ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕК

Abiraterone Pharmascience 500 mg филм- обложени таблети.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја филм-обложена таблета содржи 500 mg абиратерон ацетат еквивалентен на 446 mg на абиратерон.

Ексципиенси со познато дејство

Секоја филм- обложена таблета содржи 245 mg лактоза монохидрат.
За целосната листа на ексципиенси, погледнете го делот 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм- обложена таблета
Виолетова филм-обложена со овална форма (20 mm должина x 10 mm ширина) и биконвексен заоблен раб , со втисната „A“ на едната страна и „500“ на другата страна.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Abiraterone Pharmascience е индициран со преднизон или преднизолон за:

- третман на новодијагностициран високоризичен метастатски карцином на простата сензитивен на хормони (mHSPC) кај возрасни мажи во комбинација со терапија за супримирање на андрогени (АДТ) (видете дел 5.1)
- третман на метастатски карцином на простата резистентен на кастрација (mCRPC) кај возрасни мажи кои се асимптоматски или со благи симптоми по неуспешна терапија за супримирање на андрогени кај кои хемотерапијата сè уште не е клинички индицирана (видете дел 5.1)
- третман на mCRPC кај возрасни мажи чија болест напредувала во текот на или по режим на хемотерапија базиран на docetaxel.
-

4.2 Дозирање и начин на администрација

Овој лек треба да биде препишан од соодветен здравствен работник.

Дозирање
Препорачаната доза е 1000 mg (две таблети од 500 mg) како единична дневна доза што не смее да се зема со храна (видете „Начин на администрирање“ подолу). Земањето на таблетите со храна ја зголемува системската изложеност на abiraterone (видете делови 4.5 и 5.2).

Дозирање на преднизон или преднизолон
За mHSPC, Abiraterone Pharmascience се користи дневно со 5 mg преднизон или

преднизолон. За mCRPC, Abiraterone Pharmascience се користи дневно со 10 mg преднизон или преднизолон.

Медицинската кастрација со аналог на хормон за ослободување на лутеинизирачкиот хормон (LHRH) треба да се продолжи за време на третманот кај пациенти кои не се хируршки кастрирани.

Препорачан мониторинг
Серумските трансаминази треба да се следат пред почетокот на третманот, на секои две недели во првите три месеци од третманот и потоа еднаш месечно. Крвниот притисок, серумскиот калиум и задржувањето на течности треба да се следат месечно. Сепак, пациентите со значителен ризик за конгестивна срцева слабост треба да се следат на секои 2 недели во првите три месеци од третманот и потоа месечно (видете дел 4.4).
Кај пациенти со претходно постоечка хипокалиемија или кај оние кои развиле хипокалиемија додека биле третирани со Abiraterone Pharmascience, треба да се земе во предвид одржувањето на нивото на калиум кај пациентот на ≥ 4,0 mM.
За пациенти кои развиваат токсичност од степен ≥ 3, вклучувајќи хипертензија, хипокалиемија, едем и други токсичности, кои не се минералокортикоидни, третманот треба да се прекине и да се спроведе соодветен медицински пристап. Третманот со Abiraterone Pharmascience не треба повторно да се започне сè додека симптомите на токсичност не се повлечат до степен 1 или до почетната вредност.

Во случај на пропуштена дневна доза на Abiraterone Pharmascience, преднизон или преднизолон, третманот треба да се продолжи следниот ден со вообичаената дневна доза.

Хепатотоксичност
За пациенти кои развиваат хепатотоксичност за време на третманот (се зголемува аланин аминотрансфераза [ALT] или аспартат аминотрансфераза [AST] над 5 пати од горната граница на нормалата [ULN]), третманот треба веднаш да се прекине (видете дел 4.4). Повторниот третман по враќањето на тестовите за функцијата на црниот дроб на почетната вредност на пациентот може да се даде во намалена доза од 500 mg (една таблета од 500 mg) еднаш дневно. За пациентите кои се лекуваат повторно, серумските трансаминази треба да се следат најмалку на секои две недели во текот на три месеци, а потоа месечно. Ако хепатотоксичноста се повтори при намалена доза од 500 mg дневно, третманот треба да се прекине.

Ако пациентите развијат тешка хепатотоксичност (ALT или AST 20 пати повеќе од ULN) во било кое време додека се на терапија, третманот треба да се прекине и пациентите не треба повторно да се лекуваат.

Хепатално оштетување
Не е потребно прилагодување на дозата за пациенти со претходно постоење на благо хепатално оштетување, Child-Pugh класа А. Умерено хепатално оштетување (Child-Pugh класа B) се покажало дека ја зголемува системската изложеност на abiraterone за приближно четири пати по единични орални дози на abirateron acetat од 1000 mg (видете дел 5.2). Нема податоци за клиничката безбедност и ефикасноста на повеќекратните дози на abirateron acetat кога се администрираат кај пациенти со умерено или тешко хепатално оштетување (Child-Pugh класа B или C). Не може да се предвиди прилагодување на дозата. Употребата на Abiraterone Pharmascience треба внимателно да се проценува кај пациенти со умерено хепатално оштетување, кај кои придобивката очигледно треба да го надмине можниот ризик (видете делови 4.2 и 5.2). Abiraterone Pharmascience не треба да се користи кај пациенти со тешко хепатално оштетување (видете делови 4.3, 4.4 и 5.2).

Бубрежно оштетување
Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со бубрежно оштетување (видете дел 5.2). Сепак, нема клиничко искуство кај пациенти со карцином на простата и тешко бубрежно оштетување. Се препорачува претпазливост кај овие пациенти (видете дел 4.4).

Педијатриска популација
Нема релевантна употреба на Abiraterone Pharmascience кај педијатриската популација.

Метод на администрација
Abiraterone Pharmascience е наменет за орална употреба.

4.3 Таблетите мора да се земаат како единечна доза еднаш дневно на празен стомак. Abiraterone Pharmascience мора да се зема најмалку два часа по јадење и храна не смее да се внесува најмалку еден час по земањето на Abiraterone Pharmascience. Таблетите Abiraterone Pharmascience мора да се голтаат цели со вода.**Контраиндикации**

- Преосетливост на активната супстанција или на некој од ексципиенсите наведени во дел 6.1.
- Жени кои се или потенцијално можат да бидат бремени (видете дел 4.6).
- Тешко хепатално оштетување [Child-Pugh класа C (видете делови 4.2, 4.4 и 5.2)].
- Abiraterone Pharmascience со преднизон или преднизолон е контраиндициран во комбинација со Ra-223.

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба

Хипертензија, хипокалиемија, задржување на течности и срцева слабост поради вишок на минералокортикоиди
Abiraterone Pharmascience може да предизвика хипертензија, хипокалиемија и задржување на течности (видете дел 4.8) како последица на зголемени нивоа на минералокортикоиди што резултира од инхибиција на CYP17 (видете дел 5.1).
Истовремената администрација со кортикостероид го потиснува адренокортикотропниот хормон (ACTH), што резултира со намалување на инциденцата и сериозноста на овие несакани реакции. Потребна е претпазливост при третирање на пациенти чии основни медицински состојби може да бидат компромитирани со зголемување на крвниот притисок, хипокалиемија (на пр. оние на срцеви гликозиди) или задржување на течности (на пр. оние со срцева слабост, тешка или нестабилна ангина пекторис, неодамнешен миокарден инфаркт или вентрикуларна аритмија и оние со тешко бубрежно оштетување).

Abiraterone Pharmascience треба да се користи со претпазливост кај пациенти со историја на кардиоваскуларни болести. Студиите од фаза 3 спроведени со abiraterone acetate исклучиле пациенти со неконтролирана хипертензија, клинички значајна срцева болест како што е потврдено со миокарден инфаркт или артериски тромботични настани во изминатите 6 месеци, тешка или нестабилна ангина или срцева слабост од Класа III или IV (студија 301) или Класа II до IV на срцева слабост (студии 3011 и 302) според Здружението за срце на Њујорк (NYHA), или мерење на ејекциона фракција на срце од < 50%. Во студиите 3011 и 302, биле исклучени пациенти со атријална фибрилација или друга срцева аритмија за која е потребна медицинска терапија. Безбедност кај пациенти со лева вентрикуларна ејекциона фракција (LVEF) < 50% или срцева слабост од класите NYHA III или IV (во студијата 301) или срцева слабост од класите NYHA II до IV (во студиите 3011 и 302) не била воспоставена (видете делови 4.8 и 5.1).

Пред третирање на пациенти со значителен ризик од конгестивна срцева слабост (на пр. историја на срцева слабост, неконтролирана хипертензија или срцеви настани како што е исхемична срцева болест), имајте во предвид да добиете проценка на срцевата функција (на пр. ехокардиограм). Пред третманот со Abiraterone Pharmascience, треба да се третира

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

срцевата слабост и да се оптимизира срцевата функција. Хипертензијата, хипокалиемијата и задржувањето течности треба да се корегираат и контролираат. За време на третманот, крвниот притисок, серумскиот калиум, задржувањето на течностите (зголемување телесна тежина, периферен едем) и други знаци и симптоми на конгестивна срцева слабост треба да се следат на секои 2 недели во текот на 3 месеци, а потоа месечно, и да се корегираат абнормалностите. Забележано е продолжување на QT кај пациенти кои доживуваат хипокалиемија во врска со третманот со abirateron acetate. Проценете ја срцевата функција како што е клинички индицирано, воведете соодветно третирање и размислете за прекин на овој третман доколку има клинички значајно намалување на срцевата функција (видете дел 4.2).

Хепатотоксичност и хепатално оштетување
Значителното зголемување на ензимите на црниот дроб што довело до прекин на терапијата или менување на дозата се случило во контролирани клинички студии (видете дел 4.8). Нивоата на серумските трансаминази треба да се мерат пред почетокот на третманот, на секои две недели во првите три месеци од третманот и потоа еднаш месечно. Доколку се појават клинички симптоми или знаци кои укажуваат на хепатотоксичност, серумските трансаминази треба веднаш да се измерат. Ако во кое било време вредноста на ALT или AST се покачи над 5 пати од ULN, третманот треба веднаш да се прекине и внимателно да се следи функцијата на црниот дроб. Повторен третман може да се земе предвид само по враќањето на параметрите од тестовите за функцијата на црниот дроб на пациентот на почетната вредност и при намалено ниво на доза (видете дел 4.2).

