

## 1. IME ZDRAVILA

Abirateron Krka 500 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

### Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 253,2 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Sivo-vijolične do vijolične, ovalne, bikonveksne filmsko obložene tablete, dolge približno 20 mm in široke približno 10 mm.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Abirateron Krka je indicirano za uporabo skupaj s prednizonom ali prednizolonom:

- za zdravljenje na novo diagnosticiranega hormonsko občutljivega metastatskega raka prostate z visokim tveganjem (mHSPC – Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer) pri odraslih bolnikih v kombinaciji z zdravljenjem z deprivacijo androgenov (ADT – Androgen Deprivation Therapy) (glejte poglavje 5.1).
- za zdravljenje proti kastraciji odpornega metastatskega raka prostate (mCRPC – Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer) pri odraslih bolnikih, ki nimajo simptomov ali imajo blage simptome po neuspešnem zdravljenju z deprivacijo androgenov in pri katerih kemoterapija še ni klinično indicirana (glejte poglavje 5.1).
- za zdravljenje mCRPC pri odraslih bolnikih, pri katerih je bolezen napredovala med ali po zdravljenju s kemoterapijo z docetakselom.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

To zdravilo lahko predpiše zdravnik specialist ustreznega področja.

#### Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 1.000 mg (dve 500 mg tableti) v enem odmerku na dan, ki ga bolnik ne sme zaužiti skupaj s hrano (glejte "Način uporabe" v nadaljevanju). Jemanje tablet s hrano poveča sistemsko izpostavljenost abirateronu (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

#### *Odmerek prednizona ali prednizolona*

mHSPC: zdravilo Abirateron Krka se jemlje skupaj s 5 mg prednizona ali prednizolona na dan.

mCRPC: zdravilo Abirateron Krka se jemlje skupaj z 10 mg prednizona ali prednizolona na dan.

Med zdravljenjem je treba pri bolnikih, ki niso bili kirurško kastrirani, nadaljevati medikamentozno kastracijo z analogi gonadorelina (luteinizirajoči hormon sproščujočega hormona, LHRH).

### Priporočeno spremljanje

Koncentracije aminotransferaz v serumu je treba izmeriti pred začetkom zdravljenja, v prvih treh mesecih zdravljenja na vsaka dva tedna, nato pa enkrat na mesec. Krvni tlak, koncentracijo kalija v serumu in zastajanje tekočine je treba spremljati enkrat na mesec (glejte poglavje 4.4). Bolnike s pomembnim tveganjem za kongestivno srčno popuščanje je treba spremljati v prvih treh mesecih zdravljenja na vsaka dva tedna, nato pa enkrat na mesec (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih z obstoječo hipokaliemijo ali pri tistih, pri katerih je do hipokaliemije prišlo med zdravljenjem z zdravilom Abirateron Krka, je treba razmisliti o vzdrževanju koncentracije kalija  $\geq 4,0$  mmol/l. Pri bolnikih s stopnjo toksičnosti  $\geq 3$ , vključno s hipertenzijo, hipokaliemijo, edemom in drugimi nemineralokortikoidnimi toksičnostmi, je treba zdravljenje prekiniti in uvesti primerno zdravljenje. Zdravljenje z zdravilom Abirateron Krka lahko ponovno uvedemo, ko se simptomi toksičnosti povrnejo na stopnjo 1 ali na izhodiščno vrednost.

V primeru izpuščenega dnevnega odmerka zdravila Abirateron Krka ali prednizona oziroma prednizolona je treba zdravljenje naslednji dan nadaljevati z običajnimi odmerki.

### Hepatotoksičnost

Če med zdravljenjem pride do hepatotoksičnosti (povečanje koncentracije alaninaminotransferaze [ALT] ali aspartat aminotransferaze [AST] za več kot 5-kratnik zgornje normalne vrednosti) je treba zdravljenje takoj prekiniti (glejte poglavje 4.4). Po normalizaciji izvidov jetrnih testov na vrednosti, ki jih je bolnik imel pred začetkom zdravljenja, lahko zdravljenje ponovno uvedemo z zmanjšanim odmerkom 500 mg (dve tableti) enkrat na dan. Pri teh bolnikih je treba najmanj vsaka dva tedna v naslednjih treh mesecih, nato pa mesečno spremljati koncentracije serumskih aminotransferaz. Če se hepatotoksičnost ponovno pojavi pri jemanju zmanjšane odmerka 500 mg na dan, je treba zdravljenje prekiniti.

Če kadarkoli med zdravljenjem pride do pojava hude hepatotoksičnosti (koncentracija ALT ali AST 20-krat večja od zgornje normalne vrednosti (ULN – upper limit of normal)) moramo zdravljenje prekiniti in ga ne smemo ponovno uvesti.

### Okvara ledvic

Bolnikom z okvaro ledvic ni treba prilagajati odmerkov (glejte poglavje 5.2). Ni kliničnih izkušenj o zdravljenju bolnikov z rakom prostate in hudo okvaro ledvic. Pri teh bolnikih svetujemo previdnost (glejte poglavje 4.4).

### Okvara jeter

Bolnikom z blago okvaro jeter Child-Pugh razreda A ni treba prilagajati odmerkov.

Dokazano je, da se pri zmerni okvari jeter (Child-Pugh razreda B) po enkratnem peroralnem odmerku 1.000 mg abirateronacetata (glejte poglavje 5.2) za približno štiri-krat poveča sistemska izpostavljenost abirateronu. O klinični varnosti in učinkovitosti več odmerkov abirateronacetata pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter (Child-Pugh razreda B ali C) ni podatkov. Prilagoditve odmerkov se ne da napovedati. Previdnost pri oceni uporabe zdravila Abirateron Krka je potrebna pri bolnikih z zmerno okvaro jeter, pri katerih koristi pretehtajo možna tveganja (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Zdravila Abirateron Krka ne smejo jemati bolniki s hudo okvaro jeter (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

### Pediatrična populacija

Uporaba zdravila Abirateron Krka pri otrocih ni smiselna.

### Način uporabe

Zdravilo Abirateron Krka se jemlje peroralno.

Tablete se mora jemati v enkratnem odmerku enkrat na dan, na prazen želodec. Zdravilo Abirateron Krka se mora jemati vsaj dve uri po jedi, hrane pa se ne sme uživati vsaj eno uro po zaužitju zdravila Abirateron Krka. Tablete zdravila Abirateron Krka se mora pogoltniti cele z vodo.

### 4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Ženske, ki so noseče oziroma bi lahko bile noseče (glejte poglavje 4.6).
- Huda okvara jeter [Child-Pugh razreda C (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2)].
- Uporaba zdravila Abirateron Krka sočasno s prednizonom ali prednizolonom, v kombinaciji z Ra-223, je kontraindicirana.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hipertenzija, hipokaliemija, zastajanje tekočin in srčno popuščanje zaradi presežka mineralokortikoidov  
Zdravilo Abirateron Krka lahko povzroča hipertenzijo, hipokaliemijo in zastajanje tekočin (glejte poglavje 4.8). Do tega pride zaradi zvišanja koncentracij mineralokortikoidov, kar je posledica zaviranja CYP17 (glejte poglavje 5.1). Sočasna uporaba kortikosteroidov zavira delovanje adenokortikotropnega hormona (ACTH), kar zmanjšuje pogostnost in izraženost navedenih neželenih učinkov. Previdnost je potrebna pri zdravljenju bolnikov, pri katerih lahko osnovno bolezen poslabšajo zvišan krvni tlak, hipokaliemija (npr. bolniki, ki jemljejo kardioprotektivne glikozide) ali zastajanje tekočin (npr. pri bolnikih s srčnim popuščanjem, hudo ali nestabilno angino pectoris, nedavnim miokardnim infarktom ali ventrikularno aritmijo in pri bolnikih s hudo ledvično okvaro).

Pri uporabi zdravila Abirateron Krka pri bolnikih z anamnezo kardiovaskularne bolezni je potrebna previdnost. Bolniki z nenadzorovano hipertenzijo, klinično pomembno srčno boleznijo, kot so miokardni infarkt ali arterijski trombotični dogodki v zadnjih 6 mesecih, s hudo nestabilno angino pectoris, srčnim popuščanjem stopnje III ali IV (študija 301) ali srčnim popuščanjem razreda II do IV (študiji 3011 in 302) po klasifikaciji Newyorškega združenja za srce (NYHA – New York Heart Association) ali vrednostjo iztisnega deleža srca < 50 % niso bili vključeni v študije faze 3 z abirateronacetatom. Bolniki z atrijsko fibrilacijo ali z drugimi srčnimi aritmijami, ki so zahtevale zdravljenje, niso bilo vključeni v študiji 3011 in 302. Pri bolnikih z iztisnim deležem levega prekata (LVEF – left ventricular ejection fraction) < 50 % ali s srčnim popuščanjem razreda III ali IV (študija 301) ali s srčnim popuščanjem razreda II do IV (študiji 3011 in 302) po klasifikaciji NYHA niso dokazali varnosti uporabe zdravila Abirateron Krka (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Pri bolnikih s pomembnim tveganjem za kongestivno srčno popuščanje (npr. anamneza srčnega popuščanja, nenadzorovane hipertenzije ali srčni dogodki kot je ishemična bolezen srca) je treba pred začetkom zdravljenja oceniti srčno funkcijo (ehokardiogram). Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Abirateron Krka je treba zdraviti srčno popuščanje in optimizirati srčno funkcijo. Urediti in spremljati je treba hipertenzijo, hipokaliemijo in zastajanje tekočin. V prvih treh mesecih zdravljenja je treba na vsaka dva tedna, nato pa enkrat na mesec, spremljati krvni tlak, koncentracijo kalija v serumu, zastajanje tekočin (pridobivanje telesne mase, periferni edem) ter druge znake in simptome kongestivnega srčnega popuščanja in odpravljati nepravilnosti. Pri bolnikih s hipokaliemijo, povezano z abirateronom, so poročali o podaljšanju intervala QT. Če pride do klinično pomembnega zmanjšanja srčne funkcije (glejte poglavje 4.2) je treba srčno funkcijo oceniti, uvesti ustrezno zdravljenje in preučiti možnost prekinitve tega zdravljenja.

