наведено од вкупниот резултат добиен од прашалникот FACT-P (Функционална проценка на терапијата за рак - на простата): Третманот со абиратерон ацетат значително го намалил ризикот од опаѓање на вкупниот резултат добиен од прашалникот FACT-P до 22 % (p = 0,0028) во споредба со плацебо. Средното време до опаѓање во вкупниот резултат на прашалникот FACT-P беше 12,7 месеци во групата на абиратерон ацетат и 8,3 месеци во групата со плацебо.

Студија 301 (пациенти кои претходно примале хемотерапија)

Во студијата 301 биле вклучени пациентите кои претходно примале доцетаксел. Пациентите не морале да манифестираат прогресија на болеста за време на терапијата со доцетаксел, бидејќи токсичноста предизвикана од хемотерапијата може да биде причина за прекин на третманот со доцетаксел. Пациентите продолжиле да примаат третман во рамките на студијата сè додека не се појавила протокол-дефинирана радиографска прогресија и симптоматска или клиничка прогресија. прогресија на PSA (потврдено зголемување од 25% од основното ниво) заедно со радиографска прогресија и симптоматска или клиничка прогресија како што е дефинирано во протоколот. Пациентите кои претходно биле третирани со кетоконазол за карцином на простата биле исклучени од студијата. Целокупната стапка на преживување била поставена како примарен параметар за ефикасност.

Просечната возраст на испитаниците кои учествуваа во студијата била 69 години (опсег на возраст 39-95 години). Дистрибуцијата на испитаниците третирани со абиратерон ацетат по раса била: 737 (93,2%) од пациентите биле белци, 28 (3,5%) од нив биле црнци или афроамериканци, 11 (1,4%) од нив биле Азијци, а останатите 14 (1,8%) пациенти биле од друга раса. Резултатот на перформансите на ECOG кај 11% од пациентите вклучени во студијата бил 2; радиографски докази во врска со

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ ПОМАГАЛА • AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKESORE • SHKUP • СКОПЈЕ

прогресијата на болеста, со или без прогресија на PSA, биле достапни за 70% од пациентите; и 70% од пациентите претходно примале една цитотоксична хемотерапија додека 30% од пациентите претходно примале две цитотоксични хемотерапии. 11% од пациентите третирани со абиратерон ацетат биле присутни хепатални метастази.

Во планираната анализа спроведена по завршувањето на студијата биле регистрирани 552 смртни случаи, односно било утврдено дека 42% (333 од 797 пациенти) од пациентите третирани со абиратерон ацетат и 55% (219 од 398 пациенти) од пациентите кои примале плацебо починале. Регистрирано било статистички значајно зголемување на просечната стапка на вкупно преживување на пациентите третирани со абиратерон ацетат во споредба со пациентите кои примале плацебо (види Табела-6).

Табела-6: Целокупно преживување кај пациенти третирани или со абиратерон ацетат или плацебо, во комбинација со агонисти на преднизолон и LHRH или имале претходна орхиектомија