Ако пациентите развијат тешка хепатотоксичност (ALT или AST 20 пати повеќе од ULN) во било кое време додека се на терапија, третманот треба да се прекине и пациентите не треба повторно да се третираат.

Пациентите со активен или симптоматски вирусен хепатитис биле исклучени од клиничките испитувања; поради тоа, нема податоци за поддршка на употребата на Abiraterone Pharmascience кај оваа популација.

Нема податоци за клиничката безбедност и ефикасноста на повеќекратните дози на abiraterone acetat кога се администрираат кај пациенти со умерено или тешко хепатално оштетување (Child-Pugh класа B или C). Употребата на Abiraterone Pharmascience треба внимателно да се процени кај пациенти со умерено хепатално оштетување, кај кои придобивката очигледно треба да го надмине можниот ризик (видете делови 4.2 и 5.2). Abiraterone Pharmascience не треба да се користи кај пациенти со тешко хепатално оштетување (видете делови 4.2, 4.3 и 5.2).

Се појавиле ретки извештаи по ставањето во промет за акутна хепатална инсуфициенција и хепатитис фулминантен, некои со фатален исход (видете дел 4.8).

Повлекување од третманот со кортикостероиди и покриеност на стресни ситуации
Се препорачува претпазливост и следење на адренокортикалната инсуфициенција доколку пациентите се повлекуваат од преднизон или преднизолон. Ако Abiraterone Pharmascience се продолжи по откажувањето на кортикостероидите, пациентите треба да се следат за симптоми на вишок на минералокортикоиди (видете ги информациите погоре).

Кај пациенти на преднизон или преднизолон кои се подложени на невообичаен стрес, може да биде индицирана зголемена доза на кортикостероиди пред, за време и по стресната ситуација.

Густина на коски
Намалена густина на коски може да се појави кај мажи со метастатски напреднат карцином на простата. Употребата на Abiraterone Pharmascience во комбинација со глукокортикоид

може да го зголеми овој ефект.

Претходна употреба на кетоконазол

Пониски стапки на одговор може да се очекуваат кај пациенти кои претходно биле третирани со кетоконазол за карцином на простата.

Хипергликемија

Употребата на глукокортикоиди може да ја зголеми хипергликемијата, поради тоа шеќерот во крвта треба често да се мери кај пациенти со дијабетес.

Хипогликемија

Пријавени се случаи на хипогликемија кога Abiraterone плус преднизон/преднизолон бил администриран кај пациенти кои веќе имале дијабетес и примале пиоглитазон или репаглинид (видете дел 4.5); затоа, шеќерот во крвта треба да се следи кај пациенти со дијабетес.

Користење со хемотерапија

Безбедноста и ефикасноста на истовремената употреба на Abiraterone со цитотоксична хемотерапија не е утврдена (видете дел 5.1).

Нетолеранција на ексципиенси

Овој лек содржи лактоза. Пациентите со ретки наследни проблеми на нетолеранција на галактоза, дефицит на Lapp лактаза или малапсорпција на гликоза-галактоза не треба да го земаат овој лек. Овој лек содржи помалку од 1 mmol (или 23 mg) натриум по доза од две таблети, што значи дека е суштински „без натриум".

Потенцијални ризици

Анемија и сексуална дисфункција може да се појават кај мажи со метастатски карцином на простата, вклучително и оние кои се подложени на третман со Abiraterone Pharmascience.

Ефекти на скелетните мускули

Пријавени се случаи на миопатија и рабдомиолиза кај пациенти третирани со abiraterone acetate. Повеќето случаи се развиле во првите 6 месеци од третманот и закрепнале по повлекувањето на abiraterone acetate.
Се препорачува претпазливост кај пациенти кои истовремено се третираат со лекови за кои е познато дека се поврзани со миопатија/рабдомиолиза.

Интеракции со други лекови

За време на третманот треба да се избегнуваат силни индуктори на CYP3A4, освен ако не постои терапевтска алтернатива, поради ризикот од намалена изложеност на abiraterone (видете дел 4.5).

Комбинација на abiraterone и преднизон/преднизолон со Ra-223

Третманот со abiraterone и преднизон/преднизолон во комбинација со Ra-223 е контраиндициран (видете дел 4.3) поради зголемен ризик од фрактури и тренд за зголемена смртност кај асимптоматски или благо симптоматски пациенти со карцином на простата како што е забележано во клиничките испитувања.

Се препорачува последователниот третман со Ra-223 да не се започнува најмалку 5 дена по последната администрација на Abiraterone Pharmascience во комбинација со преднизон/преднизолон.

SHKUP СКОПЈЕ

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракција

<u>Дејство на храната врз abiraterone</u>
Администрацијата со храна значително ја зголемува апсорпцијата на abiraterone. Ефикасноста и безбедноста кога се дава со храна не се утврдени, па поради тоа овој лек не смее да се зема со храна (видете делови 4.2 и 5.2)..

<u>Интеракции со други лекови</u>
Потенцијал на други лекови да влијаат врз изложеноста на abiraterone
Во студија за клиничка фармакокинетска интеракција на здрави субјекти претходно третирани со силен индуктор на CYP3A4 рифампицин, 600 mg на ден во текот на 6 дена проследено со единична доза на abiraterone acetate од 1000 mg, просечната плазма AUC_∞ на abiraterone била намалена за 55%.

Треба да се избегнуваат силни индуктори на CYP3A4 (на пр. phenytoin, carbamazepine, rifampicin, rifabutin, rifapentine, phenobarbital, кантарион [*Hypericum perforatum*]) за време на третманот, освен ако не постои терапевтска алтернатива.

Во посебна студија за клиничка фармакокинетска интеракција на здрави субјекти, истовремената администрација на кетоконазол, силен инхибитор на CYP3A4, немало клинички значаен ефект врз фармакокинетиката на abiraterone.

Потенцијал да се влијае на изложеноста на други лекови
Abiraterone е инхибитор на хепаталните ензими кои го метаболизираат лекот CYP2D6 и CYP2C8.
Во една студија за одредување на ефектите на abiraterone acetate (плус преднизон) на единична доза на супстрат на декстрометорфан CYP2D6, системската изложеност (AUC) на декстрометорфан била зголемена приближно 2,9 пати. AUC_{24} за декстрорфан, активниот метаболит на декстрометорфан, се зголемил за приближно 33%.

Се препорачува претпазливост кога се администрира со лекови активирани или метаболизирани од CYP2D6, особено со лекови кои имаат тесен терапевтски индекс. Треба да се земе предвид намалување на дозата на лековите со тесен терапевтски индекс кои се метаболизираат од CYP2D6. Примери на лекови кои се метаболизираат со CYP2D6 вклучуваат metoprolol, propranolol, desipramine, venlafaxine, haloperidol, risperidone, propafenone, flecainide, codeine, oxycodone и tramadol (последните три лека имаат потреба од CYP2D6 за формирање на нивните активни метаболити).

Во едно испитување за интеракција со лек на CYP2C8 кај здрави субјекти, AUC на пиоглитазон бил зголемен за 46%, а AUC за M-III и M-IV, активните метаболити на pioglitazone, секој се намалил за 10% кога бил даден pioglitazone заедно со единична доза од 1000 mg abiraterone acetate.
Доколку се користи истовремено, пациентите треба да се следат за знаци на токсичност поврзани со CYP2C8 супстрат со тесен терапевтски индекс. Примери за лекови што се метаболизираат со CYP2C8 вклучуваат pioglitazone и repaglinide (видете дел 4.4).

Ин витро, главните метаболити абиратерон сулфат и N-оксид абиратерон сулфат прикажале инхибиција на транспортерот на хепатално навлегување OATP1B1 и како последица на тоа може да ги зголеми концентрациите на лековите елиминирани од OATP1B1. Нема достапни клинички податоци за да се потврди интеракцијата базирана врз транспортер.

Употреба со производи за кои е познато дека го продолжуваат QT интервалот
Бидејќи третманот за супресија на андрогени може да го продолжи QT интервалот, се препорачува претпазливост кога се администрира Abiraterone Pharmascience со лекови за

кои е познато дека го продолжуваат QT интервалот или лекови кои можат да предизвикаат torsades de pointes како што се класа IA (на пр. quinidine, disopyramide) или класа III (на пр. amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide) антиаритмични лекови, methadone, moxifloxacin, antipsychotics итн.

Употреба со спиронолактон

Спиронолактонот се врзува за андрогениот рецептор и може да ги зголеми нивоата на специфичен антиген на простатата (PSA). Употребата со Abiraterone Pharmascience не се препорачува (видете дел 5.1).

4.6 Плодност, бременост и доење

Жени со репродуктивен потенцијал
Не постојат податоци за употребата на abiraterone во бременоста и овој лек не е наменет за употреба кај жени во репродуктивен период.

Контрацепција кај мажи и жени
Не е познато дали abiraterone или неговите метаболити се присутни во спермата. Потребен е кондом доколку пациентот е сексуално активен со бремена жена. Ако пациентот има сексуален однос со жена со репродуктивен потенцијал, потребен е кондом заедно со друг ефикасен метод на контрацепција.
Студиите кај животни покажале репродуктивна токсичност (видете дел 5.3).

Бременост
Abiraterone Pharmascience не е наменет за употреба кај жени и е контраиндициран кај жени кои се или потенцијално може да бидат бремени (видете дел 4.3 и 5.3).

Доење
Abiraterone Pharmascience не е наменет за употреба кај жени.

Плодност
Abiraterone acetate влијаел на плодноста кај машките и женските стаорци, но тие ефекти биле целосно реверзибилни (видете дел 5.3).

4.7 Влијание врз способноста за возење и ракување со машини

Abiraterone Pharmascience нема или има занемарливо влијание врз способноста за возење или користење машини.

4.8 Несакани дејства

Резиме на безбедносниот профил
Во анализата на несакани реакции на различните студии од фаза 3 со abiraterone acetat, несаканите реакции што биле забележани кај ≥10% од пациентите биле периферен едем, хипокалиемија, хипертензивна инфекција на уринарниот тракт и зголемена аланин аминотрансфераза и/или зголемена аспартат аминотрансфераза.
Други важни несакани реакции вклучуваат срцеви нарушувања, хепатотоксичност, фрактури и алергиски алвеолитис.