#### Hepatotoksičnost in okvara jeter

V nadzorovanih kliničnih študijah je prihajalo do izrazitih zvišanj koncentracij jetrnih encimov, zaradi katerih je bilo treba prekiniti zdravljenje ali spremeniti odmerjanje zdravila (glejte poglavje 4.8). Koncentracije aminotransferaz v serumu je treba najprej izmeriti pred začetkom zdravljenja, nato pa prve tri mesece zdravljenja vsaka dva tedna in pozneje enkrat na mesec. Če se razvijejo klinični znaki ali simptomi, ki kažejo na hepatotoksičnost, je treba takoj izmeriti koncentracijo aminotransferaz v serumu. Če kadarkoli pride do zvišanja koncentracij ALT ali AST nad 5-kratno ULN, je treba zdravljenje takoj prekiniti in skrbno spremljati delovanje jeter. Zdravljenje je mogoče ponovno uvesti, šele ko se vrednosti testov jetrne funkcije vrnejo na bolnikove izhodiščne vrednosti, ter z nižjim odmerkom (glejte poglavje 4.2).

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

Bolniki z aktivnim ali simptomatskim virusnim hepatitisom niso bili vključeni v klinične študije, zato ni podatkov, ki bi podpirali uporabo zdravila Abirateron Krka pri tej populaciji.

Podatkov o klinični varnosti in učinkovitosti večkratnih odmerkov abirateronacetata pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter (Child-Pugh razreda B ali C) ni. Previdnost pri oceni uporabe zdravila Abirateron Krka je potrebna pri bolnikih z zmerno okvaro jeter, pri katerih koristi pretehtajo možna tveganja (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Zdravila Abirateron Krka ne smemo uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

V obdobju trženja zdravila so redko poročali o akutni odpovedi jeter in fulminantnem hepatitisu, v nekaterih primerih tudi s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8).

#### Prekinitev zdravljenja s kortikosteroidi in ukrepanje v stresnih situacijah

Pri ukinitvi prednizona oziroma prednizolona je potrebna previdnost, bolnika pa je treba opazovati glede razvoja adrenokortikalne insuficience. Če bolnik po ukinitvi kortikosteroidov še jemlje zdravilo Abirateron Krka, ga je treba opazovati glede simptomov, ki jih povzročajo presežek mineralokortikoidov (glejte zgoraj).

Pri bolnikih, ki prejemanje prednizon ali prednizolon in so v stresni situaciji, je lahko pred in med stresno situacijo ter po njej indiciran zvečan odmerek kortikosteroidov.

#### Kostna gostota

Pri bolnikih z napredovalim metastatskim rakom prostate lahko pride do zmanjšanja kostne gostote. Jemanje zdravila Abirateron Krka v kombinaciji z glukokortikoidi lahko ta učinek poveča.

#### Predhodna uporaba ketokonazola

Pri bolnikih z rakom prostate, zdravljenih s ketokonazolom, lahko pričakujemo nižjo stopnjo odziva na zdravljenje.

#### Hiperglikemija

Uporaba glukokortikoidov lahko poslabša hiperglikemijo, zato je treba pri sladkornih bolnikih redno meriti koncentracijo glukoze v krvi.

#### Hipoglikemija

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

#### Sočasna uporaba kemoterapije

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

#### Morebitno tveganje

Pri bolnikih z metastatskim rakom prostate in pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Abirateron Krka, se lahko pojavita anemija in spolna disfunkcija.

#### Učinki na mišično-skeletni sistem

Pri bolnikih, ki so se zdravili z abirateronacetatom so poročali o primerih miopatije in rabdomiolize. Do večine teh primerov je prišlo v prvih 6 mesecih zdravljenja. Bolniki so ozdraveli po ukinitvi zdravljenja z abirateronacetatom. Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zdravili, za katera je znano, da so povezana z miopatijo/rabdomiolizo, je potrebna previdnost.

#### Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Zaradi tveganja za manjšo izpostavljenost abirateronu se med zdravljenjem izogibajte uporabi močnih induktorjev CYP3A4, razen v primerih, ko ni druge možnosti zdravljenja (glejte poglavje 4.5).

#### Abirateron in prednizon/prednizolon v kombinaciji z Ra-223

Zdravljenje z abirateronom in prednizonom/prednizolonom v kombinaciji z Ra-223 je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3) zaradi povečanega tveganja za zlome in trenda za povečano umrljivost med bolniki z rakom prostate, ki nimajo simptomov ali imajo blage simptome, kar so opazili v kliničnih študijah.

Priporočljivo je, da se zdravljenja z Ra-223 ne uvede še najmanj 5 dni po zadnjem odmerjanju zdravila Abirateron Krka v kombinaciji s prednizonom/prednizolonom.

#### Pomožni snovi z znanim učinkom:

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

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek dveh tablet, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

#### Vpliv hrane na abirateronacetat

Jemanje zdravila skupaj s hrano bistveno poveča absorpcijo abiraterona. Učinkovitosti in varnosti pri jemanju skupaj s hrano niso ugotavljali. Zato se tega zdravila ne sme jemati skupaj s hrano (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

#### Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

##### *Možnost vpliva drugih zdravil na izpostavljenost abirateronu*

V kliničnih farmakokinetičnih študijah medsebojnega delovanja pri zdravih osebah, že zdravljenih z močnim induktorjem CYP3A4 rifampicinom v odmerku 600 mg na dan, 6 dni, ki mu je sledil enkratni 1.000 mg odmerek abirateronacetata, se je povprečna vrednost AUC abiraterona v plazmi zmanjšala za 55 %.

Med zdravljenjem se uporabi močnih induktorjev CYP3A4 (npr. fenitoin, karbamazepin, rifampicin, rifabutin, fenobarbital, šentjanževka [*Hypericum perforatum*]) izogibajte, razen v primerih, ko ni druge možnosti zdravljenja.

V posameznih kliničnih farmakokinetičnih študijah medsebojnega delovanja pri zdravih osebah, sočasno dajanje ketokonazola, močnega zaviralca CYP3A4, ni klinično pomembno vplivalo na farmakokinetiko abiraterona.

##### *Možnost vpliva abiraterona na izpostavljenost drugim zdravilom*

Abirateron je zaviralec jetrnih encimov za presnovo zdravil CYP2D6 in CYP2C8. V študiji učinkov abirateronacetata (skupaj s prednizonom) na enkratni odmerek dekstrometorfana (substrat CYP2D6) se je sistemska izpostavljenost (AUC) dekstrometorfanu povečala za približno 2,9-krat. AUC<sub>24</sub> dekstrometorfana, aktivnega presnovka dekstrometorfana, se je povečala za približno 33 %.

Pri sočasni uporabi z zdravili, ki jih aktivira ali presnavlja CYP2D6, zlasti tistimi z majhno terapevtsko širino, je potrebna previdnost. Treba je presoditi o zmanjšanju odmerka zdravila z majhno terapevtsko širino, ki ga presnavlja CYP2D6. Med zdravila, ki jih presnavlja CYP2D6, spadajo metoprolol, propranolol, dezipramin, venlafaksin, haloperidol, risperidon, propafenon, flekainid, kodein, oksikodon in tramadol (zadnje tri učinkovine se preko CYP2D6 pretvorijo v aktivne protibolečinske presnovke).

V študiji medsebojnega delovanja zdravil s CYP2C8 pri zdravih osebah se je AUC pioglitazona zvečala za 46 % in AUC vsakega od aktivnih presnovkov pioglitazona, M-III in M-IV, pri jemanju skupaj z enkratnim 1.000 mg odmerkom abirateronacetata zmanjšala za 10 %. Bolnike je treba spremljati glede znakov toksičnosti, povezanih s sočasno uporabo substratov CYP2C8 z ozkim terapevtskim oknom. Med zdravila, ki jih presnavlja CYP2C8, sodita pioglitazon in repaglinid (glejte poglavje 4.4).

Pokazalo se je, da glavna presnovka abirateronsulfat in abirateronsulfat-N-oksidi *in vitro* zavirata privzemni prenašalec OATP1B1 v jetrih. Posledica je lahko zvišanje koncentracije zdravil, ki se izločajo z OATP1B1. Kliničnih podatkov, ki bi potrdili medsebojno delovanje na osnovi prenašalca, ni.

#### *Sočasna uporaba z zdravili, ki podaljšajo interval QT*

Zdravljenje z deprivacijo androgenov lahko podaljša interval QT, zato je pri uporabi zdravila Abirateron Krka skupaj z zdravili, ki podaljšajo interval QT, ali zdravili, ki lahko sprožijo *torsade de pointes* razreda IA (npr. kinidin, dizopramid) ali razreda III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), antiaritmiki, metadonom, moksifloksacinom, antipsihotiki, itd. potrebna previdnost.

#### *Sočasna uporaba s spironolaktonom*

Spironolakton se veže na androgene receptorje in lahko zveča koncentracije za prostato specifičnega antigena (PSA). Sočasna uporaba z zdravilom Abirateron Krka ni priporočljiva (glejte poglavje 5.1).

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Ženske v rodni dobi

Podatkov o uporabi abiraterona med nosečnostjo pri ljudeh ni. Zdravilo ni namenjeno uporabi pri ženskah v rodni dobi.

### Kontracepcija pri moških in ženskah

Ni znano, ali so abirateron oziroma njegovi presnovki prisotni v spermi. Če ima bolnik spolne odnose z nosečo žensko, mora uporabljati kondom. Če ima bolnik spolne odnose z žensko v rodni dobi, je treba poleg kondoma uporabljati še katero od drugih učinkovitih metod kontracepcije. V študijah pri živalih so ugotovili toksične učinke na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

### Nosečnost

Zdravilo Abirateron Krka ni namenjeno uporabi pri ženskah. Kontraindicirano je pri ženskah, ki so noseče oziroma bi lahko bile noseče (glejte poglavji 4.3 in 5.3).

### Dojenje

Zdravilo Abirateron Krka ni namenjeno uporabi pri ženskah.

### Plodnost

Abirateronacetat vpliva na plodnost pri samicah in samcih podgan, vendar so njegovi učinki reverzibilni (glejte poglavje 5.3).

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Abirateron Krka nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek varnosti zdravila

V analizi neželenih učinkov združenih študij faze 3 z abirateronacetatom so bili neželeni učinki, ki so jih opazili pri  $\geq 10\%$  bolnikov, periferni edem, hipokaliemija, hipertenzija, okužbe sečil ter zvišane

koncentracije alaninaminotransferaze in/ali aspartat-aminotransferaze. Drugi pomembni neželeni učinki zdravila vključujejo srčne bolezni, hepatotoksičnost, zlome in alergijski alveolitis.

