

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

ZYTIGA[®], 250 mg, tablete

INN: abirateron

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta sadrži 250 mg abirateron-acetata što je ekvivalentno sa 223 mg abiraterona.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Svaka tableta sadrži 198,65 mg laktoza, monohidrata i 6,8 mg natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Tablete ovalnog oblika, bele do gotovo bele boje sa utisnutom oznakom „AA250“ sa jedne strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek ZYTIGA je indikovano sa prednizonom ili prednizolonom za:

- terapiju novodijagnostifikovanog hormonski osetljivog metastatskog karcinoma prostate visokog rizika (eng. *metastatic hormone sensitive prostate cancer*, mHSPC) kod odraslih muškaraca u kombinaciji sa androgen deprivacijom terapijom (ADT) (videti odeljak 5.1)
- terapiju metastatskog karcinoma prostate koji je rezistentan na kastraciju (eng. *metastatic castration resistant prostate cancer*, mCRPC), kod odraslih muškaraca koji nemaju simptome bolesti ili imaju blage simptome nakon neuspešnog lečenja androgenom deprivacijom, i kod kojih hemioterapija još nije klinički indikovana (videti odeljak 5.1)
- terapiju metastatskog karcinoma prostate koji je rezistentan na kastraciju (eng. *metastatic castration resistant prostate cancer*, mCRPC), kod odraslih muškaraca kod kojih je bolest progredirala tokom ili posle hemioterapijskog protokola zasnovanog na docetakselu.

4.2. Doziranje i način primene

Ovaj lek treba da propiše odgovarajući zdravstveni radnik.

Doziranje

Preporučena doza je 1000 mg (četiri tablete od 250 mg) kao pojedinačna dnevna doza koja se ne sme uzimati sa hranom (videti "Način primene" ispod). Uzimanje ovih tableta sa hranom povećava sistemsku izloženost abirateronu (videti odeljke 4.5 i 5.2).

Doziranje prednizona ili prednizolona

Za mHSPC, lek ZYTIGA se uzima sa 5mg prednizona ili prednizolona jednom dnevno.

Za mCRPC, lek ZYTIGA se uzima sa 10mg prednizona ili prednizolona jednom dnevno.

Medicinska kastracija sa analogima hormona koji oslobađa luteinizirajući hormon (*engl. luteinising hormone releasing hormone, LHRH*) treba da se nastavi tokom terapije abirateronom kod pacijenata kod kojih nije izvršena hirurška kastracija.

Preporučeno praćenje

Pre započinjanja terapije treba izmeriti nivo transaminaza u serumu, zatim to merenje ponavljati na svake dve nedelje u prva tri meseca terapije, a potom jednom mesečno. Krvni pritisak, nivo kalijuma u serumu i retenciju tečnosti treba kontrolisati jednom mesečno. Ipak, pacijente sa značajnim rizikom od kongestivne srčane insuficijencije treba pratiti na svake 2 nedelje u toku prva tri meseca terapije i jednom mesečno nakon toga (videti odeljak 4.4).

Kod pacijenata sa već postojećom hipokalijemijom ili kod kojih se razvije hipokalijemija tokom terapije lekom ZYTIGA, razmotriti održavanje kalijuma kod tog pacijenta na nivou ≥ 4.0 mM.

Kod pacijenata kod kojih se razvije toksičnost ≥ 3 stepena uključujući hipertenziju, hipokalijemiju, edeme i druge toksičnosti koje nisu izazvane mineralokortikoidima, terapiju treba obustaviti i započeti primenu odgovarajućih terapijskih mera za navedena neželjena dejstva. Terapiju lekom ZYTIGA ne treba ponovo započinjati dok se simptomi toksičnosti ne povuku na stepen 1 ili do potpunog povlačenja navedenih simptoma.

U slučaju da se propusti dnevna doza bilo leka ZYTIGA, prednizona ili prednizolona, terapiju treba nastaviti sutradan uobičajenom dnevnim dozom.

Hepatotoksičnost

Za pacijente kod kojih se tokom terapije razvije hepatotoksičnost (povećanje vrednosti alanin aminotransferaze [ALT] ili aspartat aminotransferaze [AST] više od 5 puta vrednosti gornje granice normale [GGN]), terapiju treba odmah obustaviti (videti odeljak 4.4). Kada vrednosti funkcionalnih testova jetre dostignu nivoe kao pre primene leka ZYTIGA, može se ponovo uvesti terapija, ali sa smanjenom dozom od 500 mg (dve tablete) jednom dnevno. Kod pacijenata koji se ponovo podvrgavaju terapiji, vrednosti transaminaza u serumu treba kontrolisati najmanje jednom u dve nedelje tokom tri meseca, a potom jednom mesečno. Ako do hepatotoksičnosti dođe ponovo, i sa smanjenom dozom od 500 mg dnevno, terapiju treba prekinuti.

Ako se kod pacijenta razvije teška hepatotoksičnost (ALT ili AST 20 puta veće od gornje granice normale) u bilo kom trenutku terapije, terapiju treba prekinuti, i više se ne sme započinjati.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno nikakvo prilagođavanje doze kod pacijenata sa postojećim blagim oštećenjem funkcije jetre, Child-Pugh klase A.

Pokazano je da umereno oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh klase B) povećava sistemsku izloženost abirateronu za približno četiri puta nakon primene pojedinačne doze abirateron-acetata od 1000 mg (videti odeljak 5.2). Nema podataka o kliničkoj bezbednosti i efikasnosti primene višestrukih doza abirateron-acetata kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh klase B ili C). Kod ovih pacijenata nije moguće predvideti podešavanje doze. Upotrebu leka ZYTIGA treba pažljivo proceniti kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre kod kojih korist treba da jasno prevazilazi mogući rizik (videti odeljke 4.2 i 5.2). Lek ZYTIGA ne sme se primenjivati kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno podešavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem bubrežne funkcije (videti odeljak 5.2). Međutim, nema kliničkih iskustava kod pacijenata sa karcinomom prostate i teškim oštećenjem funkcije bubrega. Kod ovih pacijenata savetuje se oprez (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

Upotreba leka ZYTIGA u pedijatrijskoj populaciji nije relevantna.

Način primene

Lek ZYTIGA je namenjen za oralnu upotrebu.

Tablete se moraju uzeti kao pojedinačna doza jednom dnevno na prazan stomak. Lek ZYTIGA se mora uzimati najmanje dva sata nakon jela i hrana se ne sme konzumirati najmanje jedan sat nakon uzimanja leka ZYTIGA. Tablete leka ZYTIGA se moraju progutati cele, sa vodom.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Žene koje su trudne ili koje bi mogle biti trudne (videti odeljak 4.6).
- Teško oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh klase C (videti odeljke 4.2, 4.4 i 5.2))
- Lek ZYTIGA sa prednizonom ili prednizolonom je kontraindikovano u kombinaciji sa Ra-223.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Hipertenzija, hipokalijemija, retencija tečnosti i srčana insuficijencija zbog povišenog nivoa mineralokortikoida

Lek ZYTIGA može izazvati hipertenziju, hipokalijemiju i retenciju tečnosti (videti odeljak 4.8) kao posledicu porasta nivoa mineralokortikoida izazvanog inhibicijom CYP17 (videti odeljak 5.1). Istovremena primena sa kortikosteroidima suprimira oslobađanje adenokortikotropnog hormona (ACTH) što dovodi do smanjene incidence i ozbiljnosti ovih neželjenih reakcija. Potreban je oprez pri lečenju pacijenata čija već postojeća medicinska stanja mogu biti kompromitovana povećanjem krvnog pritiska, hipokalijemijom (npr. pacijenti na terapiji kardiotoničnim glikozidima), ili zadržavanjem tečnosti (npr. pacijenti sa srčanom insuficijencijom), teškom ili nestabilnom anginom pectoris, nedavnim infarktom miokarda ili ventrikularnom aritmijom i kod onih sa teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Lek ZYTIGA treba oprezno primenjivati kod pacijenata sa kardiovaskularnim bolestima u anamnezi. Iz studija faze 3 sprovedene sa lekom ZYTIGA isključeni su pacijenti sa nekontrolisanom hipertenzijom, klinički značajnim oboljenjem srca koja se manifestovala infarktom miokarda, ili arterijskim trombotičnim događajima u prethodnih 6 meseci, teškom ili nestabilnom anginom, ili srčanom insuficijencijom (studija 301) klase III ili IV ili klase II do IV srčane insuficijencije (studije 3011 i 302) po NYHA klasifikaciji (engl. *New York Heart Association Class*) ili kod kojih je izmerena srčana ejeckiona frakcija < 50%. Pacijenti sa atrijskom fibrilacijom ili drugim srčanim aritmijama koje zahtevaju medicinsku terapiju su bili isključeni iz studija 3011 i 302. Nije utvrđena bezbednost primene kod pacijenata koji imaju ejeckionu frakciju leve komore (engl. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) < 50% ili srčanu insuficijenciju NYHA klase III ili IV (studija 301) ili srčanu insuficijenciju NYHA klase II do IV (u studijama 3011 i 302) (videti odeljke 4.8 i 5.1).

Pre lečenja pacijenata sa značajnim rizikom za nastanak kongestivne srčane insuficijencije (npr. srčana insuficijencija, nekontrolisana hipertenzija ili srčani događaji kao što je ishemijska bolest srca u anamnezi) razmotriti procenu srčane funkcije (npr. ultrazvuk srca). Pre terapije lekom ZYTIGA, treba lečiti srčanu insuficijenciju i optimizovati srčanu funkciju. Hipertenziju, hipokalijemiju i retenciju tečnosti treba korigovati i kontrolisati. Tokom terapije, na svake 2 nedelje u toku 3 meseca i nakon toga jednom mesečno treba kontrolisati krvni pritisak, serumski kalijum, retenciju tečnosti (dobijanje na težini, periferne edeme), i druge znake i simptome kongestivne srčane insuficijencije i korigovati abnormalnosti. Produženje QT intervala je bilo primećeno kod pacijenata koji su imali hipokalijemiju povezanu sa terapijom lekom ZYTIGA. Potrebno je proceniti srčanu funkciju prema kliničkim indikacijama, sprovesti odgovarajuće mere i razmotriti ukidanje ove terapije ako postoji klinički značajno smanjenje srčane funkcije (videti odeljak 4.2).

Hepatotoksičnost i insuficijencija jetre

U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima dolazilo je do znatnog povećanja enzima jetre i posledičnog prekida terapije ili prilagođavanja doze (videti odeljak 4.8). Nivo transaminaza u serumu treba meriti pre započinjanja terapije, na svake dve nedelje u prva tri meseca terapije i potom jednom mesečno. Ako se razviju klinički simptomi ili znaci koji ukazuju na razvoj hepatotoksičnosti, odmah treba odrediti nivo transaminaza u serumu. Ako u bilo kom trenutku vrednost ALT ili AST pređe petostruku vrednost gornje granice normale (GGN), terapiju treba odmah obustaviti i pažljivo pratiti funkciju jetre. Terapija se može ponovo uvesti samo nakon što se vrednosti funkcionalnih testova jetre vrate na preterapijski nivo i sa smanjenom dozom (videti odeljak 4.2).