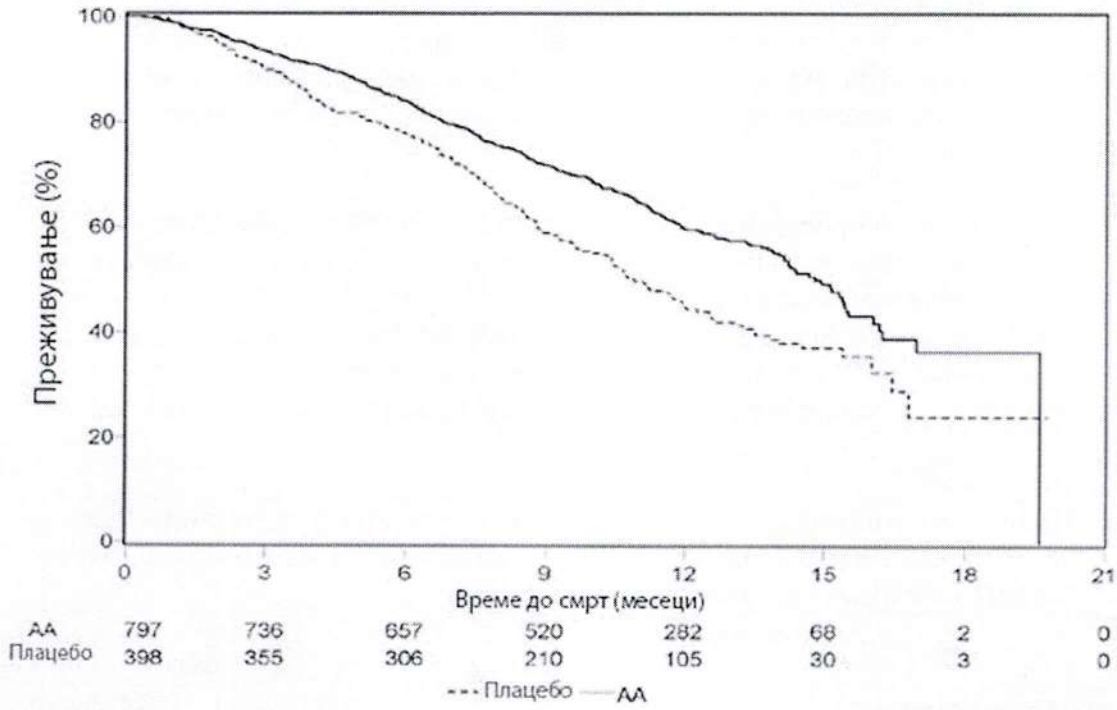
	Абиратерон ацетат (N = 797)	**Плацебо (N = 398)**
Примарна анализа на преживување		
Смртност (%)	333 (%42)	219 (%55)
Просечно преживување (месеци) (%95 CI)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
p-вредност[a]	< 0,0001	
Hazard ratio (%95 CI)[b]	0,646 (0,543; 0,768)	
Дополнета анализа на преживување		
Смртност (%)	501 (%63)	274 (%69)
Просечно преживување (месеци) (%95 CI)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
Hazard ratio (%95 CI)[b]	0,740 (0,638; 0,859)	

[a]Вредноста на p била пресметана од log-rank тестот стратифициран со почетниот ECOG резултат (или 0/1 или 2), резултатот на болка (отсутен или присутен), бројот на претходно примени режими на хемотерапија (1 или 2) и тип на прогресија на болеста (само PSA или радиографски).

[b]Hazard ratio бил пресметан од стратификуван пропорционален модел на ризик. Hazard ratio < 1 се сметаа дека се во корист на абиратерон ацетат.