Hipertenzija, hipokaliemija in zastajanje tekočin, ki jih lahko povzroča abirateron, so farmakodinamične posledice mehanizma delovanja tega zdravila. V študijah faze 3 so pričakovane mineralokortikoidne neželene učinke opažali pogosteje pri bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat, kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo: hipokaliemijo pri 18 % v primerjavi z 8 %, hipertenzijo pri 22 % v primerjavi s 16 % in zastajanje tekočin (periferne edeme) pri 23 % v primerjavi s 17 %. Pri bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat v primerjavi s placebom so hipokaliemijo 3. in 4. stopnje po CTCAE (CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events; različica 4.0) opazili pri 6 % bolnikov z abirateronacetatom v primerjavi z 1 % bolnikov, ki so prejeli placebo, pri 7 % v primerjavi s 5 % bolnikov so opažali hipertenzijo 3. in 4. stopnje po CTCAE (različica 3.0) in zastajanje tekočine (periferni edem) 3. in 4. stopnje pri 1 % v primerjavi z 1 % bolnikov. Mineralokortikoidne neželene učinke so večinoma lahko odpravili z medicinskimi ukrepi. Sočasna uporaba kortikosteroida zmanjša pogostnost in izraženost navedenih neželenih učinkov (glejte poglavje 4.4).

#### Seznam neželenih učinkov zdravila

V študijah so bolnikom z napredovalim metastatskim rakom prostate, ki so prejeli enega od analogov LHRH ali so bili predhodno zdravljeni z orhidektomijo, dajali abirateronacetat v odmerku 1.000 mg na dan v kombinaciji z majhnim odmerkom prednizona ali prednizolona (5 mg ali 10 mg na dan, odvisno od indikacije).

Neželeni učinki o katerih so poročali v kliničnih študijah in v obdobju trženja zdravila, so navedeni po kategorijah pogostnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1\,000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1\,000$ ); zelo redki ( $< 1/10\,000$ ) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

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

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

<b>Organski sistem</b>	<b>Neželeni učinki in pogostnosti</b>
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>	zelo pogosti: okužba sečil pogosti: sepsa
<b>Bolezni imunskega sistema</b>	neznana: anafilaktične reakcije
<b>Bolezni endokrinega sistema</b>	občasni: adrenalna insuficienca
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	zelo pogosti: hipokaliemija pogosti: hipertrigliceridemija
<b>Srčne bolezni</b>	pogosti: srčno popuščanje,* angina pectoris, atrijska fibrilacija, tahikardija občasni: druge aritmije neznana: miokardni infarkt, podaljšanje intervala QT (glejte poglavji 4.4. in 4.5)
<b>Žilne bolezni</b>	zelo pogosti: hipertenzija
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	redki: alergijski alveolitis <sup>a</sup>
<b>Bolezni prebavil</b>	pogosti: dispepsija
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	zelo pogosti: zvišana koncentracija alaninaminotransferaze in/ali zvišana koncentracija aspartat-aminotransferaze <sup>b</sup> redki: fulminantni hepatitis, akutna odpoved jeter
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	pogosti: izpuščaj

<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	občasni: miopatija, rabdomioliza
<b>Bolezni sečil</b>	pogosti: hematurija
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	zelo pogosti: periferni edemi
<b>Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih</b>	pogosti: zlomi**

\* Srčno popuščanje vključuje tudi kongestivno popuščanje srca, disfunkcijo levega prekata in zmanjšan iztisni delež.

\*\* Zlomi vključujejo osteoporozo in vse vrste zlomov, razen patoloških zlomov.

<sup>a</sup> Spontana poročila v obdobju trženja zdravila.

<sup>b</sup> Zvišane koncentracije alaninaminotransferaze in/ali aspartat-aminotransferaze vključuje zvečanje koncentracije ALT, AST in motnje v delovanju jeter.

Pri bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat, so se pojavili naslednji neželeni učinki 3. stopnje po CTCAE (različica 4.0): hipokaliemija pri 5 %; okužba sečil pri 2 %, zvišanje koncentracije alaninaminotransferaze in/ali aspartat-aminotransferaze pri 4 %, hipertenzija pri 6 %, zlomi pri 2 %, periferni edemi, srčno popuščanje in atrijska fibrilacija pri 1 %. Pri manj kot 1 % bolnikov je prišlo do hipertrigliceridemije in angine pectoris 3. stopnje po CTCAE (različica 4.0). Do okužbe sečil zvišane koncentracije alaninaminotransferaze in/ali aspartat-aminotransferaze, hipokaliemije, srčnega popuščanja, atrijske fibrilacije in zlomov 4. stopnje po CTCAE (različica 4.0) je prišlo pri manj kot 1 % bolnikov.

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

Incidenca in resnost neželenih učinkov je bila večja v podskupini bolnikov z začetnim splošnim stanjem zmogljivosti ECOG2 in pri starejših bolnikih ( $\geq 75$ let).

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### *Kardiovaskularni učinki*

V tri študije faze 3 niso vključili bolnikov z neurejeno hipertenzijo ali s klinično pomembno srčno boleznijo, kot je miokardni infarkt ali arterijski trombotični dogodki v zadnjih 6 mesecih, s hudo ali z nestabilno angino pectoris ali s srčnim popuščanjem razreda III ali IV po klasifikaciji NYHA (študija 301) oziroma s srčnim popuščanjem razreda II do IV (študiji 3011 in 302) in bolnikov z iztisnim deležem  $< 50$  %. Vsi vključeni bolniki (tako tisti, ki so prejeli zdravilo, kot tisti, ki so prejeli placebo) so bili sočasno zdravljeni z androgeno deprivacijo, večinoma z uporabo analogov gonadorelina, kar je bilo povezano s sladkorno boleznijo, z miokardnim infarktom, s cerebrovaskularnimi zapleti in z nenadno srčno smrtjo. Incidenca kardiovaskularnih neželenih učinkov v študijah faze 3 pri bolnikih, ki so jemali abirateronacetat, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, je takšna: atrijska fibrilacija 2,6 % proti 2,0 %, tahikardija 1,9 % proti 1,0 %, angina pectoris 1,7 % proti 0,8 %, srčno popuščanje 0,7 % proti 0,2 % in aritmija 0,7 % proti 0,5 %.

#### *Hepatotoksičnost*

Pri bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat, so poročali o hepatotoksičnosti z zvečanimi koncentracijami ALT, AST in celokupnega bilirubina. Skupaj so v kliničnih študijah faze 3 o hepatotoksičnosti 3. in 4. stopnje (npr. zvišanje koncentracije ALT ali AST na  $> 5$ -kratnik zgornje meje normalnih vrednosti ali zvišanje koncentracije bilirubina na  $> 1,5$ -kratnik zgornje meje normalnih vrednosti) poročali pri približno 6 % bolnikov, ki so prejeli abirateronacetat, večinoma v prvih 3 mesecih po začetku zdravljenja. V študiji 3011 so hepatotoksičnost 3. ali 4. stopnje opazili pri 8,4 % bolnikov, ki so se zdravili z abirateronom. Zaradi hepatotoksičnosti je zdravljenje z abirateronom prekinilo 10 bolnikov; pri dveh bolnikih se je pojavila hepatotoksičnost 2. stopnje, pri šestih bolnikih hepatotoksičnost 3. stopnje in pri dveh bolnikih hepatotoksičnost 4. stopnje. Noben bolnik pa v študiji 3011 ni umrl zaradi hepatotoksičnosti. V kliničnih študijah faze 3 je bila verjetnost za zvišanje vrednosti testov jetrne funkcije večja pri bolnikih, katerih vrednosti ALT ali AST so bile

zvišane že v izhodišču, kakor pri tistih bolnikih, ki so imeli v izhodišču normalne vrednosti. Ko je pri bolnikih prišlo do zvišanja koncentracije bodisi ALT bodisi AST na > 5-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti ali do zvišanja koncentracije bilirubina na > 3-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti, so zdravljenje z abirateronacetatom začasno ali dokončno prekinili. V dveh primerih je prišlo do izrazitega zvišanja vrednosti testov jetrne funkcije (glejte poglavje 4.4). Pri teh dveh bolnikih, ki sta imela v izhodišču normalno jetrno funkcijo, je prišlo do zvišanja koncentracije ALT oziroma AST na 15 do 40-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti in do zvišanja koncentracije bilirubina na 2 do 6-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti. Po prekinitvi zdravljenja so se vrednosti testov jetrne funkcije pri obeh bolnikih normalizirale in eden od obeh bolnikov se je spet začel zdraviti brez ponovnega zvišanja vrednosti navedenih parametrov. V študiji 302 so pri 35 (6,5 %) bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat opazili 3. ali 4. stopnjo zvišanja koncentracij ALT ali AST. Zvišanje koncentracij aminotransferaze je izzvenelo pri vseh, razen pri 3bolnikih (pri 2 bolnikih s številnimi novimi metastazami na jetrih in pri 1 bolniku z zvišanjem koncentracije AST približno 3 tedne po zadnjem odmerku abirateronacetata). V kliničnih študijah faze 3 so o prekinitvi zdravljenja zaradi zvišanja koncentracije ALT in AST ali zaradi motnje v delovanju jeter poročali pri 1,1 % bolnikov, ki so prejeli abirateronacetat, in pri 0,6 % bolnikov, ki so prejeli placebo. O smrtnih primerih zaradi hepatotoksičnosti niso poročali.

V kliničnih študijah je bilo tveganje za hepatotoksičnost manjše, saj v študije niso vključili bolnikov z že obstoječim hepatitisom ali izrazito patološkimi izvidi jetrne funkcije. V študijo 301 niso vključili bolnikov z izhodiščnimi koncentracijami ALT in AST na > 2,5-kratniku zgornje normalne vrednosti, bilirubina na > 1,5-kratniku zgornje normalne vrednosti ter bolnikov z aktivnim ali simptomatskim virusnim hepatitisom oziroma kronično boleznijo jeter, bolnikov z ascitesom ali motnjami krvavitve zaradi okvare jeter. V študijo 301 niso vključili bolnikov z izhodiščnimi koncentracijami ALT in AST na  $\geq$  2,5-kratniku zgornje meje normalnih vrednosti pri bolnikih brez jetrnih metastaz oziroma na > 5-kratniku zgornje meje normalnih vrednosti pri bolnikih s prisotnimi metastazami na jetrih. Za vključitev v študijo 302 niso bili primerni bolniki s prisotnimi metastazami na jetrih; izključili so bolnike z izhodiščnimi koncentracijami ALT in AST na  $\geq$  2,5-kratniku zgornje meje normalnih vrednosti. Na patološke vrednosti testov jetrne funkcije pri bolnikih v kliničnih študijah so se takoj odzvali s predpisano prekinitvijo zdravljenja, ponovna uvedba zdravila pa je bila dovoljena šele po znižanju testov jetrne funkcije na bolnikove izhodiščne vrednosti (glejte poglavje 4.2). Bolnikov z zvišanjem koncentracije ALT ali AST na > 20-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti niso začeli ponovno zdraviti. Varnost ponovnega zdravljenja pri takih bolnikih ni znana. Mehanizem toksičnega delovanja na jetra ni pojasnjen.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Izkušnje s prevelikim odmerjanjem abiraterona pri ljudeh so omejene.