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

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

Ne postoje podaci o kliničkoj bezbednosti i efikasnosti primene višestrukih doza abiraterona kod pacijenata sa umerenom ili teškom insuficijencijom jetre (Child-Pugh Class B ili C). Upotrebu leka ZYTIGA treba pažljivo proceniti kod pacijenata sa umerenom insuficijencijom jetre kod kojih korist treba da jasno prevazilazi mogući rizik (videti odeljke 4.2 i 5.2). Lek ZYTIGA ne sme se davati pacijentima sa teškom insuficijencijom jetre (videti odeljke 4.2, 4.3 i 5.2).

U postmarketinškom periodu bili su prijavljeni retki slučajevi akutne insuficijencije jetre i fulminantnog hepatitisa, od kojih su neki bili sa smrtnim ishodom (videti deo 4.8.).

Obustava primene kortikosteroida i rešavanje stresnih situacija

Savetuje se oprez i praćenje eventualne pojave adrenokortikalne insuficijencije ako se ukida terapija prednizonom ili prednizonom. Ako se nastavi sa primenom leka ZYTIGA i nakon obustave terapije kortikosteroidima, pacijente treba pratiti na pojavu simptoma povišenog nivoa mineralokortikoida (videti informacije date gore).

Kod pacijenata na prednizonu ili prednizolonu koji su izloženi neuobičajenom stresu može biti indikovana primena povećane doze kortikosteroida pre, tokom i posle stresnih situacija.

Gustina kostiju

Kod muškaraca sa uznapredovalim metastatskim karcinomom prostate može biti smanjenja gustina kostiju. Upotreba leka ZYTIGA u kombinaciji sa glukokortikoidima može da pojača taj efekat.

Prethodna upotreba ketokonazola

Niži stepen odgovora se može očekivati kod pacijenata kod kojih je karcinom prostate prethodno lečen ketokonazolom.

Hiperglikemija

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

Hipoglikemija

Prijavljeni su slučajevi hipoglikemije kada je lek ZYTIGA primenjivan u kombinaciji sa prednizonom/prednizolonom kod pacijenata sa postojećim dijabetesom koji su uzimali pioglitazon ili repaglinid (videti odeljak 4.5); u skladu sa time, treba pratiti nivo šećera u krvi kod pacijenata sa dijabetesom.

Primena sa hemioterapijom

Bezbednost i efikasnost istovremene upotrebe leka ZYTIGA sa citotoksičnom hemioterapijom nije utvrđena (videti odeljak 5.1).

Intolerancija na pomoćne supstance

Ovaj lek sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, potpunim nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

Ovaj lek sadrži 27,2 mg (1,18 mmol) natrijuma po dozi od četiri tablete, što odgovara 1,36% maksimalnog dnevnog unosa prema preporukama SZO za odrasle osobe od 2g natrijuma.

Potencijalni rizici

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

Dejstva na skeletne mišiće

Slučajevi miopatije i rabdomiolize prijavljeni su kod pacijenata lečenih lekom ZYTIGA. Većina slučajeva se razvila unutar prvih 6 meseci lečenja i povukla se nakon ukidanja terapije lekom ZYTIGA. Preporučuje se oprez kod pacijenata koji se uporedo leče i lekovima za koje se zna da mogu da izazovu miopatiju/rabdomiolizu.

Interakcije sa drugim lekovima

Primenu jakih induktora CYP3A4 tokom terapije treba izbegavati, osim u slučaju da ne postoji terapijska alternativa, zbog rizika smanjenja izloženosti abirateronu (videti odeljak 4.5).

Kombinacija abiraterona i prednizona/prednizolona sa Ra-223

Terapija abirateronom i prednizonom/prednizolonom u kombinaciji sa Ra-223 je kontaindikovana (videti odeljak 4.3) zbog povećanog rizika od preloma i trenda povećanog mortaliteta među pacijentima sa karcinomom prostate bez simptoma ili sa blagim simptomima, što je zabeleženo u kliničkim ispitivanjima.

Preporuka je da se lečenje sa Ra-223 ne započinje dok ne prođe najmanje 5 dana od poslednje primene leka ZYTIGA u kombinaciji sa prednizonom/prednizolonom.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Uticaj hrane na abirateron

Primena sa hranom značajno povećava resorpciju abiraterona. Nisu utvrđene efikasnost i bezbednost kada se uzima sa hranom, zato se ovaj lek ne sme uzimati sa hranom (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Interakcije sa drugim lekovima

Mogući uticaj drugih lekova na izloženost abirateronu

U kliničkom ispitivanju farmakokinetičkih interakcija kod zdravih ispitanika koji su prethodno dobijali jak CYP3A4 induktor rifampicin, 600 mg dnevno u toku 6 dana, a zatim dobijali pojedinačnu dozu abirateron-acetata od 1000 mg, srednja izloženost abirateronu u plazmi (PIK_{∞}) je bila smanjena za 55%.

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

U odvojenom kliničkom ispitivanju farmakokinetičkih interakcija kod zdravih ispitanika, istovremena primena sa ketokonazolom, jakim inhibitorom CYP3A4, nije imala klinički značajan efekat na farmakokinetiku abiraterona.

Mogući uticaj na izloženost drugih lekova

Abirateron je inhibitor hepatičnih enzima CYP2D6 i CYP2C8 koji učestvuju u biotransformaciji lekova.

U studiji u kojoj je trebalo utvrditi dejstvo abirateron-acetata (plus prednizon) na pojedinačnu dozu CYP2D6 supstrata dekstrometorfana, sistemska izloženost (PIK) dekstrometorfanu povećana je približno 2,9 puta. PIK₂₄ za dekstrorfan, aktivni metabolit dekstrometorfana, povećana je za oko 33%.

Savetuje se oprez pri istovremenoj primeni sa lekovima koji se aktiviraju ili metabolišu preko CYP2D6, posebno sa lekovima koji imaju uzak terapijski indeks. Treba razmotriti smanjivanje doze lekova koji imaju uzak terapijski indeks i koji se metabolišu preko CYP2D6. Lekovi koji se metabolišu preko CYP2D6 uključuju metoprolol, propranolol, desipramin, venlafaksin, haloperidol, risperidon, propafenon, flekainid, kodein, oksikodon i tramadol (poslednja tri leka iziskuju CYP2D6 za formiranje aktivnih metabolita koji imaju analgetičko dejstvo).

U ispitivanju interakcija lekova koji se metabolišu putem CYP2C8 kod zdravih ispitanika, PIK pioglitazona je bila povećana za 46% i PIK za M-III i M-IV, aktivnih metabolita pioglitazona, su bile za svaki od njih smanjene za 10%, kada se pioglitazon davao zajedno sa pojedinačnom dozom od 1000 mg abirateron-acetata. Pacijente treba pažljivo pratiti na znake toksičnosti povezane sa CYP2C8 supstratom sa uskim terapijskim indeksom, ako se primenjuju istovremeno. Lekovi koji se metabolišu preko CYP2C8 uključuju pioglitazon i repaglinid (videti odeljak 4.4.).

In vitro, glavni metaboliti, abirateron-sulfat i N-oxide abirateron-sulfat inhibiraju hepatičko preuzimanje transporterom OATP1B1 i za posledicu, mogu da povećaju koncentraciju lekova koji se eliminišu prekom OATP1B1. Ne postoje dostupni klinički podaci koji bi potvrdili ovu interakciju zasnovanu na transporteru.

Upotreba sa lekovima koji produžavaju QT interval

Budući da androgen deprivaciona terapija može da produži QT interval, savetuje se oprez kada se lek ZYTIGA primenjuje sa lekovima za koje se zna da produžavaju QT interval ili sa lekovima koji mogu da indukuju *Torsades de pointes* kao što su klasa IA antiaritmika (npr. hinidin, dizopiramid) ili klase III antiaritmika (npr. amjodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moksifloksacin, antipsihotici itd.

Upotreba sa spironolaktonom

Spironolakton se vezuje za androgene receptore i može da poveća nivoe antigena specifičnog za prostatu (PSA). Upotreba sa lekom ZYTIGA se ne preporučuje (videti odeljak 5.1).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu

Nema podataka o upotrebi leka ZYTIGA tokom trudnoće kod žena, budući da ovaj lek nije namenjen ženama u reproduktivnom periodu.

Kontracepcija muškaraca i žena

Nije poznato da li su abirateron ili njegovi metaboliti prisutni u spermi. Potrebno je da pacijenti koji su seksualno aktivni koriste kondom ako im je partnerka trudna. Ako pacijent ima seksualne odnose sa ženom u reproduktivnom periodu, potrebno je da koristi kondom uz još jedno delotvorno sredstvo kontracepcije. Studije kod životinja su pokazale reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3).

Trudnoća

Lek ZYTIGA nije namenjen ženama i kontraindikovano je kod žena koje su trudne ili koje mogu potencijalno biti trudne (videti odeljak 4.3 i 5.3).

Dojenje

Lek ZYTIGA nije namenjen za primenu kod žena.

Fertilitet

Abirateron-acetat utiče na plodnost mušjaka i ženki pacova, ali su ovi efekti potpuno reverzibilni (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost prilikom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek ZYTIGA nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

U analizi neželjenih reakcija kombinovanih kliničkih studija faze 3 sa lekom ZYTIGA, neželjene reakcije koje su bile zabeležene kod $\geq 10\%$ pacijenata su bile periferni edemi, hipokalijemija, hipertenzija, infekcija urinarnog trakta i povećanje vrednosti alanin aminotransferaze i/ili povećanje vrednosti aspartat aminotransferaze.

Druge važne neželjene reakcije uključuju srčane poremećaje, hepatotoksičnost, frakture i alergijski alveolitis.

Lek ZYTIGA može da izazove hipertenziju, hipokalijemiju i retenciju tečnosti kao farmakodinamske posledice mehanizma dejstva. U studijama faze 3, očekivane mineralokortikoidne neželjene reakcije bile su češće zabeležene kod pacijenata koji su primali abirateron-acetat nego kod onih koji su primali placebo: hipokalijemija 18% prema 8%, hipertenzija 22% prema 16% i retencija tečnosti (periferni edemi) 23% prema 17%. Kod pacijenata koji su uzimali abirateron-acetat, u poređenju sa pacijentima koji su dobijali placebo: hipokalijemija gradusa 3 i 4 prema Zajedničkim kriterijumima terminologije za neželjene događaje (engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE (verzija 4.0)) je zabeležena kod 6% u poređenju sa 1%, hipertenzija gradusa 3 i 4 prema CTCAE (verzija 4.0) je zabeležena kod 7%, u poređenju sa 5%, a retencija tečnosti (periferni edemi) gradusa 3 i 4 su zabeleženi kod 1% u poređenju sa 1% pacijenata. Uopšteno, mineralokortikoidne reakcije su uspešno medicinski kontrolisane. Istovremena upotreba kortikosteroida smanjuje incidenciju i težinu ovih neželjenih reakcija (videti odeljak 4.4).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U studijama sa pacijentima koji imaju metastatski uznapredovali karcinom prostate koji su koristili analoge hormona oslobađanja luteinizirajućeg hormona (LHRH) ili su prethodno podvrgnuti orhiektomiji, lek ZYTIGA je primenjivan u dozi od 1000 mg na dan u kombinaciji sa niskim dozama prednizona ili prednizolona (5 mg na dan ili 10 mg na dan u zavisnosti od indikacije).