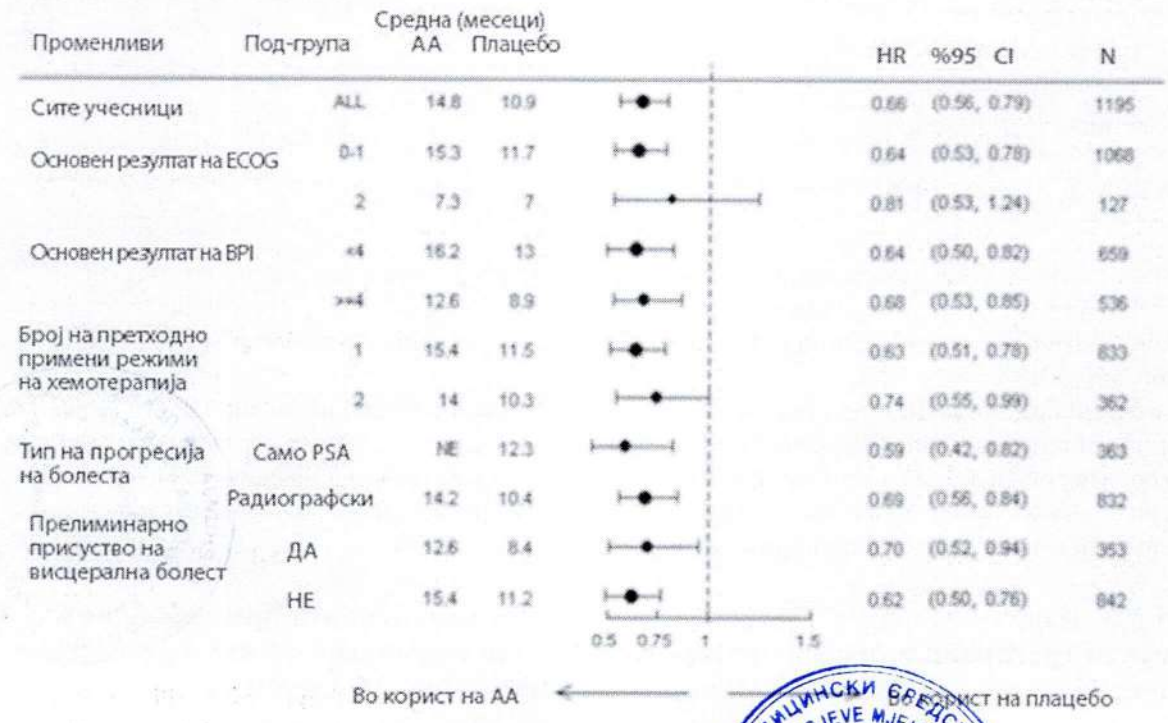
Пациентите третирани со абиратерон ацетат имале повисока стапка на преживување како што се мери во секоја проценка по првите неколку месеци од третманот во споредба со стапката на преживување на пациентите кои примале плацебо (види Слика-6).

Слика-6: Каплан-Мајеров Графикон во однос на целокупното преживување кај пациенти третирани или со абиратерон ацетат или со плацебо, во комбинација со агонисти на преднизолон и LHRH или имале претходна орхиектомија



Анализата на преживување на подгрупите укажа на конзистентен бенефит во однос на преживување на третманот со абиратерон ацетат (види Слика-7).

Слика-7: Севкупно преживување по подгрупи: Hazard ratio и 95% интервал на доверливост



АА = Абиратерон ацетат; BPI = Краток инвентар на болка/Brief Pain Inventory; CI = интервал на доверливост; ECOG = статус на перформансите на источната кооперативна онколошка група; HR = Hazard ratio; NE = non-evaluable

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА • AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE • SHKUP • СКОПЈЕ

Покрај зголемувањето забележано во вкупните стапки на преживување, резултатите од сите секундарни мерења на крајната точка исто така биле во корист на абиратерон ацетат, а разликите забележани помеѓу абиратерон ацетат и плацебо групите биле статистички значајни кога се приспособени за повеќе тестови, како што е прикажано подолу:
Пациентите кои примале абиратерон ацетат имале статистички значајни повисоки стапки на одговор на PSA (стапки на одговор на PSA ≥% 50 во однос на основните стапки на одговор на PSA) од оние кои примале плацебо, што било 38% во групата на абиратерон ацетат во споредба со 10% во плацебо група (p <0,0001).

Утврдено е дека просечното време до прогресијата на PSA било 10,2 месеци во групата на абиратерон ацетат во споредба со 6,6 месеци во плацебо групата (HR = 0,58; 95% CI: [0,462; 0,728]; p <0,0001).
Просечното преживување без радиографска прогресија било 5,6 месеци во групата на абиратерон ацетат во споредба со 3,6 месеци во плацебо групата (HR = 0,673; 95% CI: [0,585; 0,776]; p <0,0001).