Abiraterone Pharmascience може да предизвика хипертензија, хипокалиемија и задржување на течности како фармакодинамска последица на неговиот механизам на дејство. Во студиите од фаза 3, очекуваните минералокортикоидни несакани реакции биле забележани почесто кај пациенти третирани со abiraterone acetat отколку кај пациенти третирани со плацебо: хипокалиемија 18% наспроти 8%, хипертензија 22% наспроти 16% и задржување

на течности (периферен едем) 23% наспроти 17%, соодветно. Кај пациенти третирани со abirateron acetat наспроти пациенти третирани со плацебо: CTCAE (верзија 4.0) степени 3 и 4 на хипокалиемија биле забележани кај 6% наспроти 1%, CTCAE (верзија 4.0) степени 3 и 4 на хипертензија биле забележани кај 7% наспроти 5%, а задржувањето течности (периферен едем) степени 3 и 4 биле забележани кај 1% наспроти 1% од пациентите, соодветно.

Минералокортикоидните реакции генерално можеле успешно да се третираат медицински. Истовремената употреба на кортикостероид ја намалува инциденцата и сериозноста на овие несакани реакции (видете дел 4.4).

Табеларен список на несакани реакции

Во студиите кај пациенти со метастатски напреднат карцином на простата кои користеле аналог на LHRH, или претходно биле третирани со орхиектомија, abirateron acetat бил администриран во доза од 1000 mg дневно во комбинација со ниски дози на преднизон или преднизолон (или 5 или 10 mg на ден, зависно од индикацијата).

Несаканите реакции забележани за време на клиничките студии и искуството по ставањето на лекот во промет во промет се наведени подолу по категорија на фреквенција. Категориите на фреквенции се дефинирани како: многу чести (≥1/10); чести (≥1/100 до <1/10); невообичаени (≥1/1000 до <1/100); ретки (≥1/10.000 до <1/ 1000); многу ретки (< 1/10.000) и непознати (фреквенцијата не може да се процени од достапните податоци).

Во секоја група на фреквенција, несаканите ефекти се претставени по редослед на намалување на сериозноста.

Табела 1: Несакани реакции идентификувани во клинички студии и по ставање на лекот во промет

Класа на органски системи	**Несакани реакции и фреквенција**
Инфекции и инфестации	многу чести: инфекција на уринарниот тракт чести: сепса
Нарушувања на имунолошкиот систем	не се познати: анафилактички реакции
Ендокрини нарушувања	невообичаени: адренална инсуфициенција
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	многу чести: хипокалиемија чести: хипертриглицеридемија
Срцеви нарушувања	чести: срцева слабост*, ангина пекторис, атријална фибрилација, тахикардија невообичаени: други аритмии непознати: миокарден инфаркт, Пролонгирање на QT (видете делови 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: зголемена аланин аминотрансфераза и/или зголемена аспартат аминотрансфераза[б] ретки: фулминантен хепатит, акутна хепатална инсуфициенција
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	чести: осип

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

Мускулно-скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво	невообичаени: миопатија, рабдомиолиза
Бубрежни и уринарни нарушувања	чести: хематурија
Општи нарушувања и состојби на местото на администрирање	многу чести: периферен едем
Повреда, труење и процедурални компликации	чести: фрактури**

* Срцевата слабост вклучува и конгестивна срцева слабост, лево вентрикуларна дисфункција и намалена фракција на исфрлање

** Во фрактури се вклучуваат фрактури од остеопороза и сите фрактури со исклучок на патолошки фрактури

а Спонтани извештаи од искуство после добивање на одобрение за ставање на лекот во промет

б Зголемена аланин аминотрансфераза и/или зголемена аспартат аминотрансфераза вклучува зголемен ALT, зголемен AST и абнормална функција на црниот дроб.

Следните несакани реакции на CTCAE (верзија 4.0) степен 3 се појавиле кај пациенти третирани со abiraterone ацетат: хипокалиемија 5%; инфекција на уринарниот тракт 2%; зголемена аланин аминотрансфераза и/или аспартат аминотрансфераза зголемено за 4%; хипертензија 6%; фрактури 2%; периферна едема, срцева слабост и атријална фибрилација 1% за секое. CTCAE (верзија 4.0) Хипертриглицеридемија од степен 3 и ангина пекторис се случиле кај < 1% од пациентите. CTCAE (верзија 4.0) Инфекција на уринарниот тракт од степен 4, зголемена аланин аминотрансфераза и/или аспартат аминотрансфераза, хипокалиемија, срцева слабост, атријална фибрилација и фрактури настанале кај < 1% од пациентите.

Поголема инциденца на хипертензија и хипокалиемија беше забележана кај популацијата чувствителна на хормони (студија 3011). Хипертензија е пријавена кај 36,7% од пациентите од популацијата чувствителна на хормони (студија 3011) во споредба со 11,8% и 20,2% во студиите 301 и 302, соодветно.
Хипокалиемија е пријавена кај 20,4% од пациентите од популацијата чувствителна на хормони (студија 3011) во споредба со 19,2% и 14,9% во студиите 301 и 302, соодветно.

Инциденцата и јачината на несаканите настани била поголема во подгрупата на пациенти со основна вредност ECOG2 степен на статус на перформанси и исто така кај постарите пациенти (≥75 години).

<u>Опис на избрани несакани реакции</u>

Кардиоваскуларни реакции

Трите студии од фаза 3 не ги опфатиле пациентите со неконтролирана хипертензија, клинички значителна срцева болест докажана како миокардијален инфаркт или артериски тромботски настани во последните 6 месеци, тешка или нестабилна ангина или срцева слабост од NYHA класа III или IV (студија 301) или срцева слабост од класа II до IV (студии 3011 и 302) или срцева ејакциона фракција од < 50%.
Сите вклучени пациенти (и активни пациенти и пациенти третирани со плацебо) биле истовремено третирани со терапија за андрогена депривација, претежно со употреба на LHRH аналози, поврзани со дијабетес, миокарден инфаркт, цереброваскуларен инцидент и ненадејно запирање на работата на срцето. Инциденцата на кардиоваскуларни несакани реакции во студиите во фаза 3 кај пациентите што земаат abirateron acetat наспроти пациентите што земаат плацебо е следната: 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

Хепатотоксичност со зголемени ALT, AST и вкупен билирубин била пријавена кај пациенти третирани со abiraterone acetat. Во клиничките студии од фаза 3,

хепатотоксичноста од 3 и 4 степен (на пр. зголемување на ALT или AST од > 5 x ULN или зголемување на билирубин > 1,5 x ULN) биле пријавени кај околу 6% од пациентите што примале abiraterone acetat, типично за време на првите 3 месеци по започнувањето на третманот. Во студијата 3011, хепатотоксичност од степен 3 или 4 била забележана кај 8,4% од пациентите што биле третирани со abiraterone acetat. Десет пациенти што примиле abirateron acetat биле исклучени поради хепатотоксичност; два имале хепатотоксичност од степен 2, шест имале хепатотоксичност од степен 3, а два имале хепатотоксичност од степен 4. Во студијата 3011 ниту еден пациент не починал од хепатотоксичност. Во клиничките студии од фаза 3, пациентите чија почетна вредност за ALT или AST била повишена, имале поголема веројатност да добијат зголемени вредности при тестирањето на функцијата на црниот дроб отколку оние што започнале со нормални вредности. Онаму каде што биле забележани зголемени вредности за ALT или AST > 5 x ULN, или зголемени вредности за билирубин > 3 x ULN, било одложено или прекинато давањето на abiraterone acetat. Во два случаи биле забележани зголемени вредности на тестовите на функцијата на црниот дроб (видете дел 4.4). Кај овие два пациента со нормални почетни вредности за функцијата на црниот дроб, се појавиле зголемени вредности за ALT или AST 15 до 40 x ULN и зголемени вредности за билирубин 2 до 6 x ULN. По прекинот на третманот, кај двата пациенти дошло до нормализирање на тестовите на функцијата на црниот дроб и еден пациент бил повторно третиран без повторување на зголемувањето на вредностите. Во студијата 302, зголемени вредности на ALT или AST од степен 3 или 4 биле забележани кај 35 (6,5%) пациенти третирани со abiraterone acetat.

Зголемените вредности за аминотрансфераза се решиле кај сите освен кај 3 пациенти (2 со нови повеќекратни метастази на црниот дроб и 1 со зголемување на AST околу 3 седмици по последната доза на abirateron acetat). Во клиничките студии од фаза 3, прекинот на третманот поради зголемувања на ALT и AST или абнормална функција на црниот дроб биле пријавени кај 1,1% од пациентите третирани со abirateron acetat и 0,6% од пациентите третирани со плацебо; ниеден смртен случај не бил пријавен поради хепатотоксични настани.

Во клиничките испитувања, ризикот од хепатотоксичност бил намален со исклучување на пациентите со хепатит или значителни абнормалности на тестовите на функцијата на црниот дроб. Во испитувањето 3011, пациентите со почетни ALT и AST > 2,5 X ULN, билирубин > 1,5 X ULN или оние со активен или симптоматски вирален хепатит или хронично заболување на црниот дроб; асцити или болести на крвта покрај дисфункцијата на црниот дроб биле исклучени.

Во испитувањето 301, пациентите со почетно ALT и AST ≥ 2,5 x ULN во отсуство на метастази на црниот дроб и > 5 x ULN во присуство на метастази во црниот дроб биле исклучени.

Во испитувањето 302, пациентите со метастази на црниот дроб не биле квалификувани и пациентите со почетна вредност за ALT и AST ≥ 2,5 x ULN биле исклучени. По абнормалните тестирања на функцијата на црниот дроб што се развиле кај пациентите што учествуваат во клиничките испитувања, третманот бил прекинат и повторното третирање било дозволено само по враќањето на тестовите на функцијата на црниот дроб на почетните вредности на пациентот (видете дел 4.2). Пациентите со зголемени вредности за ALT или AST > 20 x ULN не биле повторно третирани. Безбедноста на повторното третирање на таквите пациенти е непозната. Механизмот на хепатотоксичноста не е разбран.

Пријавување можни несакани дејства

Пријавувањето на можните несакани дејства по добивање на одобрението за ставање на лек во промет е особено важно. Тоа овозможува континуирано следење на соодносот корист/ризик на лекот. Од здравствените работници се бара да пријават било какви можни несакани реакции директно во 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 на предозирање со Abiraterone Pharmascience кај луѓе е ограничено.

Нема специфичен антидот. Во случај на предозирање, треба да се одложи администрирањето и да се преземат општи помошни мерки, вклучувајќи следење за аритмии, хипокалиемија и знаци и симптоми на задржување течности. Треба да се процени и функцијата на црниот дроб.

5. ФАРМАКОЛОШКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

5.1 Фармакодинамски карактеристики

Фармакотерапевтска група: ендокрина терапија, други хормонски антагонисти и агенси, ATC код: L02BX03.

Механизам на дејство

Abirateron acetat се конвертира *in vivo* во abiraterone, инхибитор на андрогена биосинтеза. Конкретно, abiraterone селективно го инхибира ензимот 17α-хидроксилаза /C17,20-лиаза (CYP17). Овој ензим се лачи и е потребен за андрогена биосинтеза во тестикуларните, надбубрежните и простатичните туморни ткива. CYP17 ја катализира конверзијата на прегненолон и прогестерон во прекурсори на тестостерон, DHEA и андростенедион, соодветно, со 17алфа-хидроксилација и расцеп на врската на C17,20. Инхибицијата на CYP17 исто така резултира со зголемување на создавањето на минералокортикоиди од надбубрежните жлезди (видете дел 4.4).

Андроген-сензитивните карциноми на простатата реагираат на третман што го намалува нивото на андрогените. Терапиите за депривација на андрогени, како што е третманот со LHRH аналози или орхиектомија, го намалуваат создавањето андрогени во тестисите, но не влијаат на создавањето андрогени од надбубрежните жлезди или во туморот. Третирањето со abirateron acetat го намалува серумскиот тестостерон до незабележливи нивоа (користејќи комерцијални тестови) кога е даден заедно со LHRH аналози (или орхиектомија).

Фармакодинамски ефекти

Abiraterone acetate го намалува серумскиот тестостерон и другите андрогени до нивоа пониски од оние постигнати со употреба само на LHRH аналози или со орхиектомија. Ова е резултат на селективната инхибиција на CYP17 ензимот потребен за андрогена биосинтеза. PSA служи како биомаркер кај пациенти со карцином на простатата. Во клиничката студија од фаза 3 на пациенти кои имале неуспех со хемотерапија со таксани, 38% од пациентите третирани со abiraterone acetat, наспроти 10% од пациентите со плацебо, имале најмалку 50% намалување од почетната вредност на PSA нивоата.

Клиничка ефикасност и безбедност

Ефикасноста била утврдена во две рандомизирани плацебо-контролирани мултицентрични клинички студии од фаза 3 (студии 3011, 302 и 301) на пациенти со mHSPC и mCRPC.

Студијата 3011 вклучувала пациенти со неодамна дијагностициран mHSPC (во рок од 3 месеци од рандомизирањето) со високоризични фактори за прогноза. Високоризичната прогноза била дефинирана со најмалку 2 од следниве 3 ризик-фактори: (1) Gleason

вредност од ≥8; (2) присуство на 3 или повеќе лезии на скенот на коските; (3) присуство на мерливи висцерални метастази (без заболување на лимфните јазли). Во активната група, abiraterone acetat бил администриран во доза од 1000 mg дневно во комбинација со ниска доза преднизон 5 mg еднаш дневно покрај ADT (LHRH агонист или орхиектомија), што е стандарден третман на нега. Пациентите во контролната група примиле ADT и плацебо и за abirateron acetat и за преднизон.
Студијата 302 вклучила доцетаксел наивни пациенти; додека студијата 301 вклучила пациенти што претходно примале доцетаксел. Пациентите користеле LHRH аналог или претходно биле третирани со орхиектомија. Во групата со активен третман, abirateron acetat бил администриран во доза од 1000 mg дневно во комбинација со ниска доза предизон или преднизолон 5 mg двапати дневно. Контролните пациенти примале плацебо и ниска доза преднизон или преднизолон 5 mg двапати дневно.

Промените во концентрацијата на PSA серум независно не секогаш предвидуваат клинички бенефит. Поради тоа, во сите студии било препорачано пациентите да бидат задржани на нивните третмани во студијата додека не се исполнат критериумите за прекин како што се наведени подолу за секоја студија.

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

Студија 3011 (пациенти со неодамна дијагностициран високоризичен mHSPC)
Во студијата 3011, (n=1199), просечната возраст на вклучените пациенти била 67 години. Бројот на пациенти третирани со abiraterone acetat според раси бил белци 832 (69,4%), азијци 246 (20,5%), црнци или афроамериканци 25 (2,1%), други 80 (6.,7%), непознато/непријавено 13 (1,1%), и американски индијанци или домородно население на Аљаска 3 (0,3%).
Статусот на ECOG перформансот бил 0 или 1 за 97% од пациентите. Пациентите со познати метастази на мозокот, неконтролирана хипертензија, значајно срцево заболување или срцева слабост од NYHA класа II- IV биле исклучени. Пациентите што биле претходно третирани со фармакотерапија, радијациска терапија или операција на метастатски карцином на простата биле исклучени со исклучок на оние со до 3 месеци ADT или 1 циклус палијативна радиотерапија или хируршка терапија за третирање на симптомите што резултираат од метастатското заболување. Примарните крајни точки на ефикасноста биле севкупно преживување (OS) и преживување без радиографска прогресија (rPFS). Средниот почетен резултат за болка, што се мери со скалилото Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF) била 2,0 и кај групите со третман и кај плацебо групите. Покрај примарните крајни точки, бенефитот бил проценет и преку времето до компликации на коскена метастаза (SRE), времето до следната терапија за карцином на простата, времето до почетокот на хемотерапијата, времето до прогресијата на болката и времето до прогресијата на PSA. Третманот продолжил до прогресија на заболувањето, отповикување на согласноста, појавата на неприфатлива токсичност или смрт. Преживувањето без радиографска прогресија било дефинирано како времето од рандомизирањето до појавата на радиографска прогресија или смрт од која било причина. Радиографската прогресија вклучувала прогресија преку скенирање на коските (според изменетиот PCWG2) или прогресија на лезиите на мекото ткиво преку CT или MRI (според RECIST 1.1).
Била забележана значителна разлика во rPFS помеѓу групите со третман (видете Табела 2 и Слика 1)

Табела 2: Преживување без радиографска прогресија - Стратификувана анализа; Популација со намера да се лекува (студија PCR3011)

	(AA-P)	Плацебо
Рандомизирани субјекти	597	602
Настан	239 (40,0%)	354 (58,8%)

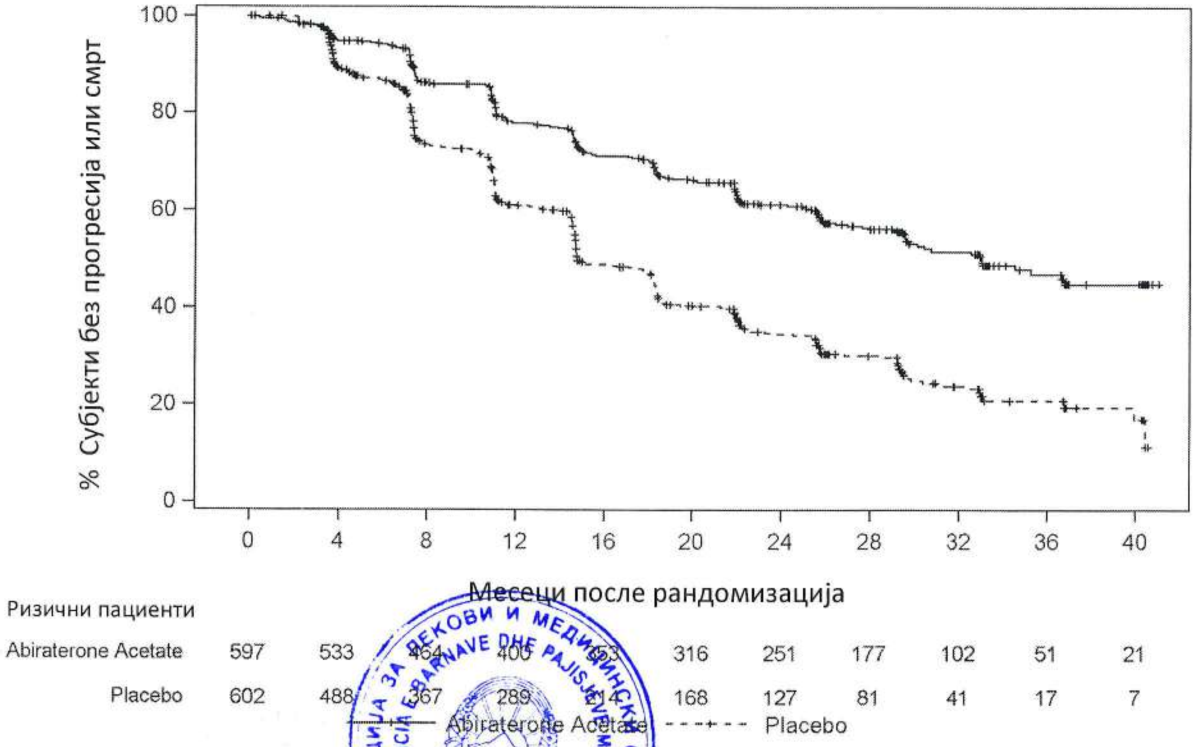
Цензурирано	358 (60,0%)	248 (41,2%)
Време до настан (месеци)		
Просечно (95% CI)	33,02 (29,57, NE)	14,78 (14,69, 18,27)
Опсег	(0,0+, 41,0+)	(0,0+, 40,6+)
p вредност[a]	< 0,0001	
Стапка на опасност (95% CI)[б]	0,466 (0,394, 0,550)	

Забелешка: += цензурирана обсервација, NE=непресметливо. Радиографската прогресија и смртта се земаат предвид при дефинирањето на rPFS настанот. AA-P = субјекти што примиле abiraterone acetat и преднизон.

a p вредноста е изведена од log-rank тест стратифициран од почетниот ECOG PS скор (0/1 или 2) и висцералната лезија (отсутна или присутна).

б Стапка на опасност е од стратифициран пропорционален модел на опасности. Сооднос на опасност < 1 фаворизира AA-P.