U tabeli 1 navedene su neželjene reakcije zabeležene tokom kliničkih ispitivanja i u postmarketinškom periodu po kategorijama učestalosti. Ove kategorije učestalosti se definišu na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$) i nepoznato (učestalost se ne može proceniti iz dostupnih podataka).

U svakoj grupi učestalosti neželjena dejstva su prikazivana po opadajućoj ozbiljnosti.

Tabela 1: Neželjene reakcije zabeležene u kliničkim ispitivanjima i postmarketinški

Klasa Sistema Organa	Neželjena reakcija i učestalost
Infekcije i infestacije	veoma često: infekcija urinarnog trakta često: sepsa
Poremećaji imunskog sistema	nepoznato: anafilaktičke reakcije
Endokrini poremećaji	povremeno: adrenalna insuficijencija
Poremećaji metabolizma i ishrane	veoma često: hipokalijemija često: hipertrigliceridemija

Kardiološki poremećaji	često: srčana insuficijencija*, angina pectoris, atrijska fibrilacija, tahikardija povremeno: druge aritmije nepoznato: infarkt miokarda, produženje QT intervala (videti odeljke 4.4 i 4.5)
Vaskularni poremećaji	veoma često: hipertenzija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	retko: alergijski alveolitis ^a
Gastrointestinalni poremećaji	veoma često: dijareja često: dispepsija
Hepatobilijarni poremećaji	veoma često: povećana vrednost alanin aminotransferaze i/ili povećana vrednost aspartat aminotransferaze ^b retko: fulminantni hepatitis, akutna insuficijencija jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često: osip
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	povremeno: miopatija, rhabdomioliza
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	često: hematurija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	veoma često: periferni edem
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	često: frakture**

* Srčana insuficijencija uključuje i kongestivnu srčanu insuficijenciju, disfunkciju leve komore i smanjenje ejeckione frakcije

** Frakture uključuju osteoporozu i sve frakture osim patoloških fraktura

^a Spontani izveštaji iz postmarketinškog iskustva

^b Povećana vrednost alanin aminotransferaze i/ili povećana vrednost aspartat aminotransferaze uključuje povećanje ALT, povećanje AST i poremećaj funkcije jetre.

Kod pacijenata koji su primali abirateron-acetat zabeležene su sledeće neželjene reakcije gradusa 3 po CTCAE (verzija 4.0): hipokalijemija 5%; infekcija urinarnog trakta 2%, povećanje vrednosti alanin aminotransferaze i/ili aspartat aminotransferaze 4%, hipertenzija 6%, prelomi 2%; periferni edemi 1%, srčana insuficijencija 1% i atrijska fibrilacija 1%. Hipertrigliceridemija i angina pectoris gradusa 3 prema CTCAE (verzija 4.0) javile su se kod < 1% pacijenata. Infekcija urinarnog trakta, povećanje vrednosti alanin aminotransferaze i/ili aspartat aminotransferaze, hipokalijemija, srčana insuficijencija, atrijska fibrilacija i frakture gradusa 4 prema CTCAE (verzija 4.0) zabeleženi su kod < 1% pacijenata.

Veća incidenca hipertenzije i hipokalijemije je zabeležena kod hormonski osetljive populacije (studija 3011). Hipertenzija je bila prijavljena kod 36,7% pacijenata kod hormonski osetljive populacije (studija 3011) u odnosu na 11,8% pacijenata u studiji 301, odnosno 20,2% pacijenata u studiji 302. Hipokalijemija je zabeležena kod 20,4% pacijenata kod hormonski osetljive populacije (studija 3011) u odnosu na 19,2% pacijenata u studiji 301 odnosno 14,9% pacijenata u studiji 302.

Incidenca i ozbiljnost neželjenih efekata je bila veća u podgrupi pacijenata sa početnom vrednosti ECOG funkcionalnog statusa jednakoj 2 (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) i takođe kod starijih pacijenata (≥75 godina).

Opis odabranih neželjenih reakcija

Kardiovaskularne reakcije

Iz tri studije faze 3 isključeni su pacijenti sa nekontrolisanom hipertenzijom, klinički značajnim oboljenjem srca koje se manifestovalo infarktomiokarda ili arterijskim trombotičnim događajem u prethodnih 6 meseci, teškom ili nestabilnom anginom, ili srčanom insuficijencijom klase III ili IV po klasifikaciji NYHA (studija 301) ili srčanom insuficijencijom klase II do IV po klasifikaciji NYHA

(studije 3011 i 302) kao i pacijenti kod kojih je izmerena srčana ejekciona frakcija $< 50\%$. Svi uključeni pacijenti (i oni koji su primali aktivnu terapiju i koji su primali placebo) istovremeno su bili podvrgnuti terapiji deprivacije androgena, uglavnom upotrebom analoga LHRH, što je bilo povezano sa pojavom dijabetesa, infarkta miokarda, cerebrovaskularnih događaja i iznenadne srčane smrti. Incidence kardiovaskularnih neželjenih reakcija u studijama faze 3 kod pacijenata koji su uzimali abirateron-acetat u odnosu na pacijente koji su dobijali placebo bile su sledeće: atrijska fibrilacija 2,6% u odnosu na 2,0%, tahikardija 1,9% u odnosu na 1,0%, angina pectoris 1,7% u odnosu na 0,8%, srčana insuficijencija 0,7% u odnosu na 0,2% i aritmija 0,7% u odnosu na 0,5%.

Hepatotoksičnost

Hepatotoksičnost sa povišenim nivoima ALT, AST i ukupnog bilirubina prijavljena je kod pacijenata koji su primali abirateron-acetat. U kliničkim studijama faze 3, hepatotoksičnost gradusa 3 i 4 (npr. povećanje ALT ili AST od $> 5 \times$ gornje granice normalnih vrednosti (GGN) ili povećanje bilirubina $> 1.5 \times$ GGN) zabeleženo je kod približno 6% pacijenata koji su primali abirateron-acetat, uglavnom tokom prva tri meseca po započinjanju terapije. U studiji 3011, hepatotoksičnost gradusa 3 ili 4 je zabeležena kod 8,4% pacijenata koji su lečeni lekom ZYTIGA. Deset pacijenata koji su primali lek ZYTIGA su bili isključeni iz studije zbog hepatotoksičnosti; dva pacijenta su imala hepatotoksičnost gradusa 2, šest pacijenata je imalo hepatotoksičnost gradusa 3 i dva pacijenta su imala hepatotoksičnost gradusa 4. Hepatotoksičnost nije bila uzrok smrti kod pacijenata u studiji 3011. U kliničkim studijama faze 3, verovatnoća da će doći do povećanja vrednosti funkcionalnih testova jetre bila je veća kod pacijenata kojima je nivo ALT ili AST bio povišen i pre uvođenja ispitivane terapije nego kod onih koji su počinjali sa normalnim vrednostima ovih testova. Kada su zabeležena povećanja bilo ALT ili AST $> 5 \times$ GGN, ili povećanja vrednosti bilirubina $> 3 \times$ GGN, terapija abirateron-acetatom je obustavljena privremeno ili trajno. U dva slučaja došlo je do izrazitog povećanja vrednosti funkcionalnih testova jetre (videti odeljak 4.4). Kod ova dva pacijenta kod kojih su na početku vrednosti parametara funkcije jetre bile normalne došlo je do povećanja vrednosti ALT ili AST od 15 do 40 $\times$ GGN i povećanja bilirubina od 2 do 6 $\times$ GGN. Po obustavi abirateron-acetata, kod oba pacijenta došlo je do normalizacije testova funkcije jetre i kod jednog pacijenta terapija je ponovo uvedena, bez naknadnog porasta vrednosti funkcionalnih testova jetre. U studiji 302, povećanja vrednosti ALT ili AST stepena 3 ili 4 je bio zabeležen kod 35 (6,5%) pacijenata koji su primali abirateron-acetat. Povećane vrednosti aminotransferaza su se povukle kod svih osim kod 3 pacijenta (kod 2 pacijenta sa novim multiplim metastazama na jetri i kod jednog pacijenta sa povećanom vrednosti AST koja se desila oko 3 nedelje nakon poslednje doze abirateron-acetata). U kliničkim studijama faze 3, prekid terapije zbog povećanja ALT i AST ili poremećaja funkcije jetre je bio prijavljen kod 1,1% pacijenata lečenih abirateron-acetatom i 0,6% pacijenata koji su dobijali placebo; nisu prijavljeni smrtni ishodi zbog hepatotoksičnog događaja.

U kliničkim ispitivanjima, rizik od hepatotoksičnosti smanjen je isključivanjem pacijenata sa hepatitisom kao postojećom bolešću ili značajnim abnormalnostima u ispitivanjima funkcija jetre. Iz studije 3011 bili su isključeni pacijenti sa početnom vrednošću ALT i AST $> 2,5 \times$ GGN, bilirubinom $> 1,5 \times$ GGN ili pacijenti sa aktivnim ili simptomatskim virusnim hepatitisom ili hroničnim oboljenjem jetre; takođe su isključeni pacijenti sa ascitesom ili sa poremećajem krvarenja koji su posledica disfunkcije jetre. U studiji 301, pacijenti sa početnim vrednostima ALT i AST $\geq 2,5 \times$ GGN u odsustvu metastaza na jetri i pacijenti sa metastazama i vrednostima ALT i AST $> 5 \times$ GGN su bili isključeni. U studiji 302, pacijenti sa metastazama na jetri nisu uključivani u studiju a pacijenti sa početnim vrednostima ALT i AST $\geq 2,5 \times$ GGN su bili isključeni. Poremećaj parametara funkcije jetre kod pacijenata koji su učestvovali u kliničkim ispitivanjima rešavan je brzim prekidom terapije i ponovnim uvođenjem tek pošto se vrednosti ovih parametara vrate na početne za svakog pojedinog pacijenta (videti odeljak 4.2). Terapija nije ponovo uvedena kod pacijenata čije su vrednosti ALT ili AST dostizale $> 20 \times$ GGN. Nije poznato koliko je bezbedno da se kod ovih pacijenata terapija ponovo uvodi. Mehanizam hepatotoksičnosti nije razjašnjen.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Iskustva predoziranja lekom ZYTIGA kod ljudi su ograničena.