Болка
Процентот на пациенти кај кои имало ублажување на болката бил статистички значајно повисок во групата на абиратерон ацетат во споредба со плацебо групата (44% наспроти 27%; p = 0,0002). Се сметало дека пациентот имал позитивен одговор на третманот во форма на ублажување на болката, во случај на намалување од најмалку 30% на BPI-SF резултатот за најлош интензитет на болка во период од 24 часа во споредба со почетната вредност, без притоа да се зголеми употребата на аналгетици, во две последователни евалуации одвоени со временски период од четири недели. Палијацијата на болката била следена само за пациентите со почетни вредности на резултатот за болка ≥4, и бил анализиран барем еден резултат на болка (N = 512).
Кај пациентите третирани со абиратерон ацетат била регистрирана помала прогресија на болката споредбено со оние кои примале плацебо: 22% од оние кои примиле третман со абиратерон ацетат доживеале прогресија на болката за 6 месеци во споредба со 28% од оние кои примале плацебо; 30% од оние кои примале третман со абиратерон ацетат доживеале прогресија на болката за 12 месеци во споредба со 38% од оние кои примале плацебо; и 35% од оние кои примале третман со абиратерон ацетат доживеале прогресија на болката за 18 месеци во споредба со 46% од оние кои примале плацебо. Се сметало дека пациентот има позитивен одговор на третманот во форма на ублажување на болката, во настан на најмалку 30% намалување на неговиот/нејзиниот BPI-SF резултат за најлошата јачина на болка во период од 24 часа во споредба со основната оценка, без никаква промена во резултатот за употреба на аналгетици, во две последователни евалуации одвоени со временски период од четири недели. Утврдено е дека времето до прогресија на болката на 25-от перцентил изнесувало 7,4 месеци во групата на абиратерон ацетат и 4,7 месеци во групата со плацебо.

Несакани настани поврзани со скелетниот систем
Процентот на пациенти, за кои било утврдено дека доживеале промени поврзани со скелетниот систем во 6, 12 и 18 месеци, биле помали во групата на абиратерон ацетат споредбено со плацебо групата (18% наспроти 28% во 6 месеци, 30% наспроти 40% во периодот од 12 месеци и 35% наспроти 40% во периодот од 18 месеци, соодветно).

Утврдено е дека времето до првата скелетна промена на 25-от перцентил е 9,9 месеци во групата на абиратерон ацетат, што било двапати подолго од времето до првата несакана промена поврзана со скелетот на 25-тиот перцентил утврден во контролната група , што било откриено дека е 4,9 месеци. Патолошка фрактура, компресија на 'рбетниот мозок, палијативна радиотерапија на коската или хируршка интервенција на коската биле дефинирани како несакани настани поврзани со скелетниот систем.

Педијатриска популација
ABETYL не се применува кај педијатриски пациенти бидејќи тие не се склони кон канцер на простата. Нема податоци за клиничката ефикасност и безбедност во однос на употребата на ABETYL кај педијатриската популација (види дел 4.2).

5.2 Фармакокинетски својства

Општи својства
По администрацијата на абиратерон ацетат, фармакокинетиката на абиратерон и абиратерон ацетат била проучувана кај здрави доброволци, пациенти со напреднат метастатски карцином на простата и кај доброволци со ренално и хепатално оштетување и без канцер. Абиратерон ацетат брзо се трансформира ин виво во абиратерон, андроген биосинтетски инхибитор (види дел 5.1).

Апсорпција:
Максималните концентрации на абиратерон во плазмата се постигнуваат за приближно 2 часа по оралната администрација на абиратерон ацетат на гладно.
Земањето абиратерон ацетат со храна резултира со до 10 пати ((во однос на AUC (површина под кривата)) и до 17 пати ((во однос на Cmax (забележана максимална концентрација)) поголема средна системска изложеност на абиратерон отколку при земање абиратерон ацетат на гладно, во зависност од содржината на маснотии во храната.
Со оглед на разновидноста во содржината и составот на храната, земањето ABETYL со храна може да доведе до многу променлива изложеност. Затоа, ABETYL не треба да се зема со храна. ABETYL треба да се зема најмалку 1 час пред или два часа по оброците. Таблетите ABETYL треба да се голтаат цели, со вода (види дел 4.2).