Слика 1 Каплан-Мејерова крива за преживување без радиографска прогресија; популација со намера да се лекува (студија PCR3011)



Статистички значително подобрување во севкупното преживување во полза на AA-P плус ADT било забележано со 34% намалување на ризикот од смрт во споредба со плацебо плус ADT (HR=0.66; 95% CI: 0,56, 0,78; p<0,0001),(видете Табела 3 и Слика 2)

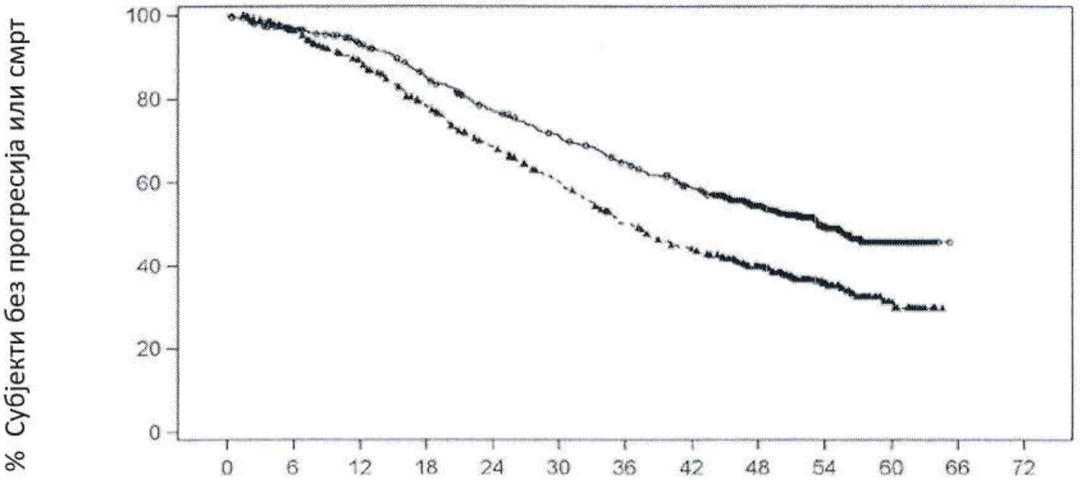
Табела 3: Севкупно преживување на пациенти третирани со или abiraterone acetat или плацебо во студијата PCR3011 (анализа за намера да лекува)

Севкупно преживување	Abiraterone acetat со преднизон (N = 597)	Плацебо (N=602)
Смртни случаи (%)	275 (46%)	343 (57%)
Средно преживување (месеци)	53,3	36,5
(95% CI)	(48,2, NE)	(33,5, 40,0)
Стапка на опасност (95% CI)[1]	0.66 (0.56, 0.78)	

NE = непресметливо

[1] Стапка на опасност е изведен од стратифициран модел на пропорционални ризици. Соодност на опасност <1 во полза на abirateron acetat со преднизон.

Слика 2 Каплан-Мејерова крива за севкупно преживување; популација со намера да се лекува (студија PCR3011)



Анализите на подгрупите постојано се во полза на третирањето со abiraterone acetat. Ефектот од третманот на AA-P на rPFS и севкупното преживување во претходно одредените подгрупи бил поволен и конзистентен кај целата популација во студијата, освен за подгрупата со ECOG скор од 2 каде што не бил забележан тренд кон бенефит, но малиот обем на примероци (n=40) го ограничува донесувањето значаен заклучок.

Покрај забележаните подобрувања во севкупното преживување и rPFS, бенефит бил покажан за abiraterone acetat наспроти третманот со плацебо кај сите проспективно дефинирани секундарни крајни точки.

Студија 302 (пациентите кои не биле на хемотераписки третман)

Оваа студија вклучила пациенти кои не биле на хемотераписки третман и кои се асимптоматски или слабо симптоматски и за кои хемотерапијата уште не била клинички индицирана. Со резултат од 0-1 на Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF), најсилната болка во последните 24 часа била сметана за асимптоматска, а болка со резултат од 2-3 била сметана за средно симптоматска.

Во студијата 302, (n = 1,088) средната возраст на вклучените пациенти била 71 година за пациенти третирани со abiraterone acetat плус преднизон или пренизолон и 70 години за пациентите третирани со

плацебо плус преднизон или пренизолон. Бројот на пациентите третирани со abiraterone acetat според расата бил белци 520 (95,4%), црнци 15 (2,8%), азијци 4 (0,7%) и други 6 (1,1%). Статусот на перформансот на Источната кооперативна онколошка група (ECOG) бил 0 за 76% од пациентите, а 1 за 24% од пациентите во двете групи. 50% од пациентите имале само метастази на коските, дополнителни 31% од пациентите имале метастази на коски и меко ткиво или лимфни јазли и 19% од пациентите имале само метастази на меко ткиво или лимфни јазли. Пациентите со висцерални метастази биле исклучени. Примарните крајни точки на ефикасноста биле севкупно преживување и преживување без радиографска прогресија (rPFS). Покрај мерките за примарните крајни точки, бенефитот бил проценет и преку времето до употреба на опијати за болка од карцином, времето до започнувањето на цитотоксичната хемотерапија, времето до влошувањето на скорот за ECOG перформансот за ≥ 1 поен и времето до PSA прогресија базирана на критериумите на карцином на простата - работна група 2 (PCWG2). Третманите во студијата биле прекинати во време на јасна клиничка прогресија. Третманите може да се прекинат и во време на потврдена радиографска прогресија според ставот на истражувачот.
Преживувањето без радиографска прогресија (rPFS) било проценето преку употреба на секвенцијални имицинг студии како што се дефинирани со PCWG2 критериумите (за лезии на коска) и изменетите критериуми за евалуација на одговори кај солидни тумори (RECIST) (за лезии на меко ткиво). Анализата на rPFS користела централно прегледана радиографска процена на прогресијата.

Во планираната анализа на rPFS имало 401 настан, 150 (28%) од пациентите третирани со abiraterone acetat и 251 (46%) од пациентите третирани со плацебо имале радиографски доказ за прогресија или починале. Била забележана значителна разлика во rPFS помеѓу групите со третман (видете Табела 4 и Слика 3).

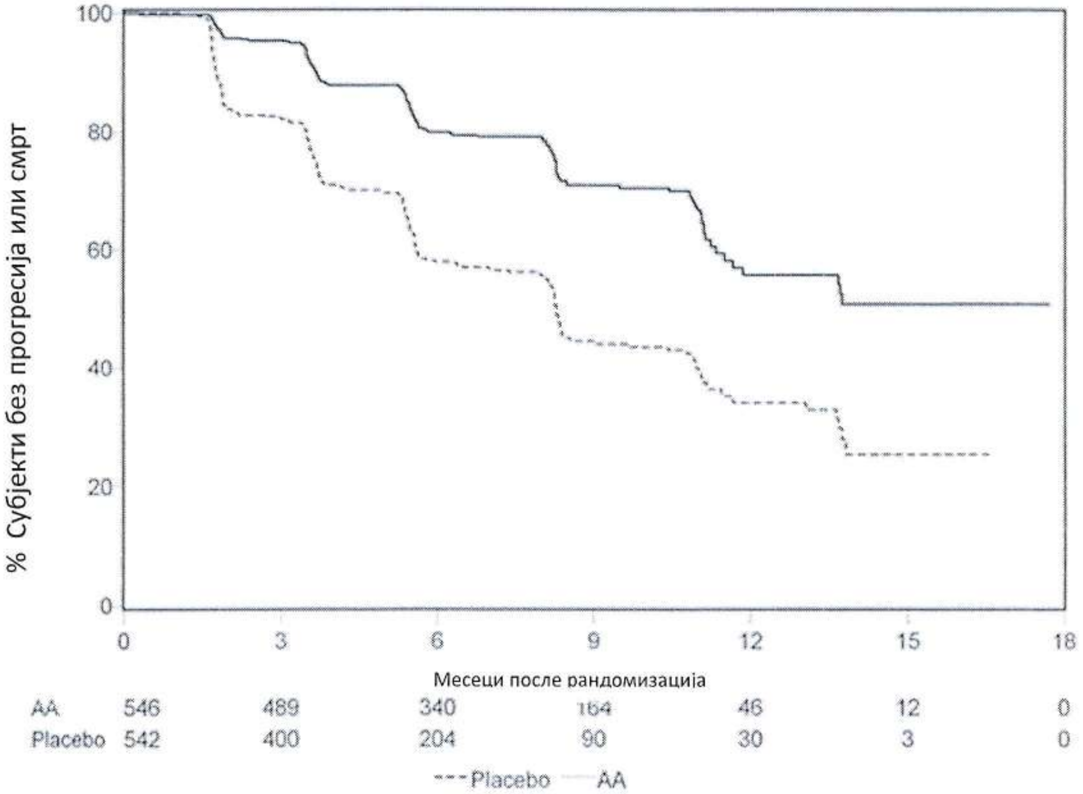
Табела 4: Студија 302: Преживување без радиографска прогресија кај пациенти третирани или со abiraterone acetat или плацебо во комбинација со преднизон или пр еднизолон плус LHRH аналози или претходна орхиектомија

	Abirateron acetat (N = 546)	Плацебо (N = 542)
Преживување без радиографска прогресија (rPFS)		
Прогресија или смрт	150 (28%)	251 (46%)
Средно rPFS во месеци	Непостигнато	8,3
(95% CI)	(11,66; NE)	(8,12; 8,54)
p вредност*	< 0,0001	
Стапка на опасност** (95% CI)	0,425 (0,347; 0,522)	

NE = Не е проценето
* p-вредноста е изведена од log-rank тест стратифициран преку почетен ECOG скор (0 или 1)
** Стапка на опасност < 1 фаворизира abirateron acetat

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

Слика 3 Каплан-Мејерови криви за преживување без радиографска прогресија кај пациенти третирани со или abiraterone acetat или плацебо во комбинација со преднизон или преднизолон плус LHRH аналози или претходна орхиектомија



AA= abirateron acetat

Сепак, податоците за субјектите продолжија да се собираат до датумот на втората привремена анализа на севкупното преживување (OS). Радиографскиот преглед на rPFS на истражувачот извршен како последователна анализа на чувствителноста е прикажан во Табела 5 и Слика 4.

607 субјекти имале радиографска прогресија или починале: 271 (50%) во групата со abiraterone acetat и 336 (62%) во групата со плацебо. Третманот со abiraterone acetat го намалил ризикот од радиографска прогресија или смрт за 47% споредено со плацебото (HR = 0,530; 95% CI: [0,451; 0,623], p < 0,0001). Просечното rPFS било 16,5 месеци во групата со abirateron acetat и 8,3 месеци во групата со плацебо.