Nema specifičnog antidota. U slučaju predoziranja, treba obustaviti davanje leka i preduzeti opšte potporne mere, uključujući monitoring za aritmije, hipokalijemiju i znake i simptome retencije tečnosti. Treba kontrolisati i funkciju jetre.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: endokrinološka terapija, drugi hormonski antagonisti i srodni lekovi

ATC šifra: L02BX03

Mehanizam dejstva

Abirateron-acetat (lek ZYTIGA) se konvertuje *in vivo* u abirateron, inhibitor biosinteze androgena. Specifično, abirateron selektivno inhibira enzim 17 α -hidroksilazu/ C17,20-liazu (CYP17). Ovaj enzim se eksprimira i potreban je za biosintezu androgena u tkivu tumora testisa, nadbubrežne žlezde i prostate. CYP17 katalizuje konverziju pregnenolona i progesterona u prekursore testosterona, i to 17 α -hidroksilacijom u prekursor DHEA, odnosno cepanjem veze C17,20 u prekursor androstenedion. Inhibicija CYP17 dovodi i do povećane produkcije mineralokortikoida u nadbubrežnim žlezdama (videti odeljak 4.4).

Androgen-senzitivni karcinomi prostate odgovaraju na terapiju kojom se smanjuju nivoi androgena. Terapija deprivacijom androgena kao što je terapija analogima LHRH ili orhiektomija, smanjuje produkciju androgena u testisima, ali ne utiče na produkciju androgena u nadbubrežnim žlezdama ili u tumoru. Terapija lekom ZYTIGA smanjuje nivo testosterona u serumu do nemerljivih nivoa (kada se koriste komercijalni testovi) kada se daje uz analoge LHRH (ili uz orhiektomiju).

Farmakodinamska dejstva

Lek ZYTIGA smanjuje nivo testosterona i drugih androgena u serumu do nivoa nižih od onih koji se postižu primenom samih analoga LHRH ili orhiektomijom. Ovo je rezultat selektivne inhibicije CYP17 enzima koji je potreban za biosintezu androgena. Antigen specifičan za prostatu (PSA) služi kao biomarker kod pacijenata sa karcinomom prostate. U kliničkoj studiji faze 3 kod pacijenata koji nisu odgovorili na prethodnu hemioterapiju taksanom, 38% pacijenata koji su primali abirateron-acetat, prema 10% pacijenata koji su primali placebo, postigli su najmanje 50% smanjenje nivoa PSA u odnosu na početne.

Klinička efikasnost i bezbednost

Efikasnost je utvrđena u tri multicentrične, randomizovane placebo-kontrolisane kliničke studije faze 3 (studije 3011, 302 i 301) kod pacijenata sa mHSPC i mCRPC. Studija 3011 je uključivala pacijente sa

novodijagnostifikovanim mHSPC (unutar 3 meseca od randomizacije) koji su imali prognostičke faktore visokog rizika. Prognostički faktori visokog rizika su bili definisani kao postojanje najmanje 2 od sledeća 3 faktora rizika: (1) *Gleason* skor ≥ 8 ; (2) postojanje 3 ili više lezija na radiografskom snimku kostiju; (3) prisustvo merljivih visceralnih metastaza (isključujući oboljenja limfnih nodusa). U aktivnoj grupi, lek ZYTIGA je bio primenjen u dozi od 1000 mg na dan u kombinaciji sa niskom dozom prednizona od 5 mg jednom dnevno kao dodatak androgen deprivacionoj terapiji (ADT) (LHRH agonisti ili orhiektomija) što je bilo standardno lečenje. Pacijenti u kontrolnoj grupi su primili ADT i placebo umesto leka Zytiga i prednizona. Studija 302 je uključivala pacijente koji nisu primali docetaksel; dok su u studiju 301 bili uključeni pacijenti koji su prethodno primali docetaksel. Pacijenti su koristili neki LHRH analog ili su prethodno podvrgnuti orhiektomiji. U grupi koja je aktivno lečena, lek ZYTIGA je primenjivan u dozi od 1000 mg na dan u kombinaciji sa niskom dozom prednizona ili prednizolona 5 mg dva puta na dan. Pacijenti u kontrolnoj grupi su primali placebo i nisku dozu prednizona ili prednizolona 5 mg dva puta na dan.

Sama promena u koncentraciji PSA u serumu ne predviđa uvek kliničku korist. Prema tome, u svim studijama je bilo preporučeno da pacijenti nastave sa studijskom terapijom dok se ne ustanove kriterijumi za prekidanje terapije prema specifičnim zahtevima za svaku studiju navedenu u tekstu koji sledi.

U svim studijama upotreba spironolaktona nije bila dozvoljena jer se spironolakton vezuje za androgene receptore i može da poveća koncentraciju PSA.

Studija 3011 (pacijenti sa novodijagnostifikovanim mHSPC visokog rizika)

U studiji 3011, (n=1199) prosečna starost uključenih pacijenata je bila 67 godina. Broj pacijenata koji je bio lečen lekom ZYTIGA je bio po rasnoj pripadnosti: bela rasa 832 (69,4%), azijati 246 (20,5%) crna rasa ili afroamerikanci 25 (2,1%), drugi 80 (6,7%) nije poznato/nije prijavljeno 13 (1,1%) i 3 (0,3%) američki indijanci ili domoroci sa Aljaske. Vrednost ECOG funkcionalnog statusa je bila 0 ili 1 za 97% pacijenata. Pacijenti sa potvrđenim metastazama na mozgu, nekontrolisanom hipertenzijom, značajnim srčanim oboljenjem ili sa srčanom insuficijencijom NYHA klase II do IV su bili isključeni. Pacijenti koji su prethodno bili lečeni farmakoterapijom, radioterapijom ili hiruškim zahvatom za metastatski karcinom prostate su bili isključeni sa izuzetkom od najviše 3 meseca androgen deprivacione terapije (ATD) ili 1 ciklusa palijativne radijacije ili hiruškog zahvata za lečenje simptoma koji je bio rezultat metastatskog oboljenja. Primarni ko-parametri praćenja efikasnosti terapije su bili ukupno preživljavanje (engl. *overall survival*, OS) i preživljavanje bez radiografske progresije (engl. *radiographic progression-free survival*, rPFS). Srednji intezitet bola pri uključivanju u studiju, mereno prema kratkom upitniku za bol (engl. *Brief Pain Inventory-Short Form*, BPI-SF) bila je 2,0 u lečevoj i placebo grupi. Dodatno uz primarne ko-parametre praćenja ishoda, korist je takođe procenjivana kroz vreme do pojave promena povezanih sa skeletom (engl. *skeletal-related event*, SRE), vremenom do sledeće terapije za karcinom prostate, vremenom do započinjanja hemioterapije, vremenom do progresije bola i vremenom do progresije vrednosti PSA. Terapija se nastavila do progresije bolesti, povlačenja pristanka, pojavom neprihvatljive toksičnosti ili smrti.

Preživljavanje bez radiografske progresije je bilo definisano kao vreme od randomizacije do pojave radiografske progresije ili smrti bilo kog uzroka. Radiografska progresija je uključivala progresiju prema snimcima kostiju (prema modifikovanim PCWG2 kriterijumima) ili progresiju lezija mekog tkiva prema CT-u ili MR-u (prema RECIST 1, 1 kriterijumu).

Zabeležena je značajna razlika u rPSF između lečenih grupa (videti Tabelu 2 i Sliku 1.)

Tabela 2: Preživljavanje bez radiografske progresije – stratifikovana analiza; Intent to treat populacija (Studija PCR 3011)

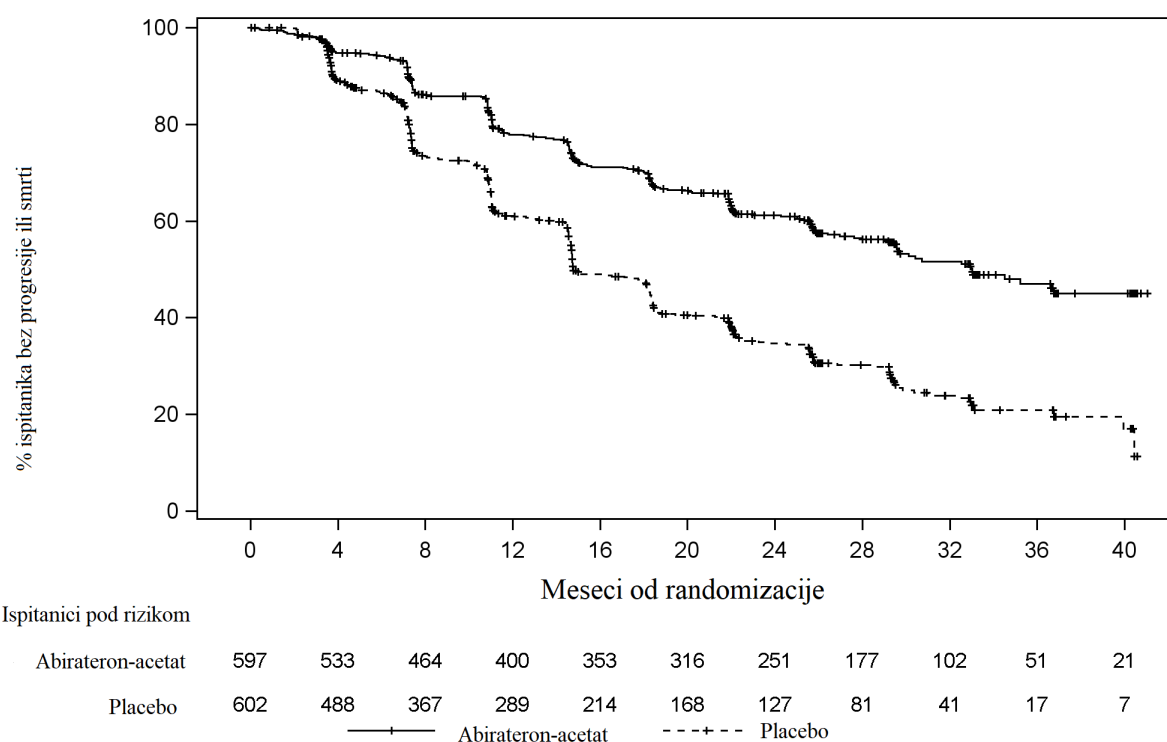
	AA-P	Placebo
Randomizovani ispitanici	597	602
Događaji	239 (40.0%)	354 (58.8%)
Cenzurisano	358 (60.0%)	248 (41.2%)
Vreme do događaja (meseći)		
Medijana (95% CI)	33.02 (29.57, NP)	14.78 (14.69, 18.27)
Raspon	(0.0+, 41.0+)	(0.0+, 40.6+)
p-vrednost ^a	< 0.0001	
Hazard ratio (95% CI) ^b	0.466 (0.394, 0.550)	

Napomena: +=cenzurisano opažanje, NP=nije procenjivo. Radiografska progresija i smrt su uzeti u obzir pri definisanju rPFS događaja. AA-P=ispitanici koji su primili abirateron-acetat i prednizon.