Specifičnega antidota ni. Če pride do prevelikega odmerjanja, je treba jemanje prekiniti in uvesti splošne podporne ukrepe, vključno s spremljanjem bolnika glede pojavljanja aritmij, hipokaliemije in znakov in simptomov zastajanja tekočin. Preveriti je treba tudi jetrno funkcijo.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: endokrino zdravljenje, drugi hormonski antagonisti in sorodne

učinkovine, oznaka ATC: L02BX03.

### Mehanizem delovanja

Abirateronacetat se *in vivo* pretvori v abirateron, ki je zaviralec biosinteze androgenov oziroma natančneje selektivno zavira encim 17 $\alpha$ -hidroksilaza/C17,20-liaza (CYP17). Ta encim nastaja v tkivu mod, nadledvičnih žlezah in tumorskem tkivu prostate, kjer je njegova prisotnost potrebna za biosintezo androgenov. CYP17 katalizira pretvorbo pregnenolona in progesterona v dehidroepiandrosteron (DHEA) oziroma androstenedion, ki sta predstopnji testosterona, in sicer s hidroksilacijo na mestu 17 $\alpha$  in s cepitvijo vezi na mestih C17,20. Zaviranje CYP17 povzroča tudi povečano tvorbo mineralokortikoidov v nadledvičnih žlezah (glejte poglavje 4.4).

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

### Farmakodinamični učinki

Abirateronacetat znižuje koncentracije testosterona in drugih androgenov v serumu na vrednosti, ki so nižje kot pri samostojni uporabi analogov LHRH oziroma pri orhidektomiji. To omogoča selektivno zaviranje encima CYP17, ki je potreben za biosintezo androgenov. Biološki označevalec pri bolnikih z rakom prostate je PSA. V študiji faze 3 je pri bolnikih, pri katerih predhodna kemoterapija s taksani ni bila uspešna, prišlo do znižanja ravni PSA za najmanj 50 % pri 38 % bolnikov, ki so prejeli abirateronacetat, v primerjavi z 10 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

### Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost so ugotavljali v treh randomiziranih, s placebom nadzorovanih, multicentričnih kliničnih študijah faze 3 (študijah 3011, 302 in 301) pri bolnikih z mHSPC in mCRPC. V študijo 3011 so vključili na novo diagnosticirane (največ 3 mesece pred randomizacijo) bolnike z mHSPC z visokimi prognostičnimi dejavniki tveganja. Visoki prognostični dejavniki tveganja so bili izpolnitev najmanj 2 od naslednjih 3 faktorjev tveganja; (1) ocena po Gleasonu  $\geq 8$ ; (2) prisotnost 3 ali več lezij posnetku okostja; (3) prisotnost merljivih visceralnih metastaz (brez prisotnosti boleznih v bezgavkah). V aktivni skupini so bolniki ob standardnem zdravljenju z ADT (agonisti LHRH ali orhidektomija) prejeli 1.000 mg abirateronacetata skupaj z majhnim, 5 mg odmerkom prednizona na dan. Bolniki v kontrolni skupini so prejeli ADT in placebo tako za abirateronacetat kot za prednizon. V študijo 302 so vključili bolnike, ki še niso prejeli docetaksela, v študijo 301 pa so vključili bolnike, ki so se že zdravili z docetakselom. Bolniki so prejeli katerega od analogov LHRH ali pa so jih predhodno zdravili z orhidektomijo. Bolniki v skupini z aktivnim zdravljenjem so prejeli abirateronacetat v odmerku 1.000 mg na dan v kombinaciji z nizkimi odmerki prednizona ali prednizolona 5 mg dvakrat na dan. Bolniki v kontrolni skupini so prejeli placebo in nizke odmerke prednizona ali prednizolona 5 mg dvakrat na dan.

Spremembe koncentracije PSA v serumu vsaka zase ne napovedujejo vedno kliničnih koristi za bolnika. Zato so v vseh študijah priporočali, da bolnik prejema študijsko zdravljenje, dokler ne izpolni za vsako študijo v nadaljevanju opisanih prekinitvenih kriterijev.

Spirolakton v nobeni od študij ni bil dovoljen, ker se veže na androgene receptorje in zato lahko zveča koncentracije PSA.

### ***Študija 3011 (bolniki z na novo diagnosticiranim mHSPC z visokim tveganjem)***

V študiji 3011 ( $n = 1.199$ ) je bila mediana starost vključenih bolnikov 67 let. Število bolnikov, zdravljenih z abirateronacetatom glede na raso je bilo: 832 (69,4 %) belcev, 246 (20,5 %) Azijcev, 25 (2,1 %) črncev ali afroameričanov, 80 (6,7 %) bolnikov drugih ras, 13 (1,1 %) neznanih/ni bilo poročano in 3 (0,3 %) severnoameriški indijanci ali staroselci z Aljaske. Ocena stanja zmogljivosti po

lestvici ECOG je bila 0 ali 1 za 97 % bolnikov. Izključili so bolnike z znanimi možganskimi metastazami, nenadzorovano hipertenzijo, pomembnimi boleznimi srca ali srčnim popuščanjem razreda II do IV po klasifikaciji NYHA. Bolniki, ki so bili predhodno zdravljeni s farmakoterapijo, radioterapijo ali so imeli operativni poseg zaradi metastatskega raka prostate so bili izključeni, z izjemo bolnikov, ki so bili zdravljeni z ADT največ 3 mesece ali tistih z 1 paliativnim radiacijskim zdravljenjem ali kirurškim zdravljenjem simptomov zaradi metastaz. Sočasni primarni cilji učinkovitosti so bili celokupno preživetje (OS – Overall Survival) in radiološko potrjeno preživetje brez napredovanja bolezni (rPFS radiographic Progression-Free Survival). Mediana izhodiščna ocena bolečine po skrajšanem vprašalniku za opis bolečine (BPI-SF – Brief Pain Inventory Short Form) je bila 2,0 tako v skupini z zdravlilom kot s placebom. Poleg sočasnih primarnih meril so za oceno koristi zdravljenja uporabili tudi čas do z okostjem povezanih dogodkov, čas do naslednjega zdravljenja raka prostate, čas do uvedbe kemoterapije, čas do napredovanja bolečine in čas do napredovanja koncentracij PSA. Z zdravljenjem so nadaljevali do napredovanja bolezni, odpovedjo privolitve sodelovanja, pojava nesprejemljive toksičnosti ali smrti.

Radiološko potrjeno preživetje brez bolezni so ocenili s časom od randomizacije do pojava radiološko napredovanja bolezni ali smrti zaradi katerega koli vzroka. Radiološko napredovanje je vključevalo napredovanje glede na posnetek okostja (po prilagojenih kriterijih PCWG2) ali napredovanje lezij mehkih tkiv ocenjenih z računalniško tomografijo (CT – Computer Tomography) ali magnetno resonanco (MRI – Magnetic Resonance Imaging) (po merilih RECIST 1.1)

Med zdravljenimi skupinami so opazili pomembno razliko v rPFS (glejte preglednico 2 in sliko 1).

**Preglednica 2: Radiološko potrjeno preživetje brez napredovanja bolezni – stratificirana analiza; populacija bolnikov z namenom zdravljenja (intent-to-treat population) (študija PCR3011)**

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

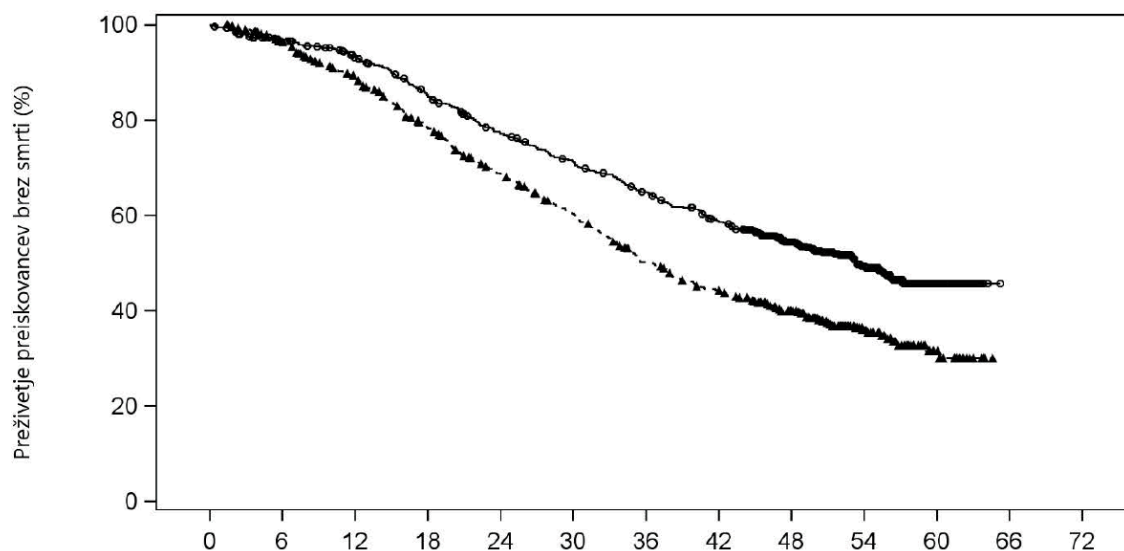
Opomba: + = krnjeno opažanje, NE = ocena ni mogoča (not estimable). Za določanje rPFS se uporablja radiološko napredovanje in smrt. AA-P = preiskovanci, ki so prejeli abirateronacetat in prednizon.

a Vrednost p je izračunana na osnovi log-rank testa, stratificiranega glede na rezultat ocene zmogljivosti po lestvici ECOG PS (0–1 ali 2) in glede na visceralne lezije (prisotne ali odsotne).

b Razmerje tveganja je izračunano s pomočjo stratificiranega proporcionalnega modela tveganj. Razmerje tveganj < 1 kaže prednost AA-P.

**Slika 1: Kaplan-Meierjevi krivulji radiološko potrjenega preživetja brez napredovanja bolezni; populacija bolnikov z namenom zdravljenja (študija PCR3011).**





Preiskovanci s tveganjem	Meseci od randomizacije												
abirateronacetat	597	565	529	479	425	389	351	311	240	124	40	0	0
placebo	602	564	505	432	368	315	256	220	165	69	23	0	0

abirateronacetat    
 placebo

Rezultati analize podskupin dosledno kažejo v prid zdravljenja z abirateronacetatom. Učinek zdravljenja AA-P na rPFS in OS v predhodno določenih podskupinah je bil ugoden in skladen s celokupno študijsko populacijo, razen v podskupini z oceno ECOG 2, kjer trenda izboljšanja niso opazili, majhen vzorec (n = 40) pa omejuje kakršne koli pomembne zaključke.