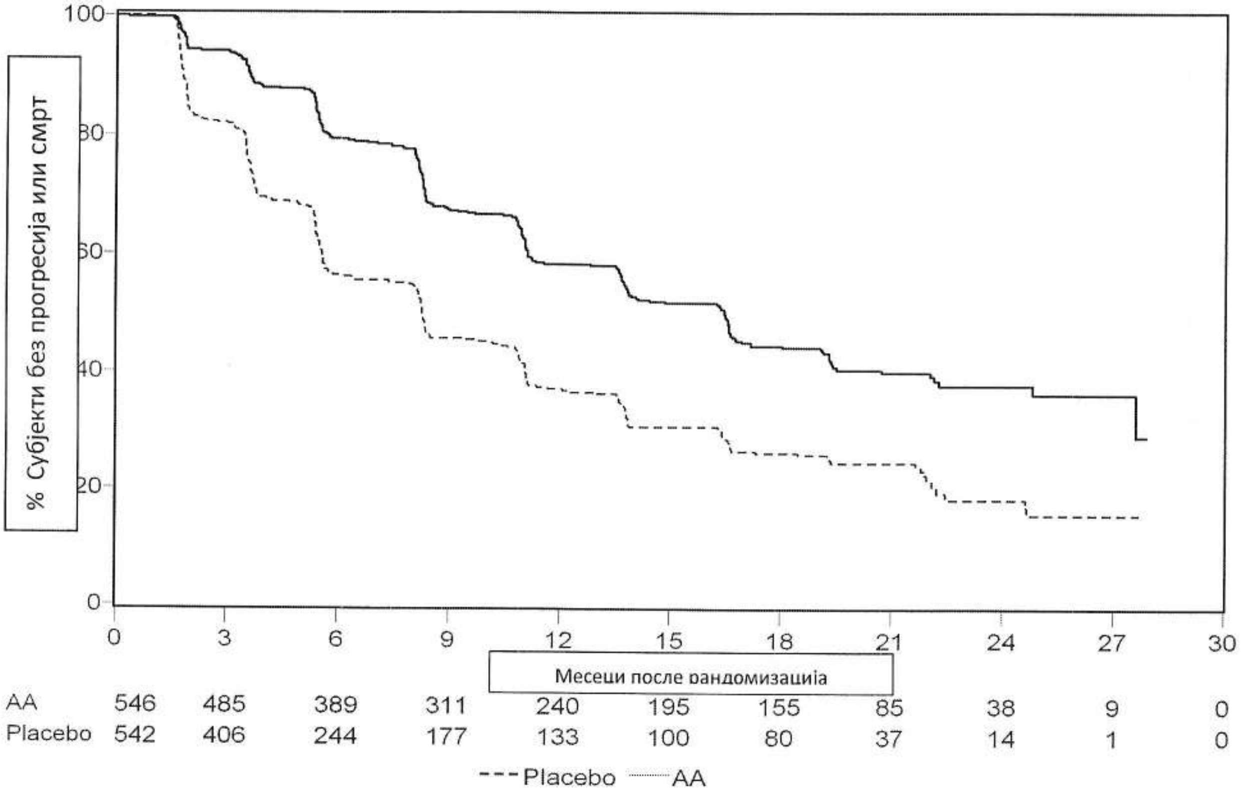
Табела 5 Студија 302: Преживување без радиографска прогресија кај пациенти третирани или со abiraterone acetat или плацебо во комбинација со преднизон или преднизолон плус LHRH аналози или претходна орхиектомија (Како втора привремена анализа на прегледот на истражувачот на OS)

	Abirateron acetate (N = 546)	**Плацебо (N = 542)**
Преживување без радиографска прогресија (rPFS)		
Прогресија или смрт	271 (50%)	336 (62%)
Средно rPFS во месеци	16,5	8,3
(95% CI)	(13,80; 16,79)	(8,05; 9,43)
p вредност*	< 0,0001	
Стапка на опасност** (95% CI)	0,530 (0,451; 0,623)	

* p-вредноста е изведена од log-rank тест стратифициран преку почетен ECOG скор (0 или 1)

** Стапка на опасност < 1 фаворизира abirateron acetat

Слика 4 Каплан-Мејерови криви на преживување без радиографска прогресија кај пациенти третирани или со abiraterone acetat или плацебо во комбинација со преднизон или преднизолон плус LHRH аналози или претходна орхиектомија (Како втора привремена анализа на прегледот на истражувачот на OS)



AA= abiraterone acetat

Планираната привремена анализа (IA) за OS била спроведена откако биле забележани 333 смртни случаи. Студијата се заснова на магнитудата на забележаниот клинички бенефит и на пациентите во групата со плацебо им бил понуден третман со abiraterone acetat. Севкупното преживување било подолго за abiraterone acetat отколку за плацебо со 25% намалување на ризикот од смрт (HR = 0,752; 95% CI: [0,606; 0,934], p = 0,0097), но OS не била стасана и привремените резултати не ја исполниле претходно утврдената граница за запирање за статистичка значајност (видете Табела 4). Преживувањето продолжило да се следи по оваа привремена анализа.

Планираната финална анализа за севкупното преживување била спроведена откако биле забележани 741 смртни случаи (просечно следење на 49 месеци). 65 проценти (354 од 546) од пациентите третирани со abiraterone acetat, споредено со 71% (387 од 542) од пациентите третирани со плацебо, починале. Статистички значаен бенефит за севкупното преживување во полза на групата третирана со abiraterone acetat бил прикажан со 19,4% намалување на ризикот од смрт (HR = 0,806; 95% CI: [0.697; 0.931], p=0.0033) и подобрување на просечното OS од 4,4 месеци (abiraterone acetat 34,7 месеци, плацебо 30,3 месеци) (видете Табела 6 и Слика 5). Ова подобрување било прикажано и покрај тоа што 44% од пациентите во групата со плацебо примиле abirateron acetat како последователна терапија.

Табела 6 Студија 302: Вкупно преживување на пациенти третирани со abiraterone acetat или плацебо во комбинација со преднизон или преднизолон плус LHRH аналози пред орхиектомија

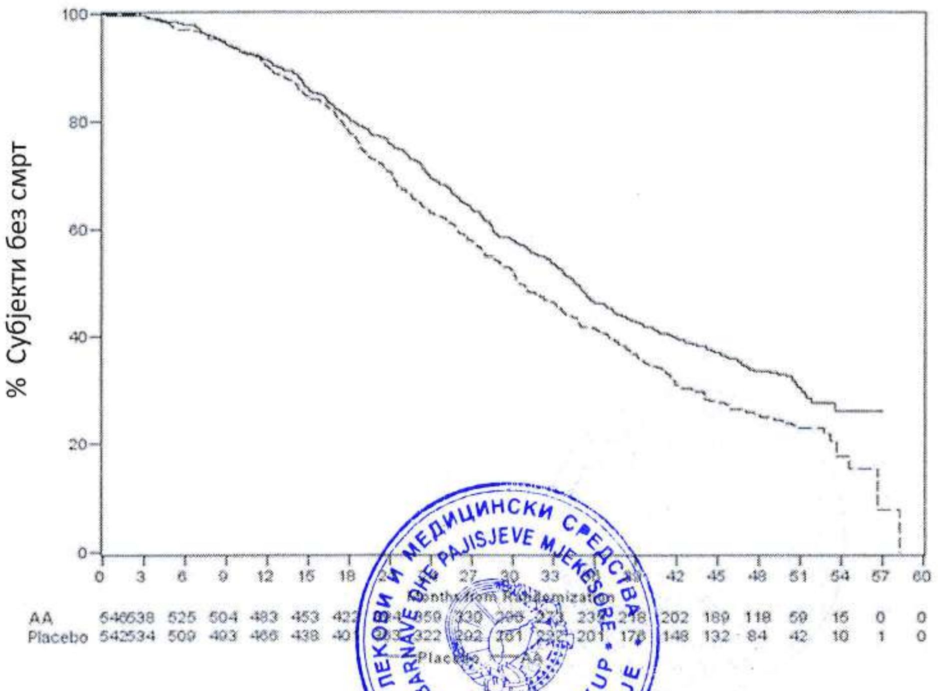
	Abiraterone acetat (N = 546)	Плацебо (N = 542)
Привремена анализа на преживување		
Смртни случаи (%)	147 (27%)	186 (34%)
Просечно преживување (месеци)	Не е достигнато	27,2
(95% CI)	(NE; NE)	(25,95; NE)
p вредност*	0,0097	
Стапка на опасност** (95% CI)	0,752 (0,606; 0,934)	
Конечна анализа на преживување		
Смртни случаи (%)	354 (65%)	387 (71%)
Просечно вкупно преживување во месеци (95% CI)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
p вредност*	0,0033	
Стапка на опасност** (95% CI)	0,806 (0,697; 0,931)	

NE = Не е проценето

* p-вредноста потекнува од log-rank тест стратифициран преку почетниот ECOG скор (0 или 1)

** Стапка на опасност < 1 фаворизира abirateron acetat

Слика 5 Каплан-Мајерови криви на преживување на пациенти третирани со abiraterone acetat или плацебо заедно со преднизон или преднизолон плус LHRH аналози или претходна орхиектомија, конечна анализа



AA= abiraterone acetat

Покрај идентификуваните подобрувања во вкупното преживување и rPFS, била покажана придобивка за abirateron acetat наспроти плацебо третман во сите секундарни крајни мерки на следниот начин:

Време до PSA напредок врз основа на PCWG2 критериуми: Просечното време до PSA напредок било

11,1 месеци за пациенти кои примаат abiraterone acetat и 5,6 месеци за пациенти кои примаат плацебо (HR=0,488; 95% CI: [0,420; 0,568], $p < 0,0001$). Времето до PSA напредокот било отприлика дуплирано со третман со abiraterone acetat (HR = 0,488). Бројот на пациенти со потврден PSA одговор бил поголем кај групата со abiraterone acetat отколку кај групата со плацебо (62% наспроти 24%; $p < 0,0001$). Кај пациенти со мерлива болест на меко ткиво, бил забележан значително покачен број на целосни и делумни одговори на тумор при третман со abiraterone acetate.

Време за употреба на опојни средства за болки од карцином: Просечното време за употреба на опојни средства за болки од карцином во времето на крајната анализа било 33,4 месеци за пациенти кои примале abirateron acetat и било 23,4 месеци за пациенти кои примале плацебо (HR = 0,721; 95% CI: [0,614; 0,846], $p < 0,0001$).