^ap-vrednost je izvedena iz log-rank testa stratifikovanog po ECOG skor funkcionalnog statusa (0/1 ili 2) i visceralnim lezijama (odsutne ili prisutne).

^bHazard ratio je iz stratifikovanog modela proporcionalnih hazarda. Hazard ratio <1 je u korist AA-P

Slika 1: Kaplan Majerove krive preživljavanja bez radiografske progresije; Intent to treat populacija (Studija PCR3011)



Zabeleženo je statistički značajno poboljšanje u OS u korist grupe koja je primala AA-P sa ADT sa smanjenim rizikom od smrti od 34% u poređenju sa grupom koja je dobijala placebo sa ADT (HR=0,66; 95% CI: 0,56;0,78; p<0,0001) (videti Tabelu 3 i sliku 2).

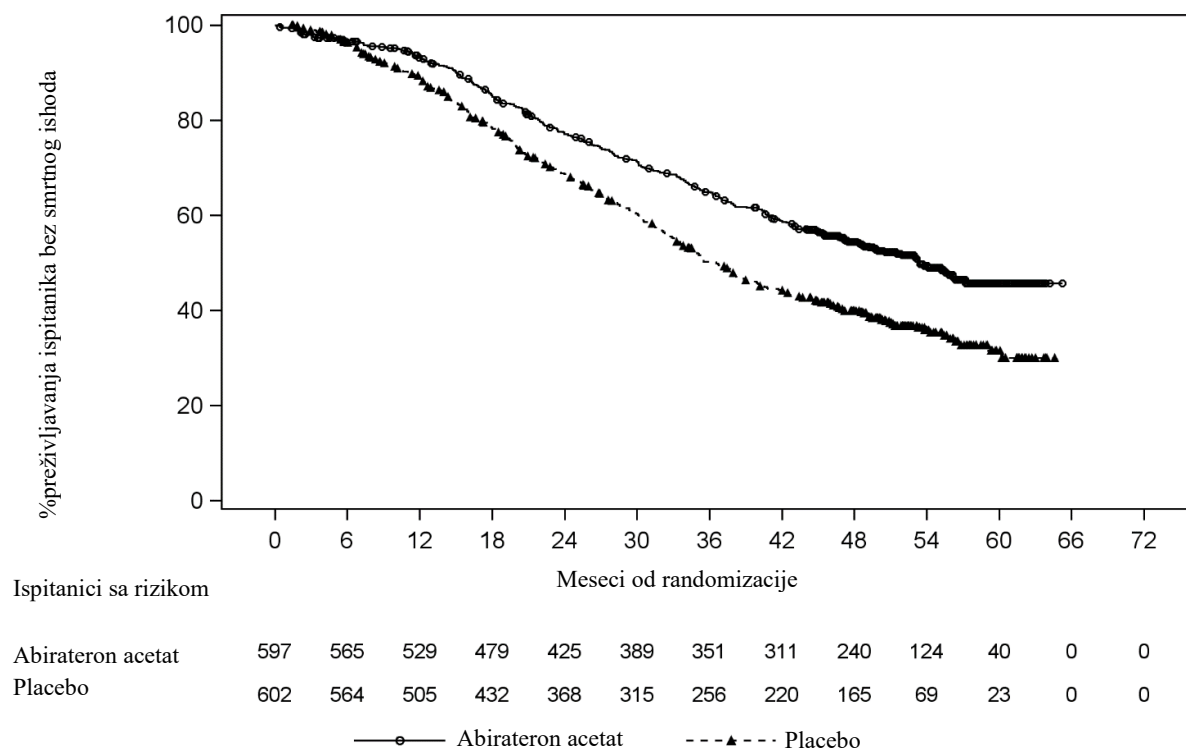
Tabela 3: Ukupno preživljavanje pacijenata lečenih lekom ZYTIGA ili placebo u ispitivanju PCR3011 (“Intent to treat” analiza)

Ukupno preživljavanje	lek ZYTIGA sa prednizonom (N=597)	Placebo (N=602)
Smrti ishodi (%)	275 (46%)	343 (57%)
Medijana preživljavanja (mesece)	53,3 (48,2; NP)	36.5 (33,5; 40,0)
(95% CI)		
<i>Hazard ratio</i> (95% CI) ¹	0,66 (0,56; 0,78)	

NP=Ne može se proceniti

¹ *Hazard ratio* je iz stratifikovanog modela proporcionalnih rizika. Odnos rizika <1 je u korist leka ZYTIGA sa prednizonom.

Slika 2: Kaplan Majerove krive ukupnog preživljavanja; Intent to treat populacija u analizi studije PCR 3011



Analize podgrupa dosledno ukazuju na prednost u lečenju sa lekom ZYTIGA. Terapijski efekat AA-P na rPFS i OS u svim prethodno definisanim podgrupama je bio pozitivan i konstantan u celokupnoj ispitivanoj populaciji, osim za pogrupu ECOG skorom 2, kod koje nije zabeležen trend koristi, međutim mala veličina uzorka (n=40) ograničava donošenje značajnog zaključka.

Uz uočena poboljšanja ukupnog preživljavanja i rPFS, korist je dokazana za lek ZYTIGA u odnosu na lečenje placebo u svim prospektivno definisanim sekundarnim krajnjim tačkama efikasnosti.

Studija 302 (pacijenti koji nisu primali hemioterapiju)

U ovu studiju su uključivani pacijenti koji nisu lečeni hemioterapijom i koji su bili asimptomatski ili su imali blage simptome i kod kojih hemioterapija još uvek nije bila klinički indikovana. Skor od 0-1 na kratkom upitniku za bol (engl. *Brief Pain Inventory-Short Form*, BPI-SF) za najjači bol u poslednjih 24 sata se smatrao asimptomatskim a skor od 2-3 je smatran blago simptomatski.

U studiji 302, (n=1088) prosečna starost uključenih pacijenata je bila 71 godina za pacijente koji su lečeni lekom ZYTIGA uz prednizon ili prednizolon i 70 godina za pacijente koji su dobijali placebo uz prednizon ili prednizolon. Broj pacijenata koji je bio lečen lekom ZYTIGA je bio po rasnoj pripadnosti: bela rasa 520 (95,4%), crna rasa 15 (2,8%), azijati 4 (0,7%) i drugi 6 (1,1%). ECOG performans status je bio 0 za 76% pacijenata, i 1 za 24% pacijenata u obe grupe. Pedeset procenata pacijenata su imali samo metastaze na kostima, dodatnih 31% pacijenata je imalo metastaze na kostima i mekim tkivima ili limfnim čvorovima i 19% pacijenata je imalo samo metastaze na mekom tkivu ili limfnom čvoru. Pacijenti sa visceralnim mestastazama su bili isključeni. Primarni ko-parametri praćenja efikasnosti su bili ukupno preživljavanje i preživljavanje bez radiografske progresije (rPFS). Pored procene u okviru primarnih parametara efikasnosti, korist terapije se takođe procenjivala vremenom do uzimanja opioidnih lekova za karcinomski bol, vremenom do inicijacije citotoksične hemioterapije, vremenom do pogoršanja skora ECOG funkcionalnog statusa ≥ 1 i vremenom do progresije vrednosti PSA zasnovanom na kriterijumu Radne Grupe za Karcinom Prostate 2 (engl. *Prostate Cancer Working Group-2*, PCWG2). Terapije u studiji su bile prekinute kada je nedvosmisleno došlo do kliničke progresije. Terapije su takođe bile prekinute u vreme potvrđene radiografske progresije po nahodanju istraživača.

Preživljavanje bez radiografske progresije (engl. Radiographic progression free survival, rPFS) je procenjeno upotrebom ispitivanja sekvencijalnih slika (eng. sequential imaging studies) kao što je definisano PCWG2 kriterijumom (za lezije na kostima) i modifikovano Kriterijumom za evaluaciju odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*, RECIST) (za lezije na mekim tkivima). U analizi rPFS je korišćen centralni pregled radiografske procene progresije.

U planiranoj rPFS analizi bio je 401 događaj, 150 (28%) pacijenata koji su dobijali lek ZYTIGA i 251 (46%) pacijenata su dobijali placebo su imali radiografske nalaze progresije ili su umrli. Primećena je značajna razlika u rPFS između terapijskih grupa (videti Tabelu 4 i Sliku 3.)

Tabela 4: Studija 302: Preživljavanje bez radiografske progresije kod pacijenata lečenih lekom ZYTIGA ili placebom u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodnu orhiektomiju

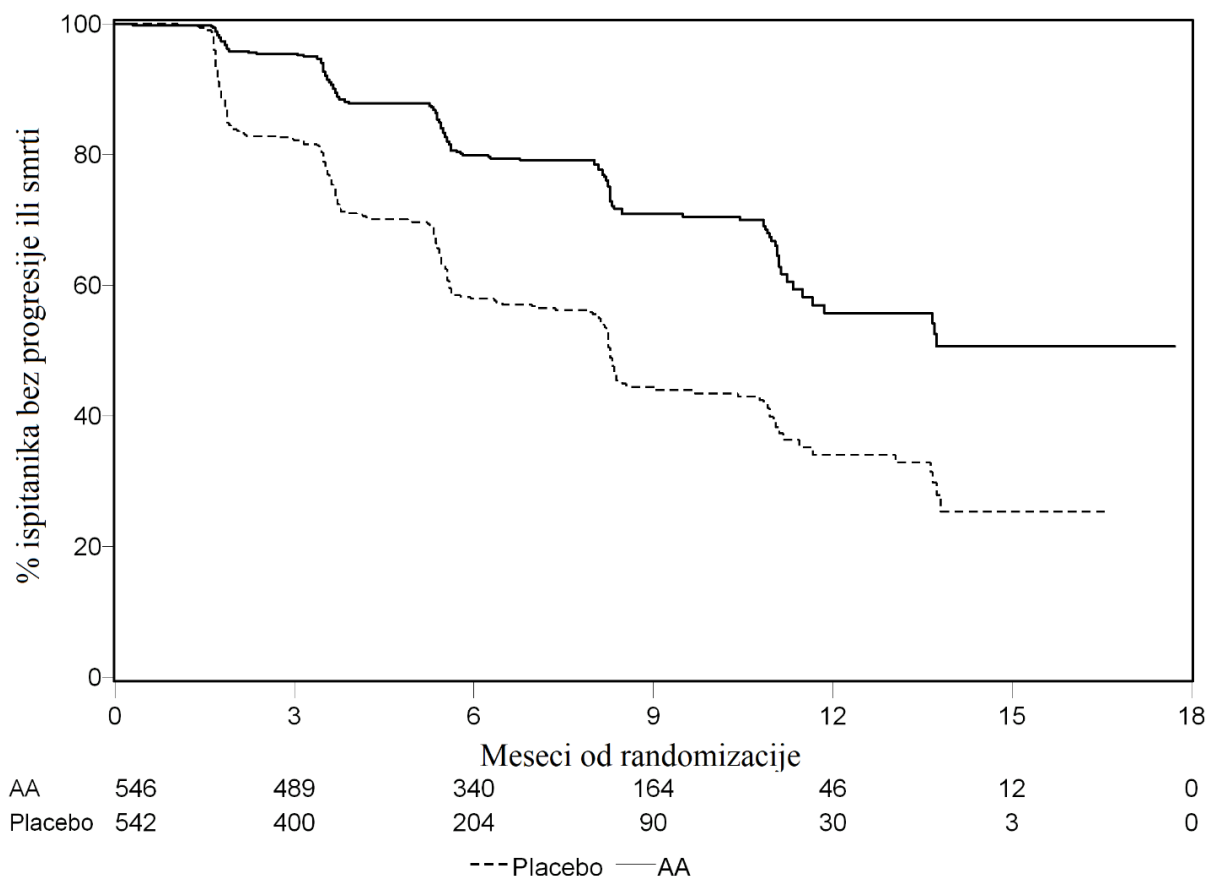
	ZYTIGA (N=546)	PLACEBO (N=542)
Preživljavanje bez radiografske progresije (rPFS)		
Progresija ili smrt	150 (28%)	251 (46%)
Srednje rPFS u mesecima	nije dostignuto	8.3
95% interval poverenja (CI)	(11.66; NE)	(8.12; 8.54)
p-vrednost*	< 0.0001	
Hazard ratio ** (95% CI)	0.425 (0.347; 0.522)	