Poleg opaženega izboljšana celokupnega preživetja in rPFS so vse primerjave sekundarnih ciljev govorile v korist uporabe abirateronacetata v primerjavi s placebom.

#### *Študija 302 (bolniki, ki še niso prejeli kemoterapije)*

V študijo so vključili bolnike, ki še niso prejeli kemoterapije in niso imeli simptomov ali so imeli blage simptome, in bolnike, pri katerih kemoterapija še ni bila klinično indicirana. Rezultat 0–1 najhujša bolečina v zadnjih 24 urah po skrajšanem vprašalniku za opis bolečine (BPI-SF) je bil ocenjen kot brez simptomov in rezultat 2–3 kot z blagimi simptomi.

V študiji 302 (n = 1.088) je bila mediana starost bolnikov, ki so se zdravili z abirateronacetatom in prednizonom ali prednizolonom, 71 let, pri bolnikih, ki so se zdravili s placebom in prednizonom ali prednizolonom, pa 70 let. Glede na raso je bilo v zdravljenje z abirateronacetatom vključenih 520 (95,4 %) belcev, 15 (2,8 %) črncev, 4 (0,7 %) Azijcev in 6 (1,1 %) bolnikov drugih ras.

Šestinsedemdeset odstotkov vključenih bolnikov v obeh krakih je na lestvici ocenjevanja stanja zmogljivosti ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) doseglo oceno 0 in 24 % oceno 1. Samo kostne metastaze je imelo 50 % bolnikov, 31 % bolnikov je imelo kostne metastaze, metastaze v mehkih tkivih ali v bezgavkah, 19 % bolnikov pa je imelo metastaze samo v mehkih tkivih ali samo v bezgavkah. Bolniki z visceralnimi metastazami niso bili vključeni. Dodatni primarni cilji opazovanja so bili celokupno preživetje in radiološko potrjeno preživetje brez napredovanja bolezni (rPFS). Poleg primarnih meril so za oceno koristi zdravljenja uporabili čas do uporabe opiatov za bolečino pri karcinomu, čas do uvedbe citotoksične kemoterapije, čas do poslabšanja stanja zmogljivosti do  $\geq 1$  po lestvici ECOG in čas do napredovanja koncentracij PSA po kriterijih Prostate Cancer Working Group-2 (PCWG2). Študijsko zdravljenje so prekinili, ko je bilo nedvomno ugotovljeno klinično poslabšanje.

Zdravljenje so lahko prekinili tudi v primeru radiološko potrjenega napredovanja bolezni. Radiološko potrjeno preživetje brez napredovanja bolezni (rPFS – Radiographic Progression Free Survival) so

ocenili z zaporednimi slikovnimi preiskavami po kriterijih PCWG2 (pri kostnih lezijah) in prilagojenih kriteriji za vrednotenje odziva pri solidnih tumorjih (RECIST – Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) pri lezijah mehkega tkiva.

V načrtovani analizi radiološko potrjenega preživetja brez napredovanja bolezni je prišlo do 401 dogodka radiološko potrjenega napredovanja bolezni ali smrti pri 150 (28 %) bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat, in pri 251 (46 %) bolnikih, ki so prejeli placebo. Med skupinami so opažali pomembne razlike v rPFS (glejte preglednico 4 in sliko 3).

**Preglednica 4: Študija 302: Radiološko potrjeno preživetje brez napredovanja bolezni bolnikov, ki so prejeli bodisi abirateronacetat bodisi placebo v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom ter z analogi LHRH oziroma so jih predhodno zdravili z orhidektomijo**

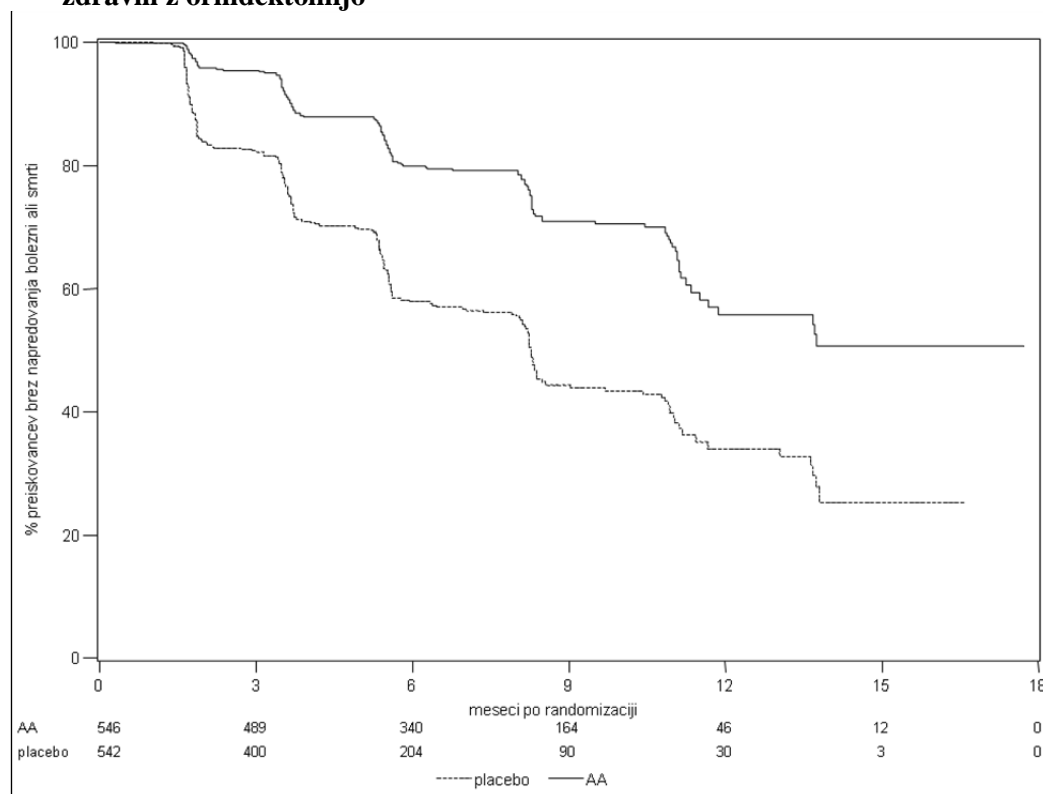
	<b>abirateronacetat</b>	<b>placebo</b>
	<b>(n = 546)</b>	<b>(n = 542)</b>
<b>preživetje brez napredovanja bolezni (rPFS)</b>		
Število napredovanj ali smrti	150 (28 %)	251 (46 %)
Mediano rPFS v mesecih	ni doseženo	8,3
(95 % IZ)	(11.66; NE)	(8.12; 8.54)
Vrednost p*	< 0,0001	
Razmerje tveganja** (95 % IZ)	0,425 (0,347; 0,522)	

NE = ni ocenjeno (not estimated)

\* Vrednost p je izračunana na osnovi log-rank testa, stratificiranega glede na začetno vrednost po lestvici ECOG (0 ali 1).

\*\* Razmerje tveganja < 1 kaže prednost abirateronacetata.

**Slika 3: Kaplan-Meierjevi krivulji radiološko potrjenega preživetja brez napredovanja boleznih bolnikov, ki so prejeli bodisi abirateronacetat bodisi placebo v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom ter z analogi LHRH oziroma so jih predhodno zdravili z orhidektomijo**



AA = abirateronacetat

Podatke o preiskovancih so še naprej zbirali do datuma druge vmesne analize celokupnega preživetja. V preglednici 5 in na sliki 4 je kot nadaljevanje analize senzitivnosti predstavljena ocena rPFS raziskovalca.

Šeststosedem (607) preiskovancev je imelo radiološko potrjeno napredovanje boleznih ali umrlo: od tega jih je bilo 271 (50 %) v skupini, ki je prejela abirateronacetat, in 336 (62 %) v skupini, ki je prejela placebo. Zdravljenje z abirateronacetatom je v primerjavi s placebom zmanjšalo tveganje za radiološko potrjeno napredovanje boleznih ali smrti za 47 % (HR = 0,530; 95 % IZ: [0,451; 0,623],  $p < 0,0001$ ). Mediano rPFS je bilo v skupini, ki je prejela abirateronacetat, 16,5 meseca in v skupini, ki je prejela placebo, 8,3 meseca.

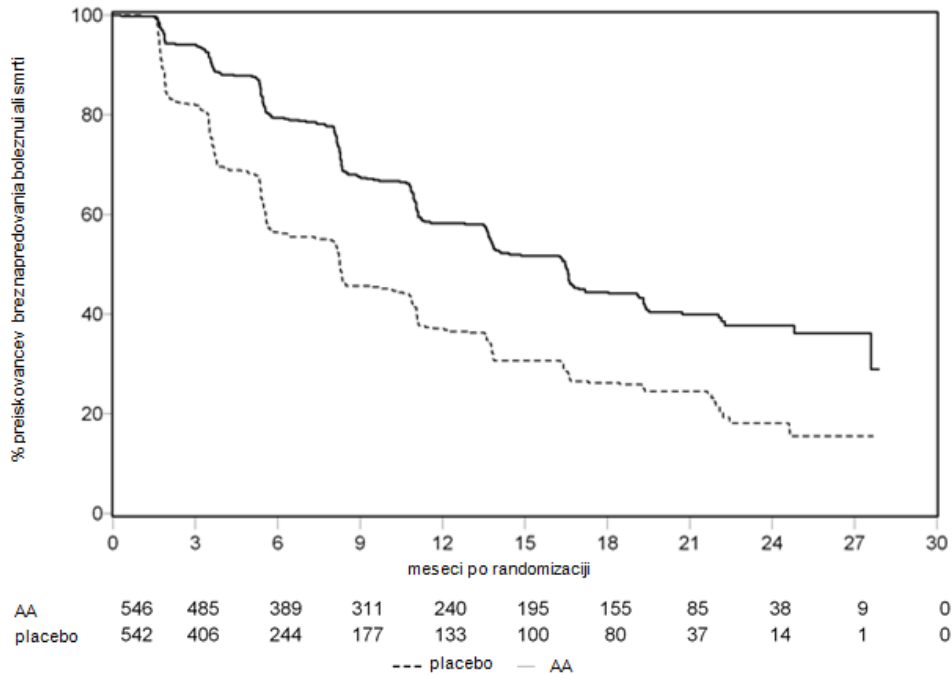
**Preglednica 5: Študija 302: Radiološko potrjeno preživetje brez napredovanja boleznih bolnikov, ki so prejeli bodisi abirateronacetat bodisi placebo v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom ter z analogi LHRH oziroma so jih predhodno zdravili z orhidektomijo (druga vmesna analiza celokupnega preživetja – ocena raziskovalca)**

	abirateronacetat (n = 546)	placebo (n = 542)
<b>Preživetje brez napredovanja boleznih (rPFS)</b>		
Število napredovanj ali smrti	271 (50 %)	336 (62 %)
Mediano rPFS v mesecih (95 % IZ)	16,5 (13,80; 16,79)	8,3 (8,05; 9,43)
Vrednost p*	$< 0,0001$	