Време на започнување на цитотоксична хемотерапија: Просечното време на започнување на цитотоксична хемотерапија било 25,2 месеци за пациенти кои примале abirateron acetat и 16,8 месеци за пациенти кои примале плацебо (HR = 0,580; 95% CI: [0,487; 0,691], $p < 0,0001$).

Време на опаѓање во ECOG резултат на перформанс за ≥ 1 поен: Просечното време на опаѓање во ECOG резултат на перформанс за ≥ 1 поен било 12,3 месеци за пациенти кои примале abiraterone acetat и 10,9 за пациенти кои примале плацебо (HR = 0.821; 95% CI: [0,714; 0.943], p = 0,0053).

Следните крајни точки на студијата покажале статистички значајна предност во корист на третман со abiraterone acetat:

Објективен одговор**:** Објективниот одговор бил дефиниран како број на пациенти со мерна болест кои достигнале целосен или делумен одговор според RECIST критериуми (почетна големина на лимфната јазла требало да биде ≥ 2 cm за да се смета целна рана). Бројот на пациенти со мерна болест на почетна точка кои имале објективен одговор бил 36% во групата со abirateron acetat и 16% во групата со плацебо ($p < 0,0001$).

Болка: Третманот со abiraterone acetat значајно го намалил ризикот од напредокот на болка со просечен интензитет за 18% во споредба со плацебо (p = 0,0490). Просечното време за напредок било 26,7 месеци во групата со abirateron acetat и 18,4 месеци во групата со плацебо.

Време на опаѓање во FACT-P (вкупен резултат): Третманот со abiraterone acetat го намалил ризикот од FACT- P (вкупен резултат) опаѓање за 22% во споредба со плацебо (p = 0,0028). Просечното време за опаѓање во FACT- P (вкупен резултат) било 12,7 месеци во групата со abiraterone acetat и 8,3 месеци во групата со плацебо.

Студија 301 (пациенти кои примиле пред хемотерапија)
Студија 301 вклучила пациенти кои примиле пред docetaxel. Од пацентите не се барало да покажат напредок на болеста на docetaxel, бидејќи токсичноста од оваа хемотерапија може да предизвика прекин. Пациентите биле одржувани на студиски третмани додека не се појавил PSA напредок (потврдено 25% покачување над почетната точка/надир на пациентите) заедно со радиографски напредок дефиниран според протокол и симптоматичен или клинички напредок. Пациентите со претходен третман со ketoconazole за карцином на простата биле исклучени од оваа студија. Примарната крајна точка на ефикасност било вкупното преживување.

Просечната возраст на вклучени пациенти била 69 години (39-95). Бројот на пациенти третирани со abiraterone acetat според расна група бил белци 737 (93,2%), црнци 28 (3,5%), азијци 11 (1,4%) и други 14 (1,8%). Единаесет проценти на вклучени пациенти имале ECOG резултат на перформанс од 2; 70% имале редиографски доказ за напредок на болеста со или без PSA напредок; 70% примиле еден пред цитотоксична хемотерапија и 30% примиле два. Метастаза во црниот дроб била присутна кај 11% од пациентите третирани со abirateron acetat.

Во планирана анализа спроведена откако биле идентификувани 552 смртни случаи, починале 42% (333 од 797) пациенти третирани со abiraterone acetat во споредба со 55% (219 од 398) пациенти третирани со

плацебо. Статистички значајно подобрување во просечното вкупно преживување било забележано кај пациенти третирани со abirateron acetat (видете табела 7).

Табела 7 Вкупно преживување на пациенти третирани со abiraterone acetat или плацебо задно со преднизон или преднизолон плус LHRH аналози или претходна орхиектомија

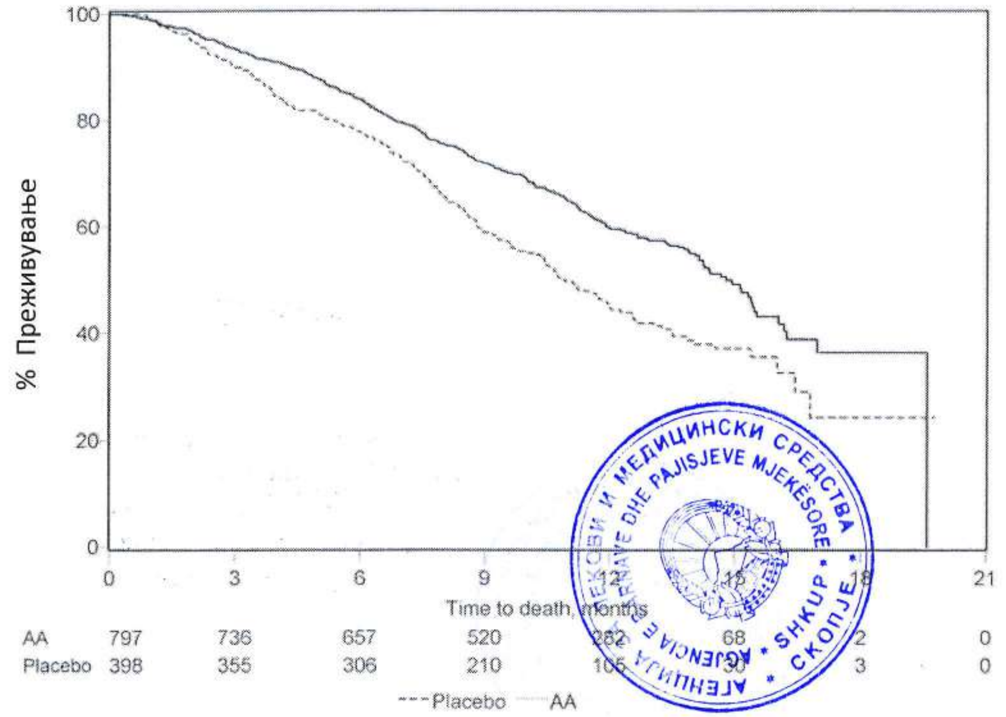
	Abiraterone acetat (N = 797)	Плацебо (N = 398)
Примарна анализа на		
Смртни случаи (%)	333 (42%)	219 (55%)
Просечно преживување (месеци) (95% CI)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
p вредност[a]	< 0,0001	
Стапка на опасност (95% CI)[b]	0,646 (0,543; 0,768)	
Ажурирана анализа на		
Смртни случаи (%)	501 (63%)	274 (69%)
Просечно преживување (месеци) (95%	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
Стапка на опасност (95% CI)[b]	0,740 (0,638; 0,859)	

a p-вредноста е изведена од лog-rank тест стратифициран преку ECOG скор на статус на перформанс (0-1 наспроти 2), резултат на болка (отсутна наспроти присутна), број на претходни режими на хемотерапија (1 наспроти 2), и тип на напредок на болеста (само PSA наспроти радиографија).

б Стапка на опасност е изведен од стратифициран пропроционален модел на опасности. Стапката на опасност < 1 фаворизира abirateron acetat.

Во периодите на проценка по почетните неколку месеци на третманот, повисок број пациенти третирани со abiraterone acetat останале живи, во споредба со бројот на пациенти третирани со плацебо (видет Слика 6).

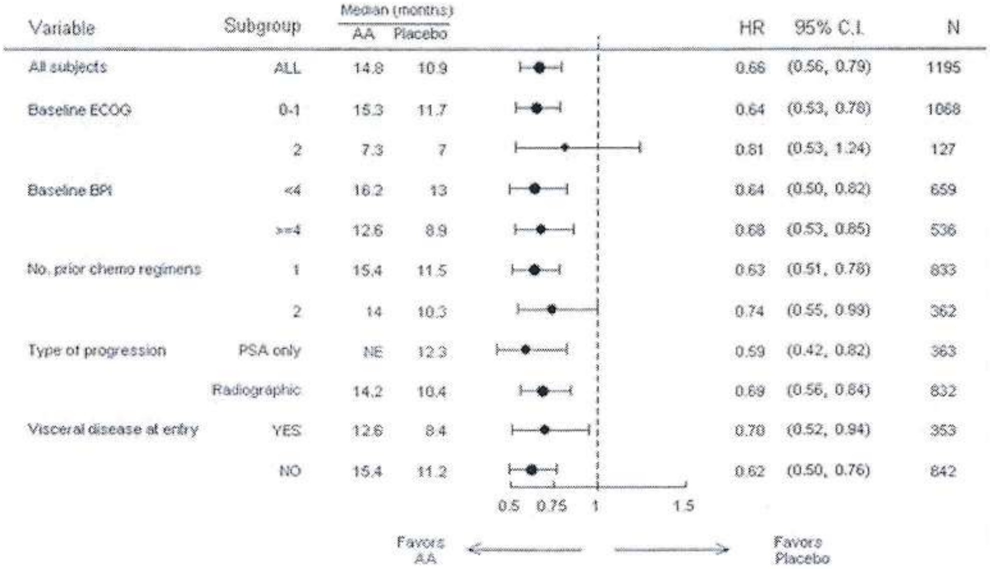
Слика 6 Каплан-Мајерерови криви на преживување на пациенти третирани со abiraterone acetat или плацебо со преднизон или преднизолон плус LHRH аналози или претходна орхиектомија



AA= abiraterone acetat

Анализите на преживување на подредената група покажаа конзистентна корист на преживување за третманот со abiraterone acetat (видете Слика 7).

Слика 7 Вкупно преживување по подредена група: соодност на опасност и 95% интервал на доверба



AA = abirateron acetat; BPI = Кратка проценка на болка; C.I. = интервал на доверба; ECOG = резултат за перформанс на Источната кооперативна онколошка група HR = соодност на опасност; NE = не е проценливо

Покрај идентификуваното подобрување во вкупното преживување, сите секундарни крајни точки на студијата претпочитале abirateron acetat и биле статистички значајни по прилагодување за повеќе тестирања на следниот начин:

Пациентите кои примале abirateron acetat покажале значајно повисока вкупна PSA стапка на одговор (дефинирана како ≥ 50% намалување од почетната вредност), во споредба со пациенти кои примале плацебо, 38% наспроти 10%, p < 0,0001.

Просечното време на напредокот на PSA бил 10,2 месеци за пациенти кои примале abirateron acetat и 6,6 месеци за пациенти кои примале плацебо (HR = 0,580; 95% CI: [0,462; 0,728], p < 0,0001).

Просечното време на радиографскиот напредок на слободно преживување за пациенти третирани со abirateron acetat бил 5,6 и 3,6 месеци за пациенти третирани со плацебо (HR = 0,673; 95% CI: [0,585; 0,776], p < 0,0001).