NE- Nije procenjeno

*p-vrednost je izvedena iz log-rank testa stratifikovanog po ECOG skoru funkcionalnog statusa (0-1)

**Hazard ratio <1 daje prednost leku ZYTIGA

Slika 3: Kaplan Majerove krive preživljavanja bez radiografske progresije kod pacijenata koji su primali ili lek ZYTIGA ili placebo u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodnu orhiektomiju



AA=ZYTIGA

Ipak, nastavljeno je prikupljanje podataka o ispitanicima do druge *interim* analize ukupnog preživljavanja (OS). Radiografska procena rPFS od strane istraživača, izvršena je kao analiza praćenja osetljivosti i prikazana je u Tabeli 5 i na Slici 4.

Šest stotina i sedam (607) ispitanika je imalo radiografsku progresiju ili su umrli: 271 (50%) u grupi koja je primala abirateron-acetat i 336 (62%) u grupi koja je primala placebo. Terapija abirateron-acetatom smanjuje rizik od radiografske progresije ili smrti za 47% u odnosu na placebo (HR=0,530; 95% interval pouzdanosti: 0,451; 0,623; $p < 0,0001$). Srednja rPFS je 16,5 meseci u grupi koja je primala abirateron-acetat i 8,3 meseca u grupi koja je primala placebo.

Tabela 5: Studija 302: Preživljavanje bez radiografske progresije kod pacijenata lečenih lekom ZYTIGA ili placebom u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodnu orhiektomiju (Druga interim analiza ukupnog preživljavanja (OS)- Procena Istraživača)

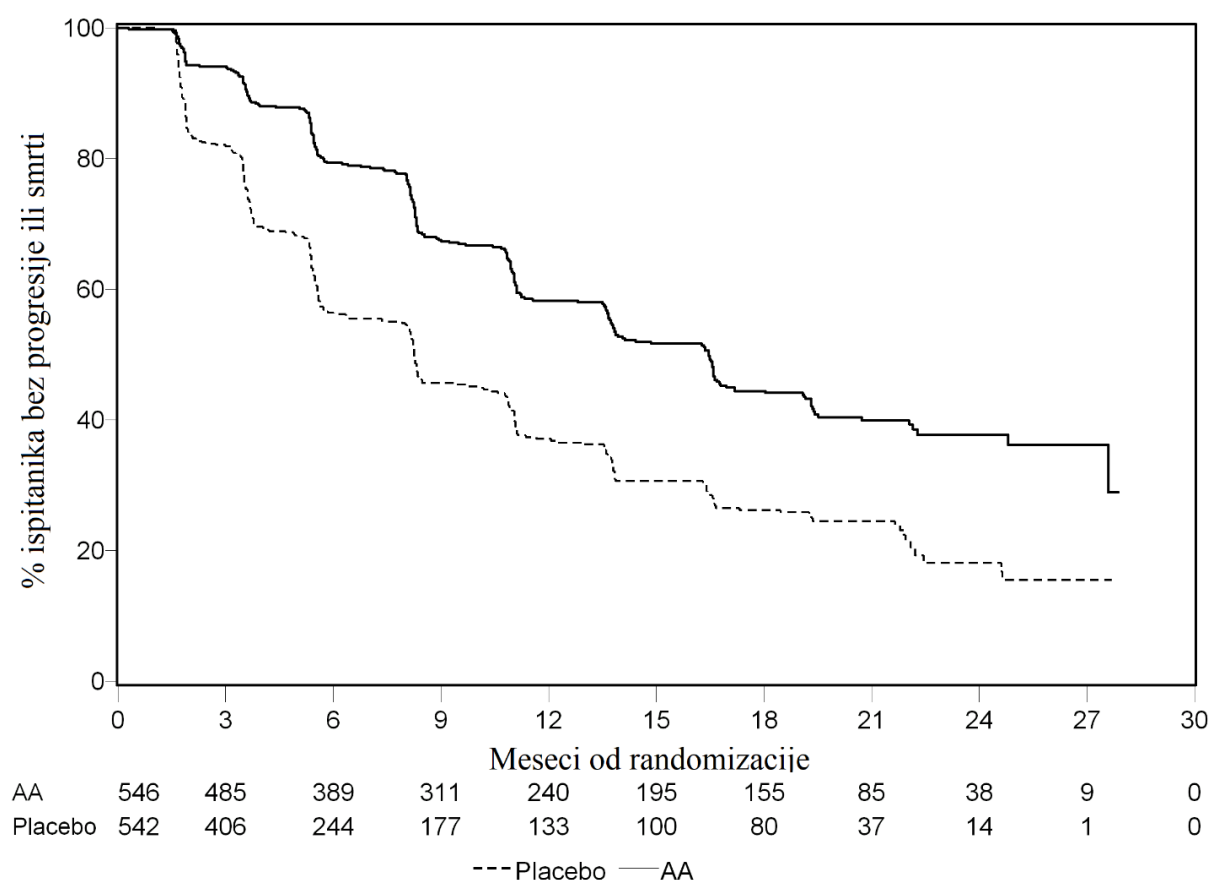
	ZYTIGA (N=546)	PLACEBO (N=542)
Preživljavanje bez radiografske progresije (rPFS)		

Progresija ili smrt	271 (50%)	336 (62%)
Srednje rPFS u mesecima	16.5	8.3
95% interval poverenja (CI))	(13.80; 16.79)	(8.05; 9.43)
p-vrednost*	< 0.0001	
Hazard ratio ** (95% CI)	0.530 (0.451; 0.623)	

*p-vrednost je izvedena iz log-rank testa stratifikovanog po ECOG skoru funkcionalnog statusa (0-1)

**Hazard ratio <1 daje prednost leku ZYTIGA

Slika 4: Kaplan Majerove krive preživljavanja bez radiografske progresije kod pacijenata koji su primali ili lek ZYTIGA ili placebo u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodnu orhiektomiju (Druga interim analiza ukupnog preživljavanja (OS)- Procena Istraživača)



AA=ZYTIGA

Planirana interim analiza (IA) ukupnog preživljavanja (eng. overall survival, OS) je sprovedena nakon 333 smrtna ishoda. Odlučeno je da se studija otvori na osnovu uočene značajne kliničke koristi i da se pacijentima iz placebo grupe, ponudi terapija lekom ZYTIGA. Ukupno preživljavanje je bilo duže sa lekom ZYTIGA nego sa placebom sa 25% smanjenim rizikom od smrti (HR=0,752; 95% intervala pouzdanosti: [0.606; 0.934], p=0,0097), ali rezultati za ukupno preživljavanje (OS) nisu bili kompletni i rezultati interim analize nisu dostigli unapred utvrđenu granicu obustavljanja za statistički značaj (videti Tabelu 6). Nastaviće se sa praćenjem preživljavanja nakon ove interim analize (IA).

Planirana finalna analiza ukupnog preživljavanja (OS) je nastavljena nakon 741 smrtna ishoda (srednje vreme praćenja od 49 meseci). Šezdeset pet procenata (354 od 546) pacijenata koji su lečeni lekom ZYTIGA, u odnosu sa 71% (387 od 542) pacijenata koji su dobijali placebo, je umrlo. Statistički značajna korist za OS u korist grupe koja je dobijala lek ZYTIGA je prikazana kroz 19,4% smanjenja rizika od smrti (HR=0.806; 95% CI: [0.697; 0.931], p=0.0033) i poboljšanja u srednjem OS od 4,4 meseca (ZYTIGA 34,7 meseca, placebo 30,3 meseca) (videti Tabelu 6 i Sliku 5). Ovo poboljšanje je pokazano kod čak 44% pacijenata u placebo grupi koja je dobila lek ZYTIGA kao narednu terapiju.