\* vrednost p je izračunana na osnovi log-rank testa, stratificiranega glede na začetno vrednost po lestvici ECOG (0 ali 1)

\*\* razmerje tveganja &lt; 1 kaže prednost abirateronacetata

**Slika 4: Kaplan-Meierjevi krivulji radiološko potrjenega preživetja brez napredovanja bolezni bolnikov, ki so prejeli bodisi abirateronacetat bodisi placebo v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom ter z analogi LHRH oziroma so jih predhodno zdravili z orhidektomijo (druga vmesna analiza celokupnega preživetja – ocena raziskovalca)**



AA = abirateronacetat

Načrtovana vmesna analiza (IA) celokupnega preživetja (OS – overall survival) je bila izvedena po smrti 333 bolnikov. Podatke o študiji so razkrili na podlagi razsežnosti opaženih kliničnih koristi, bolnikom v skupini, ki je prejela placebo, pa ponudili zdravljenje z abirateronacetatom. Celokupno preživetje je bilo daljše pri abirateronacetatu kot pri placebo, s 25 % zmanjšanjem tveganja za smrt (HR = 0,752; 95 % IZ: [0,606; 0,934], p = 0,0097), vendar celokupno preživetje na tej točki še ni bilo doseženo in vmesna analiza ni izpolnila vnaprej določene ustavitvene meje za statistično značilnost (glejte preglednico 6). Po vmesni analizi so še naprej spremljali preživetje.

Načrtovana končna analiza celokupnega preživetja je bila izvedena po smrti 741 bolnikov (mediani čas spremljanja bolnikov 49 mesecev). Umrlo je 65 % (354 od 546) bolnikov, ki so se zdravili z abirateronacetatom in 71 % (387 od 542) bolnikov, ki so prejeli placebo. Statistično značilna korist glede celokupnega preživetja bolnikov, ki so prejeli abirateron, je bila dokazana z 19,4 % zmanjšanjem tveganja za smrt (HR = 0,806; 95 % IZ: [0,697; 0,931], p = 0,0033) in podaljšanjem medianega celokupnega preživetja za 4,4 meseca (abirateronacetat 34,7 meseca, placebo 30,3 meseca) (glejte preglednico 6 in sliko 5). Podaljšanje preživetja je bilo dokazano kljub temu, da je 44 % bolnikov iz kontrolne skupine (placebo) v nadaljevanju zdravljenja prejelo abirateronacetat.

**Preglednica 6: Študija 302: Celokupno preživetje bolnikov, ki so prejeli bodisi abirateronacetat bodisi placebo v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom ter analogi LHRH oziroma so jih predhodno zdravili z orhidektomijo**

	abirateronacetat (n = 546)	placebo (n = 542)
<b>Vmesna analiza preživetja</b>		
Število smrti (%)	147 (27 %)	186 (34 %)

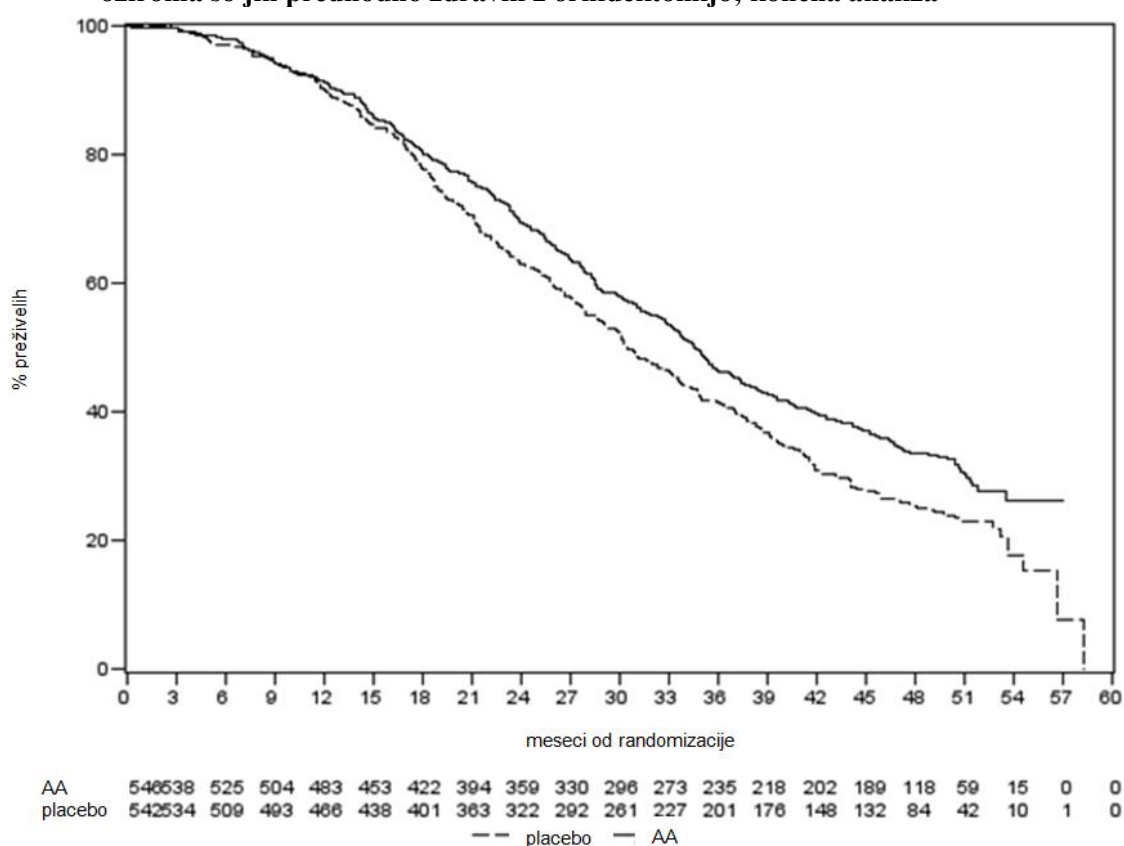
Mediano preživetje (meseči) (95 % IZ)	ni doseženo (NE; NE)	27,2 (25,95; NE)
Vrednosti p*		0,0097
Razmerje tveganja** (95 % IZ)		0,752 (0,606; 0,934)
<b>Končna analiza preživetja</b>		
Smrti (%)	354 (65 %)	387 (71 %)
Mediano celokupno preživetje v mesecih (95 % IZ)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
Vrednost p*		0,0033
Razmerje tveganja** (95 % IZ)		0,806 (0,697; 0,931)

NE = ni ocenjeno (not estimated).

\* Vrednost p je izračunana na osnovi log-rank testa, stratificiranega glede na začetno vrednost po lestvici ECOG (0 ali 1).

\*\* Razmerje tveganja < 1 kaže prednost abirateronacetata.

**Slika 5: Kaplan Meierjevi krivulji preživetja bolnikov ki so prejeli bodisi abirateronacetat bodisi placebo v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom ter z analogi LHRH oziroma so jih predhodno zdravili z orhidektomijo; končna analiza**



AA = abirateronacetat

Poleg opaženega izboljšanja celokupnega preživetja in rPFS so vse primerjave pri sekundarnih ciljih opazovanja govorile v prid uporabe abirateronacetata v primerjavi s placebom:

Čas do zviševanja koncentracij PSA na podlagi kriterijev PCWG2: mediani čas do zviševanja koncentracij PSA je bil pri bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat, 11,1 meseca in pri bolnikih, ki so prejeli placebo, 5,6 meseca (HR = 0,488; 95 % IZ: [0,420; 0,568],  $p < 0,0001$ ). Čas do zviševanja koncentracij PSA se je pri zdravljenju z abirateronacetatom približno podvojil (HR = 0,488). Razmerje preiskovancev s potrjenim odzivom PSA je bilo večje pri skupini, ki je prejela abirateron, kot pri skupini, ki je prejela placebo (62 % proti 24 %;  $p < 0,0001$ ). Pri preiskovancih z znaki boleznih mehkih tkiv, ki so prejeli abirateronacetat, so opazili pomembno povečanje v številu popolnih in delnih odgovorov na tumor.

Čas do uporabe opiatov za bolečino pri karcinomu: mediani čas do uporabe opioidov za bolečino pri raku prostate je bil pri bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat, 33,4 meseca, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa 23,4 meseca (HR = 0,721; 95 % IZ: [0,614; 0,846],  $p < 0,0001$ ).

Čas do uvedbe citotoksične kemoterapije: mediani čas do uvedbe citotoksične kemoterapije je bil pri bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat 25,2 meseca, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa 16,8 meseca (HR = 0,580; 95 % IZ: [0,487; 0,691],  $p < 0,0001$ ).

Čas do poslabšanja stanja zmogljivosti do  $\geq 1$  po lestvici ECOG: mediani čas do poslabšanja stanja zmogljivosti do  $\geq 1$  po lestvici ECOG je bil pri bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat 12,3 meseca in pri bolnikih, ki so prejeli placebo 10,9 meseca (HR = 0,821; 95 % IZ: [0,714; 0,943],  $p = 0,0053$ ).

Naslednji cilji opazovanja so pokazali statistično značilno prednost uporabe abirateronacetata:

Objektivni odgovor na zdravljenje: Objektivni odgovor na zdravljenje je bil definiran kot delež preiskovancev z znanimi boleznimi, ki so dosegli popolni ali delni odgovor na podlagi meril RECIST (izhodiščna mejna velikost bezgavke  $\geq 2$  cm). Delež preiskovancev z znanimi boleznimi na začetku zdravljenja in objektivnim odgovorom na zdravljenje je bil pri skupini, ki je prejela abirateron, 36 % in pri skupini, ki je prejela placebo, 16 % ( $p < 0,0001$ ).

Bolečina: Zdravljenje z abirateronacetatom pomembno zmanjša tveganje za napredovanje jakosti povprečne bolečine za 18 % v skupini, ki je prejela abirateron, v primerjavi s placebom ( $p = 0,0490$ ). Mediani čas do napredovanja je bil 26,7 meseca v skupini, ki je prejela abirateron, in 18,4 meseca v skupini, ki je prejela placebo.