Дистрибуција:
Стапката на врзување со палзма протеините на ^{14}C-абиратерон е 99,8%. Неговиот видлив волумен на дистрибуција е околу 5,630 литри, што укажува на тоа дека абиратеронот интензивно се дистрибуира до периферните ткива.

Биотрансформација:
По перорална администрација на ^{14}C-абиратерон ацетат во форма на капсула, абиратерон ацетат се хидролизира во абиратерон и потоа се подложува на сулфација, хидроксилација и оксидација, примарно во црниот дроб. Поголемиот дел (приближно 92%) од циркулирачката радиоактивност се наоѓа во форма на метаболити на абиратерон. Од 15-те метаболити кои може да се идентификуваат, двата главни метаболити се абиратерон сулфат и N-оксид абиратерон сулфат, при што на секој отпаѓа по приближно 43% од вкупната радиоактивност.

Елиминација:

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА • AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKESORE • SHKUP • СКОПЈЕ

Според податоците добиени од здрави доброволци, полуживотот на абиратеронот во плазмата е приближно 15 часа. По перорална администрација на 1.000 mg ^{14}C-абиратерон ацетат, приближно 88% од радиоактивната доза била детектирана во фецесот и приближно 5% во урината. Главните соединенија кои се наоѓаат во фецесот се непроменетиот абиратерон ацетат и абиратерон (приближно 55% и 22% од администрираната доза, соодветно).

Карактеристики на пациентите

Пациенти со хепатална инсуфициенција:
Фармакокинетиката на абиратерон ацетат е проучувана кај пациенти со лесно или умерено хепатално оштетување (Child-Pugh класа А и Б, соодветно) и кај здрави доброволци. Системската изложеност на абиратерон по администрација на единечна перорална доза од 1000 mg се зголемила за 11% и 260%, кај пациенти со лесна и умерена хепатална инсуфициенција, соодветно. Просечниот полуживот на абиратерон бил продолжен на приближно 18 часа кај пациенти со благо хепатално оштетување и 19 часа кај пациенти со умерено хепатално оштетување.
Во друга студија, фармакокинетиката на абиратеронот била испитувана кај 8 здрави индивидуи со нормална хепатална функција, кои претходно имале тешко хепатално оштетување (Child-Pugh класа В). Системскиот ефект (AUC) на абиратеронот бил зголемен за приближно 600%, а на слободната фракција од лекот била зголемена за 80% кај оние со тешко хепатално оштетување во споредба со пациентите со нормална хепатална функција.
Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со претходно постоечко лесно хепатално оштетување. Употребата на ABETYL треба да одредува со претпазливост кај пациенти со умерено хепатално оштетување каде што бенефитите јасно ги надминуваат можните ризици (види дел 4.2 и 4.4), но се негираат кај пациенти со тешко хепатално оштетување (види дел 4.2, 4.3 и 4.4).
Прилагодување на дозата и прекин на третманот може да биде неопходно кај пациенти кои развиваат хепатотоксичност за време на третманот со ABETYL (види дел 4.2 и 4.4).

Пациенти со ренална инсуфициенција:
Фармакокинетиката на абиратерон ацетат била испитана кај пациенти со краен стадиум на бубрежно заболување кои се стабилизирани со хемодијализа и кај соодветна контролна група на пациенти со нормална ренална функција. Не беше откриено зголемување на системската изложеност на абиратерон по администрација на единечна орална доза од 1.000 mg кај пациенти со краен стадиум на бубрежна болест кои биле на програма за дијализа. Не е потребно прилагодување на дозата за време на третманот со ABETYL кај пациенти со ренално оштетување, вклучително и тешко ренално оштетување (види дел 4.2). Сепак, нема клиничко искуство во однос на примената на лекот кај пациенти со карцином на простата и тешка бубрежна инсуфициенција. Затоа, треба да се превземаат мерки на претпазливост кај такви пациенти.