Tabela 6: Studija 302: Ukupno preživljavanje kod pacijenata lečenih lekom ZYTIGA ili placebo u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodnu orhiektomiju

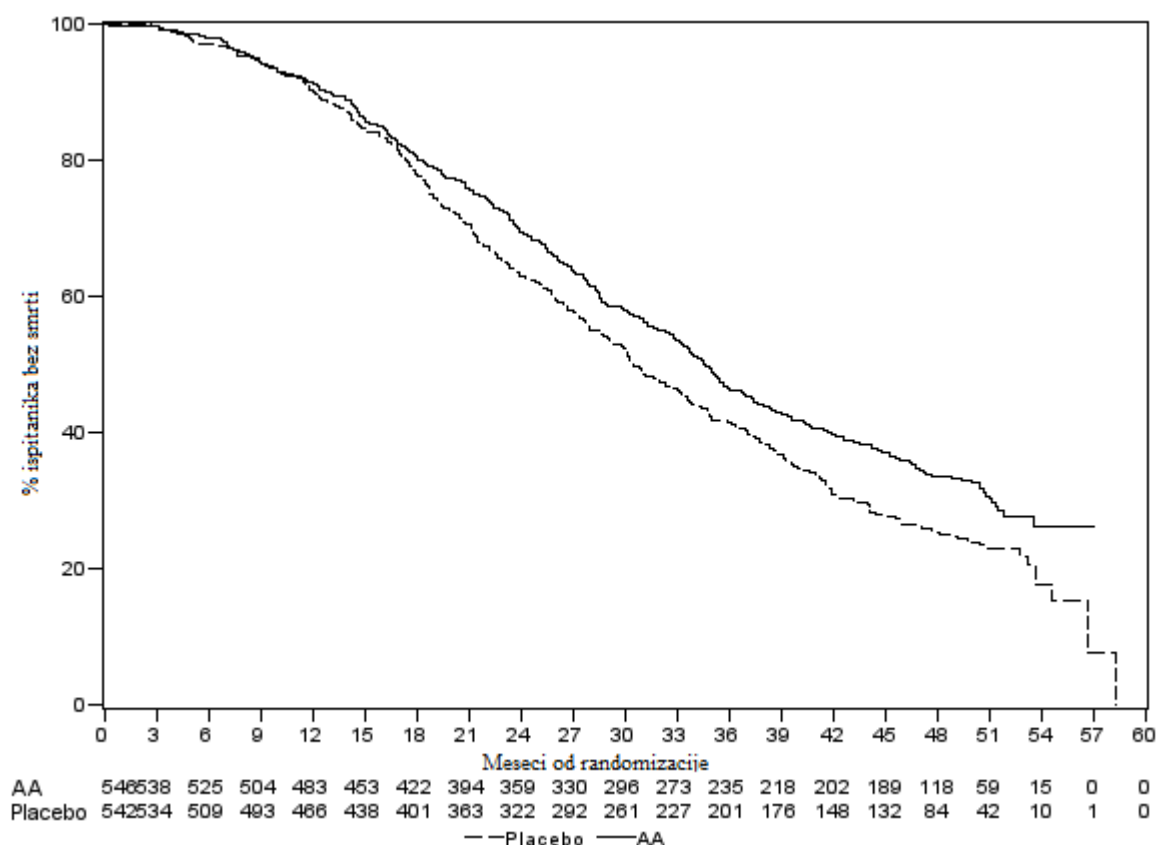
	ZYTIGA (N=546)	PLACEBO (N=542)
Interim analiza preživljavanja		
Smrtni ishod (%)	147 (27%)	186 (34%)
Srednje preživljavanje u mesecima	nije dostignuto	27,2
95% interval pouzdanosti (CI))	(NE; NE)	(25,95; NE)
p-vrednost*	0,0097	
<i>Hazard ratio</i> ** (95% CI)	0,752 (0,606; 0,934)	
Finalna analiza preživljavanja		
Smrtni ishod	354 (65%)	387 (71%)
Srednje ukupno preživljavanje u mesecima (95%CI)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
p-vrednost*	0,0033	
<i>Hazard ratio</i> ** (95% CI)	0,806 (0,697; 0,931)	

NE- Nije procenjeno

*p-vrednost je izvedena iz log-rank testa stratifikovanog po ECOG skor u funkcionalnog statusa (0-1)

** *Hazard ratio* <1 daje prednost leku ZYTIGA

Slika 5: Kaplan Majerove krive preživljavanja kod pacijenata koji su primali ili lek ZYTIGA ili placebo u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili prethodno orhiektomiju, finalna analiza



AA=ZYTIGA

Pored uočenih poboljšanja u ukupnom preživljavanju i rPFS, korist terapije lekom ZYTIGA u odnosu na placebo je pokazana u svim sekundarnim merenjima parametara efikasnosti kao što sledi:

Vreme do progresije vrednosti PSA zasnovano na kriterijumima PCWG2: Srednje vreme do PSA progresije je bilo 11,1 mesec za pacijente koji su primali lek ZYTIGA i 5,6 meseci za pacijente koji su dobijali placebo (HR=0.488; 95% CI: [0.420, 0.568], $p < 0,0001$). Vreme do PSA progresije je aproksimativno udvostručeno sa terapijom lekom ZYTIGA (HR=0,488). Udeo ispitanika sa potvrđenim PSA odgovorom je bio veći u grupi koja je primala lek ZYTIGA nego u grupi koja je primala placebo (62% prema 24%; vrednost $p < 0,0001$). Od ispitanika sa merljivim oboljenjem mekog tkiva koji su primali lek ZYTIGA, značajno veći broj je imao kompletan ili parcijalan odgovor.

Vreme do upotrebe opioidnih lekova za kancerski bol: Srednje vreme do upotrebe opijata za kancerski bol, u vreme finalne analize, je bilo 33,4 meseca, za pacijente koji su primali lek ZYTIGA dok je u grupi koja je dobijala placebo bilo 23,4 meseca (HR=0.721; 95% CI: [0.614; 0.846], $p < 0,0001$).

Vreme do inicijacije citotoksične hemioterapije: Srednje vreme do inicijacije citotoksične hemioterapije je bilo 25,2 meseca kod pacijenata koji su primali lek ZYTIGA i 16,8 meseci kod pacijenata koji su primali placebo (HR=0.580; 95% CI: [0.487, 0.691], $p < 0,0001$).

Vreme do pogoršanja vrednosti ECOG funkcionalnog statusa ≥ 1 : Srednje vreme do pogoršanja vrednosti ECOG funkcionalnog statusa ≥ 1 je bilo 12,3 meseca kod pacijenata koji su primali lek ZYTIGA i 10,9 meseci kod pacijenata koji su primali placebo (HR=0.821; 95% CI: [0.714, 0.943], $p=0.0053$).

Sledeće krajnje tačke studije su prikazale statistički značajnu prednost u korist terapije lekom ZYTIGA:

Objektivni odgovor: Objektivni odgovori su definisani kao udeo ispitanika sa merljivom bolešću koji su dostigli kompletan ili parcijalan odgovor na osnovu RECIST kriterijuma (potrebno je bilo da polazna veličina limfnog čvora bude ≥ 2 cm, što se smatralo ciljnom lezijom). Udeo ispitanika sa merljivom bolešću na početku terapije koja je imala objektivni odgovor je bila 36% u grupi koja je primala lek ZYTIGA i 16% u grupi koja je primala placebo ($p < 0.0001$).

Bol: Terapija lekom ZYTIGA značajno je smanjila rizik od prosečne progresije inteziteta bola za 18% u odnosu na placebo ($p=0,0490$). Srednje vreme do progresije je bilo 26,7 meseci u grupi pacijenata koja je primala lek ZYTIGA i 18,4 meseca u grupi koja je primala placebo.

Vreme do pogoršanja u FACT.P (engl. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*) (ukupan skor): Terapija lekom ZYTIGA smanjuje rizik od pada FACT.P (ukupan skor) za 22% u odnosu na placebo ($p=0,0028$). Srednje vreme do smanjenja u FACT.P (ukupan skor) je bilo 12,7 meseci u grupi koja je primala lek ZYTIGA i 8,3 meseca u grupi koja je primala placebo.

Studija 301 (pacijenti koji su prethodno primili hemioterapiju)

Studija 301 je uključivala pacijente koji su prethodno primali docetaksel. Nije bilo potrebno da kod pacijenata koji su primali docetaksel dođe do progresije bolesti jer je toksičnost uzrokovana ovom hemioterapijom mogla da dovede do prekida terapije. Pacijenti su održavani na studijskoj terapiji sve do progresije vrednosti PSA (potvrđeni rast od 25% u odnosu na početne/najniže vrednosti za konkretnog pacijenta) uz protokolom definisanu radiografsku progresiju i simptomatsku ili kliničku progresiju. Iz ove studije isključeni su pacijenti koji su prethodno primali ketokonazol kao terapiju za karcinom prostate. Primarni parametar efikasnosti bio je sveukupno preživljavanje.

Srednja starost uključenih pacijenata bila je 69 godina (raspon 39-95). Distribucija pacijenata koji su primali lek ZYTIGA po rasama izgledala je ovako: bela rasa 737 (93,2%), crna rasa 28 (3,5%), azijska 11 (1,4%) i ostali 14 (1,8%). Jedanaest procenata uključenih pacijenata imali su vrednost ECOG funkcionalnog skor 2; 70% su imali radiografske dokaze progresije bolesti uz progresiju PSA ili bez ove progresije; 70% su ranije primili jednu citotoksičnu terapiju, a 30% su primili dve. Metastaze na jetri su bile prisutne kod 11% pacijenata koji su primali lek ZYTIGA.

U planiranoj analizi koja je obavljena pošto je preminulo 552 pacijenata, umrlo je 42% (333 od 797) pacijenata koji su primali lek ZYTIGA u poređenju sa 55% (219 od 398) pacijenata koji su primali placebo. Kod pacijenata koji su primali lek ZYTIGA zabeleženo je statistički značajno poboljšanje u srednjem ukupnom preživljavanju (videti Tabelu 7).

Tabela 7: Ukupno preživljavanje pacijenata koji su primali ili lek ZYTIGA ili placebo u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom uz analoge LHRH ili sa prethodnom orhiektomijom

	ZYTIGA (N=797)	Placebo (N=398)
Primarna analiza preživljavanja		
Smrtni ishodi (%)	333 (42%)	219 (55%)
Srednje preživljavanje (meseci) (95% interval pouzdanosti (CI))	14,8 (14,1; 15,4)	10.9 (10.2; 12.0)
p-vrednost ^a	< 0,0001	
Hazard ratio (95% CI) ^b	0,646 (0,543; 0,768)	
Ažurirana analiza preživljavanja		
Smrtni ishodi (%)	501 (63%)	274 (69%)
Srednje preživljavanje (meseci) (95% CI)	15,8 (14,8; 17,0)	11.2 (10.4; 13.1)