Čas do poslabšanja v FACT-P (skupna ocena): Zdravljenje z abirateronacetatom zmanjša tveganje za poslabšanje v FACT-P (skupna ocena) za 22 % v primerjavi s placebom ( $p = 0,0028$ ). Mediani čas do poslabšanja v FACT-P (skupna ocena) je bil v skupini, ki je prejela abirateron, 12,7 meseca in v skupini, ki je prejela placebo, 8,3 meseca.

#### *Študija 301 (bolniki, ki so že prejeli kemoterapijo)*

V študijo 301 so bili vključeni bolniki, ki so predhodno prejeli docetaksel. Bolniki med zdravljenjem z docetakselom niso nujno kazali vidnih znakov napredovanja bolezni, ker je lahko že sama toksičnost te kemoterapije vodila v prekinitev zdravljenja. Bolniki so prejeli študijsko zdravljenje dokler se je koncentracija PSA zviševala (potrjeno zvišanje za 25 % od izhodiščne/najnižje vrednosti pri bolniku), pri tem pa je šlo hkrati za radiološko potrjeno in simptomatsko ali klinično napredovanje bolezni. Bolnikov, pri katerih so pred tem rak prostate zdravili s ketokonazolom, niso vključili v študijo. Primarni cilj opazovanja je bilo celokupno preživetje.

Mediana starost vključenih bolnikov je bila 69 let (razpon 39–95). Glede na raso je bilo v zdravljenje z abirateronacetatom vključenih 737 (93,2 %) belcev, 28 (3,5 %) črncev, 11 (1,4 %) Azijcev in 14 (1,8 %) bolnikov drugih ras. Enajst odstotkov vključenih bolnikov je na lestvici ocenjevanja stanja zmogljivosti ECOG doseglo oceno 2; pri 70 % je bilo napredovanje bolezni radiološko potrjeno skupaj z zviševanjem vrednosti PSA ali brez njega; 70 % bolnikov je predhodno prejelo po eno citotoksično kemoterapijo, 30 % pa po dve. Med bolniki, ki so prejeli abirateronacetat, jih je imelo 11 % jetrne metastaze.

Po rezultatih načrtovane analize, ki so jo izvedli po tem, ko je umrlo 552 bolnikov, je med tistimi, ki so prejeli abirateronacetat, umrlo 42 % bolnikov (333 od 797) v primerjavi s 55 % bolnikov, ki so prejeli placebo (219 od 398). Pri bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat, je bilo mogoče opaziti statistično značilno izboljšanje medianega celotnega preživetja (glejte preglednico 7).

**Preglednica 7: Celokupno preživetje bolnikov, ki so prejeli bodisi abirateronacetat bodisi placebo v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom ter analogi LHRH oziroma so jih predhodno zdravili z orhidektomijo**

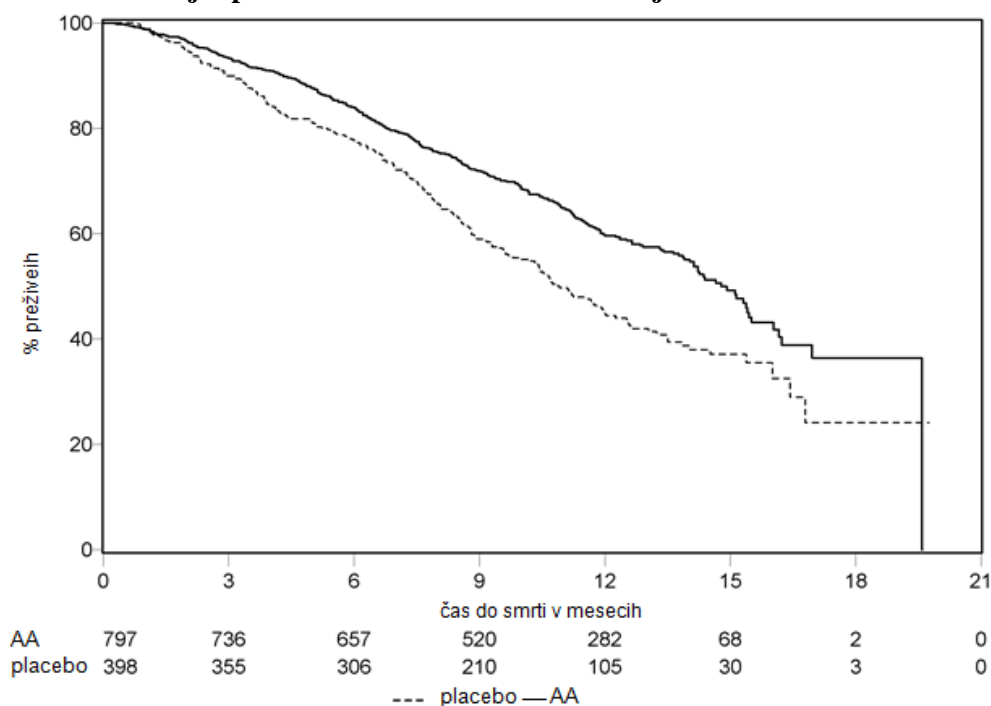
	abirateronacetat (n = 797)	placebo (n = 398)
<b>Primarna analiza preživetja</b>		
Število smrti (%)	333 (42 %)	219 (55 %)
Mediano preživetje (mesece) (95 % IZ)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
Vrednost p <sup>a</sup>	< 0,0001	
Hazard ratio (95 % IZ) <sup>b</sup>	0,646 (0,543; 0,768)	
<b>Dodatna analiza preživetja</b>		
Število smrti (%)	501 (63 %)	274 (69 %)
Mediano preživetje (mesece) (95 % IZ)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
Razmerje tveganja (95 % IZ) <sup>b</sup>	0,740 (0,638; 0,859)	

<sup>a</sup> Vrednost p je izračunana na osnovi log-rank testa, stratificiranega glede na rezultat ocene stanja zmogljivosti po lestvici ECOG (ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group) (0–1 ali 2), oceno bolečine (prisotna ali odsotna), število predhodnih vrst zdravljenja (1 ali 2) in tipa napredovanja bolezni (samo PSA ali radiološki).

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

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

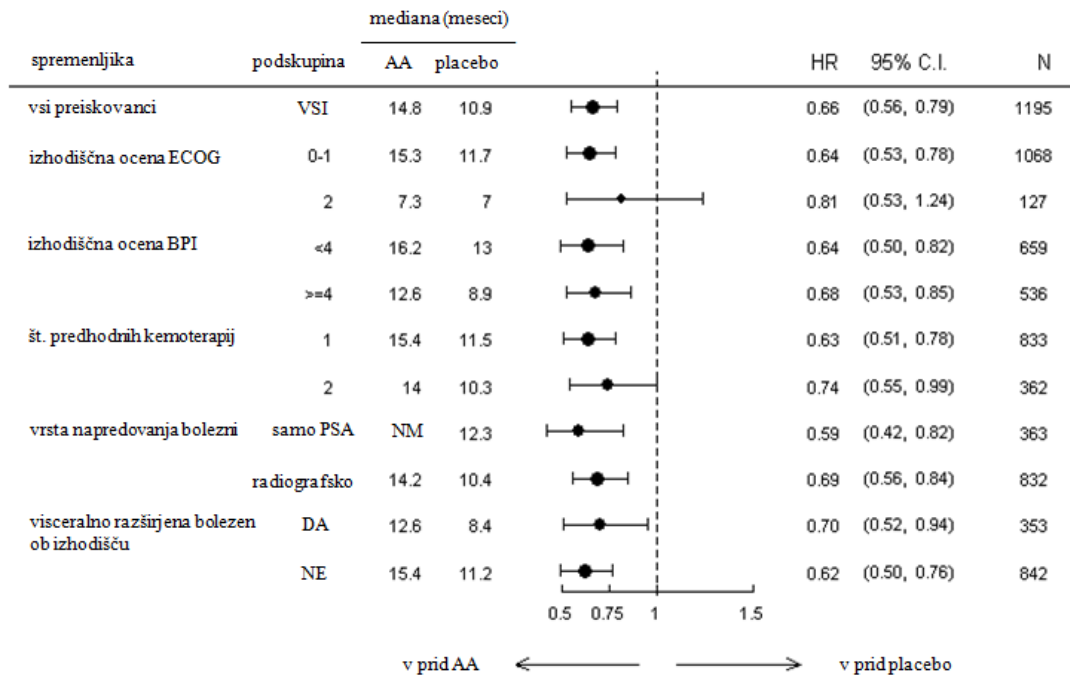
**Slika 6: Kaplan-Meierjevi krivulji preživetja bolnikov, ki so prejeli bodisi abirateronacetat bodisi placebo v kombinaciji s prednizonom ali prednizolonom ter agonisti LHRH oziroma so jih predhodno zdravili z orhidektomijo**



AA = abirateronacetat

Rezultati analize preživetja po podskupinah dosledno kažejo boljše preživetje pri zdravljenju z abirateronacetatom (glejte sliko 7).

**Slika 7: Celokupno preživetje po podskupinah: razmerje tveganja in 95-odstotni interval zaupanja**



AA = abirateronacetat; BPI (Brief Pain Inventory) = bolečinska lestvica; IZ = interval zaupanja; ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) = lestvica ocenjevanja stanja zmogljivosti; HR = razmerje tveganja (hazard ratio); NM = nemerljivo

Poleg opaženega izboljšanja celokupnega preživetja so vse primerjave pri sekundarnih ciljnih opazovanja govorile v prid uporabe abirateronacetata, razlike pa so bile po prilagajanju na multipla testiranja statistično značilne, in sicer:

Pri bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat, je bil delež tistih z odzivom vrednosti celokupnega PSA (opredeljenim z znižanjem za  $\geq 50\%$  od izhodiščne vrednosti PSA) bistveno večji kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo: 38 % v primerjavi z 10 %,  $p < 0,0001$ .

Mediani čas do zviševanja koncentracije PSA je bil pri bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat, 10,2 meseca v primerjavi s 6,6 meseca pri bolnikih, ki so prejeli placebo (HR = 0,580; 95 % IZ: [0,462; 0,728],  $p < 0,0001$ ).

Mediani čas preživetja do radiološko potrjenega napredovanja bolezni je pri bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat, znašal 5,6 meseca v primerjavi s 3,6 meseca pri bolnikih, ki so prejeli placebo (HR = 0,673; 95 % IZ: [0,585; 0,776],  $p < 0,0001$ ).