Болка

Бројот на пациенти со прикривање на болка бил статистички поголем кај групата со abirateron acetat отколку кај групата со плацебо (44% наспроти 27%; p < 0,0002). Лице кое реагира на прикривање болка било дефинирано како пациент кој имал најмалку 30% намалување од почетната вредност во BPI-SF резултатот на најлош интензитет на болка за време на последните 24 часа без покачување во резултатот на употреба на аналгетици забележан на две последователни проценки разделени четири недели. Само пациенти со почетен резултат на болка ≥ 4 и најмалку еден резултат на точка над почетната точка биле анализирани (N = 512) за прикривање болка.

Помал број пациенти третирани со abiraterone acetat имале напредок на болка во споредба со пациенти кои земале плацебо (22% наспроти 28%), 12 (30% наспроти 38%) и 18 месеци (35% наспроти 46%). Напредокот на болка бил дефиниран како покачување од почетната вредност од ≥ 30% во BPI-SF

резултатот на најлош интензитет на болка за време на последните 24 часа без намалување на резултатот на употреба на аналгетици забележан на две последователни посети, или зголемување од ≥ 30% во резултатот од употреба на аналгетици забележан на две последователни посети. Времето за напредок на болката на 25-тиот перцентил било 7,4 месеци во групата со abiraterone acetat и 4,7 месеци во групата со плацебо.

Настани поврзани со скелетниот систем

Помал дел од пациентите во групата abiraterone acetat имале настани поврзани со скелетот во споредба со плацебо групата на 6 месеци (18% наспроти 28%), 12 месеци (30% наспроти 40%) и 18 месеци (35% наспроти 40%). Времето на првиот настан поврзан со скелетниот систем на 25-тиот перцентил во групата abiraterone acetat било двојно од она кај контролната група со 9,9 месеци наспроти 4,9 месеци. Настан поврзан со скелетниот систем бил дефиниран како патолошка фрактура, компресија на ‘рбетниот столб, палијативна радијација на коска, или операција на коска.

Педијатриска популација
Европската агенција за лекови се откажала од обврската да ги достави резултатите од студии со референтен лек кој содржи abiraterone acetat во сите подгрупи на педијатриски пациенти со напреден карцином на простата. Видете дел 4.2 за информации во врска со педијатриска употреба.

5.2 Фармакокинетски карактеристики

По администрирањето на abiraterone acetat, фармакокинетиката на abiraterone биле студирани кај здрави пациенти, пациенти со метастатичен напреден карцином на простата и пациенти без карцином со хепатално или ренално оштетување. Abiraterone acetat брзо се претвора *in vivo* во abiraterone, инхибитор на биозинтеза на андрогени (видете дел 5.1).

Апсорпција
По администрирање на abiraterone acetat на гладно, времето да се достигне максимална концентрација на абиратерон во плазма е околу 2 часа.

Администрирањето на abiraterone acetat со храна, во споредба со администрирањето на гладно, резултира со зголемување до 10 пати (AUC) и до 17 пати (C_{max}) во просечно системско изложување на abiraterone, во зависност од содржината на мастите во оброкот. Со оглед на вообичаената варијација во содржината и составот на оброците, земањето abiraterone acetat со оброци има потенцијал да предизвика високи варијабилни изложености. Затоа, Abirateron Pharmascience не смее да се зема со храна. Таблетите Abiraterone Pharmascience мора да се земаат како единечна доза еднаш дневно на празен стомак. Abiraterone Pharmascience мора да се зема најмалку два часа после јадење и не смее да се внесува храна најмалку еден час после земање на Abiraterone Pharmascience. Таблетите треба целосно да се проголтаат со вода (видете дел 4.2).

Дистрибуција
Протеинското сврзување во плазмата на ^{14}C- abirateron во човекова плазма е 99,8%. Очигледниот обем на дистрибуција е околу 5,630 l, што наведува дека abiraterone екстензивно се дистрибуира до периферните ткива.

Биотрансформација
По орално администрирање на ^{14}C-abiraterone acetat како капсули, abiraterone acetat се хидролизира во abiraterone, кој потоа подлежи на метаболизам вклучувајќи сулфација, хидрооксилација и оксидација главно во црниот дроб. Поголемиот дел на циркулирачката радиоактивност (околу 92%) е во форма на метаболити или abiraterone. Од 15 метаболити кои може да се откријат, 2 главни метаболити, абиратерон сулфат и N-оксид абиратерон сулфат, секој претставува околу 43% од вкупната радиоактивност.

Елиминација
Просечниот полуживот на abirateron во плазма е околу 15 часа врз основа на податоците од здрави пациенти. По орално администрирање на ^{14}C- abirateron acetat 1000 mg, околу 88% од радиоактивната

доза се враќа во фецесот и околу 5% во урината. Главните соединенија присутни во фецесот се непроменет abiraterone acetat и abiraterone (приближно 55% и 22% од администрираната доза).

Хепатално оштетување
Фармакокинетиката на abiraterone acetat била испитана кај пациенти со претходно благо или умерено хепатално оштетување (Clild-Pugh од класа A и B) и кај здрави контролни пациенти. Системската изложеност на abiraterone по една орална доза од 1000 mg е зголемена за околу 11% и 260% кај пациенти со претходно благо или умерено хепатално оштетување. Просечниот полуживот на abiraterone е продолжен за околу 18 часа кај пациенти со благо хепатално оштетување и за околу 19 часа кај пациенти со умерено хепатално оштетување.

Во друго испитување, фармакокинетиката на abirateron била испитана кај пациенти со претходно тешко (n = 8) хепатално оштетување (Clild-Pugh од класа C) и кај 8 здрави контролни пациенти со нормална хепатална функција. AUC на абиратерон е зголемена за околу 600% и фракцијата на произволен лек е зголемена за 80% кај пациенти со тешко хепатално оштетување во споредба со пациенти со нормална хепатална функција.

Не е потребно приспособување на дозата за пациенти со претходно постоечко благо хепатално оштетување.Употребата на abirateron acetat треба внимателно да се испита кај пациенти со умерено хепатално оштетување кај кои бенефитот треба јасно да го надминува можниот ризик (видете делови 4.2 и 4.4). Abirateron acetat не треба да се користи кај пациенти со тешко хепатално оштетување (видете делови 4.2, 4.3 и 4.4).

За пациенти кои за време на третманот развиле хепатоксичност, може да биде потребна суспензија на третманот и прилагодување на дозата (видете делови 4.2 и 4.4).

Бубрежно оштетување
Фармакокинетиката на abiraterone acetat била споредена кај пациенти со ренална болест во крајна фаза при стабилен распоред за хемодијализа наспроти усогласени контролни пациенти со нормална ренална функција. Системската изложеност на abirateron по една орална доза од 1000 mg не се зголеми кај пациенти со ренална болест во крајна фаза или дијализа. За администрирањето кај пациенти со ренално оштетување, вклучувајќи тешко ренално нарушување, не е потребно намалување на дозата (видете дел 4.2). Сепак, нема клиничко искуство кај пациенти со карцином на простата и тешко ренално оштетување. За овие пациенти препорачливо е да се внимава.

5.3 Претклинички податоци за безбедност

Во сите студии за токсичност кај животни, циркулирачките нивоа на тестостерон биле значајно намалени. Како резултат, биле забележани намалување во тежината на органите и морфолошки и/или хистопатолошки примени во репродуктивните органи, и надбубрежните жлезди, хипофизата и млечните жлезди. Сите промени покажале целосна или делумна реверзибилност. Промените во репродуктивните органи и во органите кои се чувствителни на андрогени се конзистентни со фармакологијата на abiraterone. Сите третмани во врска со хормонални промени се повратни или се покажало дека можат да се решат по период на закрепнување од 4 недели.

Во студии за плодност кај машки и женски стаорци, abiraterone acetat ја намалил плодноста, што било целосно реверзибилно за 4 до 16 недели откако abirateron acetat бил прекинат.

Во студија за развој на токсичност кај стаорец, abiraterone acetat влијаел врз бременоста вклучувајќи намалена фетална тежина и преживување. Биле забележани влијанија врз надворешните гениталии иако abirateron acetat не бил тератоген.

Во овие студии за плодност и развој на токсичност извршени кај стаорец, сите влијанија биле поврзани со фармаколошката активност на abiraterone.

Покрај промените во репродуктивните орани забележани во сите студии со животни, податоците кои не

се клинички не откриваат посебна опасност за луѓе врз основа на конвенционалните студии за безбедна фармакологија, повторена доза на токсичност, генотокстичност и канцероген потенцијал. Abirateron acetat не бил канцероген во Студија во времетраење од 6 месеци кај трансгенски (Tg.rasH2) глушец. Во 24-месечна канцерогена студија кај стаорец, abirateron acetat ја зголемил инциденцата на интерстицијални клеточни неоплазми. Резултатот се смета дека е поврзан со фармаколошката активност на abirateron и е специфичен за стаорецот. Abirateron acetat не бил канцероген кај женски стаорци.

Проценка на ризикот по животната средина (ERA)

Активната супстанца, abirateron покажува ризик за околината во водената средина, особено за риби.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

6.1 Листа на ексципиенси

Јадро на таблета
Лактоза монохидрат
Кроскармелоза натриум,
Хипромелоза 2910 (15mPa.S),
Натриум лаурил сулфат
Микрокристална целулоза (силицирана)
Силика, колоиден безводен,
Магнезиум стеарат

Филм-облога
Црн железо оксид (Е172),
Црвен железо оксид (Е172),
Макрогол 3350,
Поливинил алкохол,
Талк
Титаниум диоксид (Е171).

6.2 Некомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на траење

3 години.

6.4 Посебни мерки на претпазливост при чување

Овој лек не бара посебни услови за чување.

6.5 Природа и содржина на пакување

Провиден PVdC/PE/PVC/алуминиумски блистер со 12 филм-обложени таблети во кутија. Секоја кутија содржи (60 филм-обложени таблети) 5 блистери.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување и други начини на ракување

Секој неискористен лек или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со локалните барања. Овој лек може да претставува ризик за водената средина (видете дел 5.3).

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

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

ИНО-МЕДИКС дооел
ул. Јордан Хаџиконстантинов – Џинот бр.19-5
1000 Скопје,
Р. Северна Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

11-9104/2

9. ДАТУМ НА ПРВО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

29.12.2022

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Ова упатство последен пат е ревидирано во Август 2023

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