5.3 Предклинички податоци за безбедност
Во сите студии за токсичност на животни нивоата на тестостерон во циркулацијата се покажале значително намалени. Соодветно, морфолошки и/или хистопатолошки промени биле забележани со намалување на тежината на репродуктивните органи и адреналната жлезда, хипофизата и млечните жлезди. Сите овие промени биле или

целосно или делумно реверзибилни. Промените во репродуктивните органи и андроген-сензитивните органи се совпаѓаат со фармакологијата на абиратеронот. Сите хормонални промени поврзани со третманот или се вратиле во нормала или се покажале дека се опоравуваат по 4-неделен период на закрепнување.

Во студиите за фертилност спроведени и на машки и на женски стаорци, било откриено дека абиратерон ацетат предизвикува намалување на фертилноста. Сепак, било забележано дека оваа појава била реверзибилна по 4 до 16 недели по прекинот на абиратон ацетат.

Во студијата за токсичност при развој спроведена на стаорци, било откриено дека абиратерон ацетатот имал влијание на бременоста, вклучувајќи и намалување на тежината на фетусот влијаејќи и на стапката на преживување. Абиратерон ацетатот не е тератоген, но сепак беше откриено дека ги зафатил надворешните генитални органи.
Сите ефекти забележани како резултат на гореспоменатите студии за плодност и развојна токсичност спроведени на стаорци произлегуваат од фармаколошката активност на абиратеронот.
Неклиничките податоци засновани на конвенционалната безбедносна фармакологија, студиите за токсичност со повторени дози и генотоксичност не откриле посебни опасности за луѓето, освен за репродуктивните промени забележани во сите спроведени токсиколошки студии на животни. Во една 6-месечна студија спроведена на трансгенски глувци (Tg.rasH2) било откриено дека абиратерон ацетатот не е канцероген. За споредба, во една 24-месечна студија за канцерогеност спроведена на стаорци, било објавено дека абиратерон ацетатот ја зголемува инциденцата на интерстицијални клеточни неоплазми во тестисите. Се сметало дека ова откритие произлегува од фармаколошкото дејство на абиратеронот и специфично за стаорци. Од друга страна, абиратерон ацетатот не е канцероген кај женските стаорци.
Како активна состојка, абиратеронот претставува еколошки ризик за водната средина, а особено за рибите.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Лактоза монохидрат (добиен од кравјо млеко)
Микрокристална целулоза
Натриум лаурил сулфат
Кроскармелоза натриум
Повидон К30
Колоиден силициум диоксид
Магнезиум стеарат

6.2 Инкомпатибилност

Не е применливо.

6.3 Рок на траење

36 месеци

6.4 Начин на чување

Да се чува на собна температура под 25°C, во оригинално пакување.

Да се чува на места недостапни за деца!

6.5 Природа и содржина на пакувањето

Внатрешното пакување е блистер Al/Al.

Надворешното пакување е картонска кутија во која се наоѓаат 120 таблети од 250mg и упатство за употреба.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неупотребениот лек односно отпадните материјали

Поради механизамот на дејство, овој медицински производ може да му наштети на фетусот во развој, па затоа жените кои се или потенцијално можат да забременат не смеат да ракуваат со ABETYL без заштита, на пример. треба да користат ракавици, секогаш кога ќе дојдат во контакт. (види дел 4.6).

Неупотребениот лек или отпадниот материјал се уништува со согласност со важечките прописи.

Овој лек може да претставува ризик за водената животна средина (види дел 5.3)

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

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

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Април 2024