### Bolečina

Delež bolnikov, ki so jim paliativno lajšali bolečino, je bil statistično značilno večji v skupini z abirateronom kot v skupini s placebom (44 % v primerjavi s 27 %,  $p = 0,0002$ ). Bolnik z odzivom na paliativno lajšanje bolečine je bil opredeljen kot bolnik z najmanj 30-odstotnim znižanjem ocene bolečine v zadnjih 24 urah (po skrajšanem vprašalniku BPI-SF) v primerjavi z izhodiščno oceno in brez zvišanja ocene porabe analgetikov, kar so ocenjevali na dveh zaporednih obiskih v razmiku 4 tednov. Analizirali so samo podatke bolnikov z izhodiščno oceno bolečine  $\geq 4$ , pri čemer so v analizo poleg izhodiščne vključili še najmanj eno poznejšo oceno bolečine ( $n = 512$ ) za presojo paliativnega zdravljenja.

Pri bolnikih, ki so prejeli abirateronacetat, je bil delež tistih z napredovanjem bolečine manjši kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo, in sicer po 6 mesecih (22 % v primerjavi z 28 %), po 12 mesecih (30 % v primerjavi z 38 %) in po 18 mesecih (35 % v primerjavi s 46 %). Napredovanje bolečine je

bilo opredeljeno kot zvečanje za  $\geq 30\%$  od izhodiščne vrednosti ocene najhujše bolečine v zadnjih 24 urah po vprašalniku BPI-SF in brez znižanja ocene porabe analgetikov, kar so ocenjevali na dveh zaporednih obiskih, ali pa kot zvišanje za  $\geq 30\%$  ocene porabe analgetikov med dvema zaporednima obiskoma. Vrednost 25. percentile časa do napredovanja bolečine je bila v skupini z abirateronom 7,4 meseca v primerjavi s 4,7 meseca v skupini s placebom.

#### Z okostjem povezani dogodki

V skupini z abirateronom je prišlo do z okostjem povezanih dogodkov pri manjšem deležu bolnikov kot v skupini s placebom, in sicer po 6 mesecih (pri 18 % v primerjavi z 28 %), po 12 mesecih (pri 30 % v primerjavi s 40 %) in po 18 mesecih (pri 35 % v primerjavi s 40 %). Vrednost 25. percentile časa do prvega z okostjem povezanega dogodka je bila v skupini z abirateronom dvakrat višja kot v kontrolni skupini, in sicer 9,9 meseca v primerjavi s 4,9 meseca. Z okostjem povezan dogodek je bil opredeljen kot patološki zlom, kompresija hrbtenjače, paliativno obsevanje kosti ali kirurški poseg na kosteh.

#### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z referenčnim zdravilom, ki vsebuje abirateronacetat, za vse podskupine pediatrične populacije za napredovalega raka prostate. Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Farmakokinetične lastnosti abiraterona po vnosu abirateronacetata so preučevali pri zdravih osebah, pri bolnikih z napredovalim metastatskim rakom prostate in pri osebah brez raka, a z okvaro jeter ali ledvic. Abirateronacetat se *in vivo* hitro pretvori v abirateron, ki je zaviralec biosinteze androgenov (glejte poglavje 5.1).

#### Absorpcija

Po peroralnem vnosu abirateronacetata na tešče doseže koncentracija abiraterona v plazmi najvišjo vrednost v približno 2 urah.

Vnos abirateronacetata skupaj s hrano povzroči do 10-krat [AUC] in do 17-krat [ $C_{max}$ ] večjo povprečno sistemsko izpostavljenost abirateronu v primerjavi z vnosom na tešče, odvisno od vsebnosti maščob v obroku. Glede na to, da se obroki med seboj običajno razlikujejo po vsebnosti in sestavi, bi lahko pri jemanju abirateronacetata skupaj z obroki prišlo do zelo različnih izpostavljenosti zdravilu, zato se zdravilo Abirateron Krka ne sme jemati s hrano. Tablete zdravila Abirateron Krka se mora jemati v enkratnem odmerku enkrat na dan, na prazen želodec. Zdravilo Abirateron Krka se mora vzeti vsaj dve uri po jedi, hrane pa se ne sme uživati vsaj eno uro po zaužitju zdravila Abirateron Krka. Tablete se mora pogoltniti cele z vodo (glejte poglavje 4.2).

#### Porazdelitev

Pri ljudeh se  $^{14}C$ -abirateron veže na beljakovine v plazmi v 99,8 %. Navidezni volumen porazdelitve znaša približno 5.630 L, kar kaže na to, da se abirateron obsežno porazdeli v periferna tkiva.

#### Biotransformacija

Po peroralnem vnosu  $^{14}C$ -abirateronacetata v obliki kapsul se abirateronacetat hidrolizira v abirateron, ta pa se nato večinoma v jetrih presnavlja naprej, med drugim s sulfacijjo, hidroksilacijo in z oksidacijo. Večji del radioaktivnosti v obtoku (približno 92 %) prispevajo presnovki abiraterona. Izmed 15 presnovkov, ki jih je mogoče določati, dva glavna presnovka (abirateronsulfat in abirateronsulfat-N-oksid) prispevata večji del skupne radioaktivnosti, in sicer vsak približno 43 % skupne radioaktivnosti.

### Izločanje

Po podatkih zdravih oseb je povprečni razpolovni čas abiraterona v plazmi približno 15 ur. Po peroralnem vnosu 1.000 mg <sup>14</sup>C-abirateronacetata je v blatu mogoče presteči približno 88 % radioaktivnega odmerka, v urinu pa približno 5 %. V blatu je mogoče najti predvsem nespremenjen abirateronacetat in abirateron (približno 55 % oziroma 22 % vnešenega odmerka).

### Okvara ledvic

Farmakokinetične lastnosti abirateronacetata so primerjali med bolniki s končno odpovedjo ledvic, zdravljenih s stabilno dializno shemo, in med skladnimi kontrolnimi osebami z normalnim delovanjem ledvic. Po enkratnem peroralnem odmerku 1.000 mg pri bolnikih, ki so imeli končno odpoved ledvic in so se zdravili z dializo, sistemska izpostavljenost abirateronu ni bila zvečana. Pri uporabi pri bolnikih z okvaro ledvic, tudi pri tistih s hudo okvaro ledvic, ni treba zniževati odmerkov (glejte poglavje 4.2). Ker ni kliničnih izkušenj pri bolnikih z rakom prostate in hudo okvaro ledvic, je pri teh bolnikih potrebna previdnost.

### Okvara jeter

Farmakokinetične lastnosti abirateronacetata so preiskovali pri osebah z že prisotno blago ali zmerno okvaro jeter (Child-Pugh razreda A oziroma B) in pri zdravih kontrolnih osebah. Pri osebah s prisotno blago ali zmerno okvaro jeter je bila po enkratnem peroralnem odmerku 1.000 mg sistemska izpostavljenost abirateronu večja za 11 % oziroma za 260 %. Povprečen razpolovni čas abiraterona je pri osebah z blago okvaro jeter podaljšan na približno 18 ur, pri osebah z zmerno okvaro jeter pa na približno 19 ur.

V drugi študiji so farmakokinetiko abiraterona raziskovali pri bolnikih z obstoječo hudo okvaro jeter (n = 8) (Child-Pugh razreda C) in pri 8 kontrolnih zdravih preiskovancih z normalnim delovanjem jeter. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter se je v primerjavi s preiskovanci z normalnim delovanjem jeter AUC abirateronu zvečala za približno 600 %, delež nevezane učinkovine pa se je zvečal za 80 %.

Bolnikom z obstoječo blago okvaro jeter ni treba prilagajati odmerkov. Previdnost pri oceni uporabe abirateronacetata je potrebna pri bolnikih z zmerno okvaro jeter, pri katerih koristi pretehtajo možna tveganja (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Abirateronacetat se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).

Bolnikom, pri katerih pride med zdravljenjem do hepatotoksičnosti, je treba začasno prekiniti zdravljenje in prilagoditi odmerjanje (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

V vseh študijah toksičnosti na živalih so opazili bistveno znižanje koncentracij testosterona v obtoku. Zato so opazili tudi zmanjšano maso ter morfološke in/ali histopatološke spremembe reproduktivnih organov in adrenalnih in mlečnih žlez ter hipofize. Vse spremembe so bile v celoti ali deloma reverzibilne. Spremembe reproduktivnih in za androgene občutljivih organov so v skladu s farmakologijo abiraterona. Po 4-tedenskem obdobju brez zdravljenja so se vse z zdravljenjem povezane hormonske spremembe zmanjšale oziroma so izzvenele.

V študijah plodnosti pri samicah in samcih podgan je abirateronacetat zmanjšal plodnost, kar pa je po 4 do 16 tednih po ukinitvi izzvenelo.

V razvojnih študijah toksičnega delovanja pri podganah je abirateronacetat vplival na nosečnost, zmanjšanje telesne mase ploda in preživetje. Opazili so učinke na zunanjih spolovilih, vendar abirateronacetat ni bil teratogen.

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

Razen sprememb, ki so jih v vseh raziskavah toksičnosti na živalih opazali na reproduktivnih organih, neklinični podatki na podlagi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. V 6-mesečni študiji pri transgenskih (Tg.rasH2) miših abirateronacetat ni bil karcinogen. V 24-mesečni študiji karcinogenosti pri podganah je abirateronacetat zvečal pojavljanje novotvorb intersticijskih celic v testisih. Ugotovitev povezujejo s specifičnim farmakološkim delovanjem abiraterona pri podganah. Abirateronacetat ni bil karcinogen pri podganjih samicah.

#### Ocena tveganja za okolje

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

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete:

laktoza monohidrat  
hipromeloza (E464)  
natrijev lavrilsulfat  
premreženi natrijev karmelozat (E468)  
silicirana mikrokristalna celuloza  
brezvodni koloidni silicijev dioksid  
magnezijev stearat (E470b)

#### Filmska obloga:

makrogol  
polivinilalkohol  
smukec (E553b)  
titanov dioksid (E171)  
rdeči železov oksid (E172)  
črni železov oksid (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omot (PVC/PE/PVDC//papir/Al): 56, 60 filmsko obloženih tablet, v škatli.

Pretisni omot (PVC/PE/PVDC//papir/Al), koledarsko pakiranje: 56 filmsko obloženih tablet, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Zaradi svojega načina delovanja lahko to zdravilo poškoduje razvijajoči se plod. Zato ženske, ki so noseče ali bi lahko bile noseče, ne smejo rokovati z zdravilom brez ustrezne zaščite, npr. rokavic.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi. To zdravilo lahko predstavlja tveganje za vodno okolje (glejte poglavje 5.3).

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

56 filmsko obloženih tablet: EU/1/21/1553/001

60 filmsko obloženih tablet: EU/1/21/1553/002

56 filmsko obloženih tablet (koledarsko pakiranje): EU/1/21/1553/003

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 24 junij 2021

Datum zadnjega podaljšanja:

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<https://www.ema.europa.eu>.