Hazard ratio (95% CI)^b

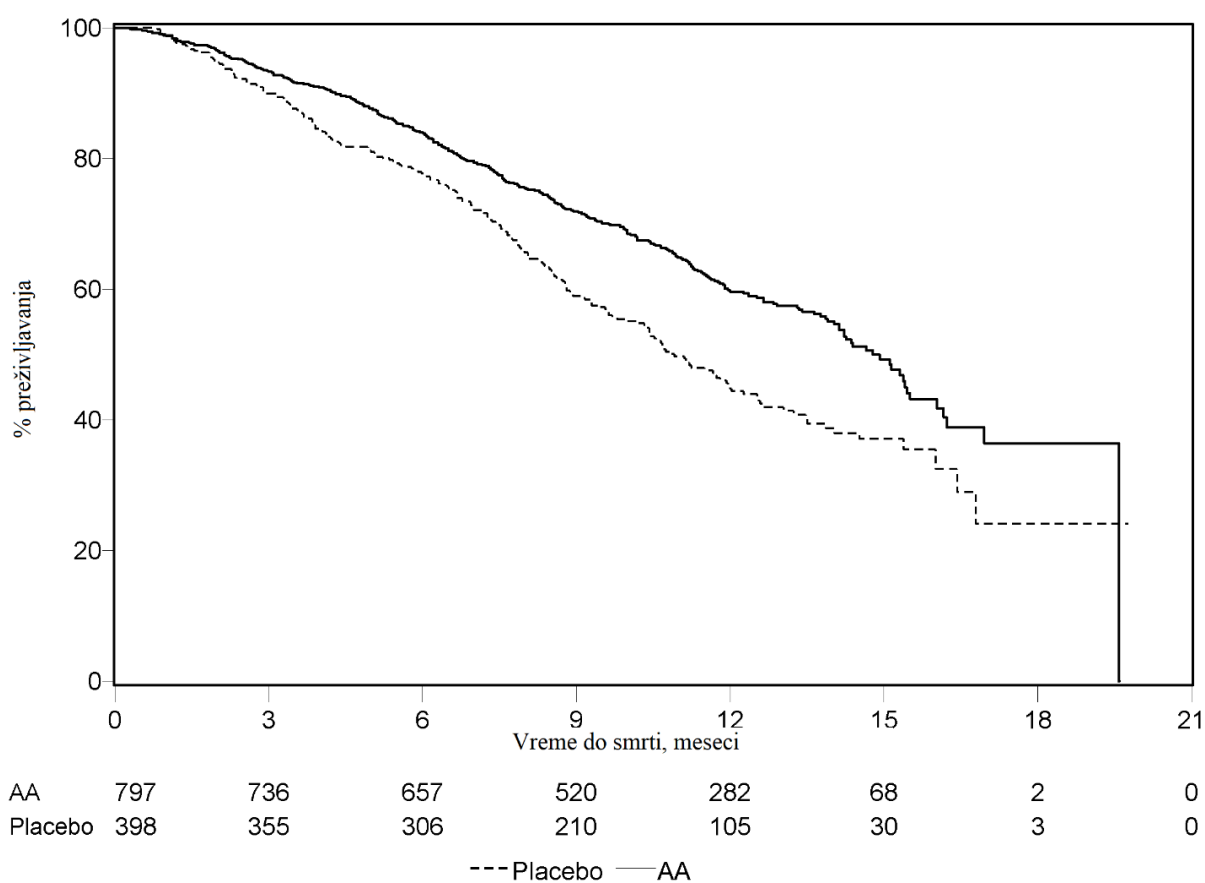
0,740 (0,638; 0,859)

^ap-vrednost je izvedena iz log-rank testa stratifikovanog po ECOG skoru funkcionalnog statusa (0-1 prema 2), skoru bola (prisutan prema odsutan), broju prethodnih hemioterapijskih režima (1 prema 2), i tipu progresije bolesti (samo PSA prema radiografskoj progresiji).

^b*Hazard ratio* je izveden iz modela stratifikovane proporcionalne hazardnosti. *Hazard ratio* <1 daje prednost leku ZYTIGA

U svim vremenskim tačkama u kojima su rađene procene posle nekoliko inicijalnih meseci terapije veći procenat pacijenata koji su primali lek ZYTIGA ostao je u životu u poređenju sa procentom pacijenata koji su primali placebo (videti Sliku 6.).

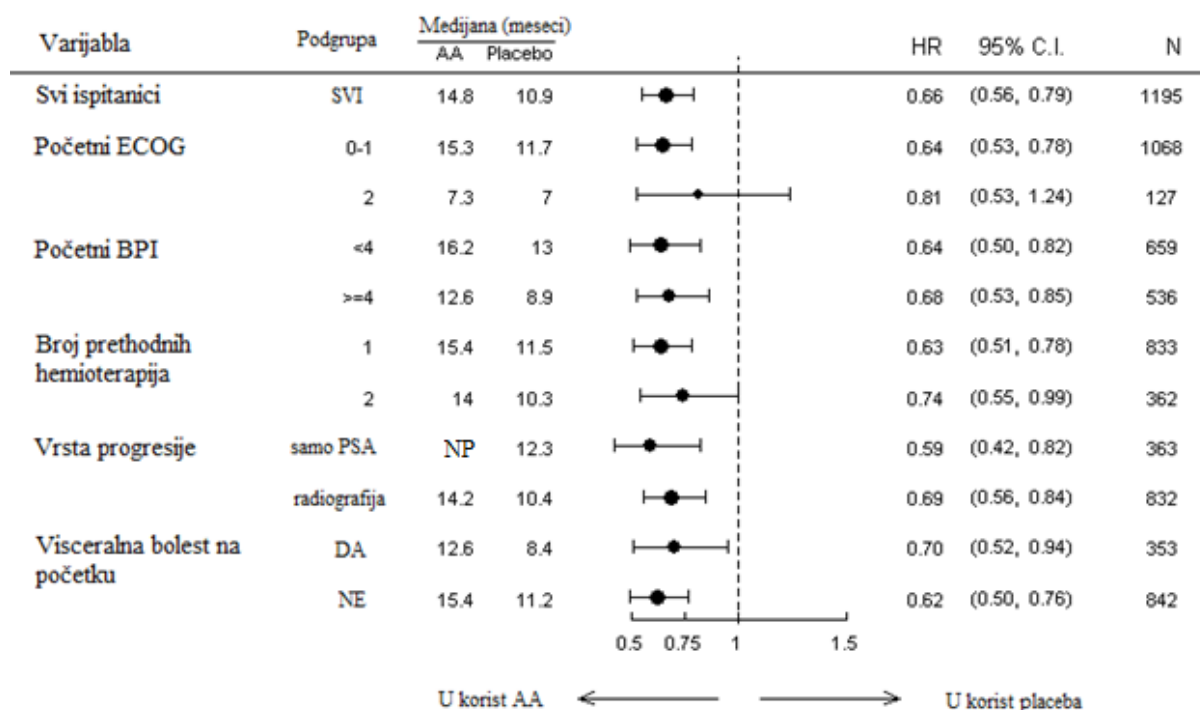
Slika 6: Kaplan Majerove krive preživljavanja pacijenata koji su primali ili lek ZYTIGA ili placebo u kombinaciji sa prednizonom ili prednizolonom plus analoge LHRH ili sa prethodnom orhiektomijom



AA=ZYTIGA

Analiza preživljavanja po podgrupama pokazuje konzistentnu korist od terapije lekom ZYTIGA kada se radi o preživljavanju (videti Sliku 7).

Slika 7: Sveukupno preživljavanje, po podgrupama: *Hazard ratio* i interval poverenja 95%



AA=ZYTIGA; BPI= Kratak upitnik za bol (engl. *Brief Pain Inventory*); C.I.= interval pouzdanosti; ECOG= Funkcionalni status prema klasifikaciji Istočne kooperativne onkološke grupe (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*); HR=Hazard ratio; NE=ne može se proceniti

Uz zabeleženo poboljšanje u ukupnom preživljavanju, sve sekundarne krajnje tačke studije dale su prednost leku ZYTIGA i razlike su bile statistički značajne kada su podešene za multipla testiranja na sledeći način:

Pacijenti koji su primali lek ZYTIGA pokazali su značajno veću ukupnu učestalost odgovora na terapiju, merenu preko vrednosti ukupnog PSA (koja se definiše kao $\geq 50\%$ smanjenje u odnosu na početnu vrednost), u poređenju sa pacijentima koji su primali placebo, 38% prema 10%, $p < 0,0001$.

Srednje vreme do progresije vrednosti PSA iznosilo je 10,2 meseci za pacijente koji su primali lek ZYTIGA i 6,6 meseci za pacijente koji su primali placebo (HR=0,580; 95% CI: [0,462; 0,728], $p < 0,0001$).

Srednje vreme preživljavanja bez radiografske progresije iznosilo je 5,6 meseci za pacijente koji su primali lek ZYTIGA i 3,6 meseci za pacijente koji su primali placebo (HR=0,673; 95% CI: [0,585; 0,776], $p < 0,0001$).

Bol

Procenat pacijenata kod kojih je bol ublažen bio je statistički značajno veći u grupi koja je primala lek ZYTIGA nego kod onih koji su primali placebo (44% prema 27%, $p=0,0002$). Pacijent koji reaguje na ublažavanje bola definiše se kao onaj kod koga se postiže smanjenje intenziteta najjačeg bola za 30% prema upitniku za procenu bola (BPI-SF) u odnosu na početno stanje u protekla 24 časa, bez ikakvog povećanja upotrebe analgetika u dva uzastopna ocenjivanja u razmaku od četiri nedelje. Analiza ublaženja bola rađena je samo kod pacijenata kod kojih je intenzitet bola na uključivanju u studiju i pri najmanje još jednom narednom ocenjivanju bio ≥ 4 (N=512).

Manji procenat pacijenata koji su primali lek ZYTIGA imao je progresiju bola u poređenju sa onima koji su uzimali placebo posle 6 meseci (22% prema 28%), 12 meseci (30% prema 38%) i 18 meseci

(35% prema 46%). Progresija bola je definisana kao porast intenziteta najjačeg bola za $\geq 30\%$ u odnosu na početnu vrednost dobijenu prema kratkom upitniku za bol (BPI-SF), tokom protekla 24 sata, bez smanjenja upotrebe analgetika u dva uzastopna ocenjivanja, ili povećanje upotrebe analgetika za $\geq 30\%$ zabeleženo u dva uzastopna ocenjivanja. Vreme do progresije bola na 25-om percentilu iznosilo je 7,4 meseci u grupi koja je primala lek ZYTIGA, prema 4,7 meseci u grupi koja je primala placebo.

Događaji povezani sa koštanim sistemom

Niži procenat pacijenata u grupi koja je primala lek ZYTIGA imao je događaje u vezi sa koštanim sistemom nego što je zabeleženo u grupi koja je primala placebo posle 6 meseci (18% prema 28%), 12 meseci (30% prema 40%), i 18 meseci (35% prema 40%). Vreme do prvog događaja povezanog sa koštanim sistemom na 25. percentilu u grupi koja je primala lek ZYTIGA bilo je dva puta duže nego kod kontrole, odnosno 9,9 meseci prema 4,9 meseci. Događaj povezan sa koštanim sistemom definisan je kao patološka fraktura, kompresija kičmene moždine, palijativno zračenje kosti, ili operacija na kosti.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove izuzela je od obaveze podnošenje rezultata ispitivanja leka ZYTIGA u svim podgrupama pedijatrijske populacije sa uznapredovalim karcinomom prostate. Videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi na pedijatrijskoj populaciji.

5.2. Farmakokinetički podaci

Po davanju abirateron-acetata, farmakokinetika abiraterona je ispitivana na zdravim ispitanicima, pacijentima sa metastatski uznapredovalim karcinomom prostate i ispitanicima bez karcinoma ali sa oštećenom funkcijom bubrega ili jetre. Abirateron-acetat se brzo konvertuje *in vivo* u abirateron, inhibitor biosinteze androgena (videti odeljak 5.1).

Resorpcija

Po oralnoj primeni abirateron-acetata na prazan stomak, vreme do postizanja maksimalne koncentracije abiraterona u plazmi iznosi približno 2 sata.

Primena abirateron-acetata sa hranom, u poređenju sa primenom na prazan stomak (našte) dovodi do povećanja srednje sistemske izloženosti abirateronu, do 10 puta (PIK) i do 17 puta (C_{max}), zavisno od sadržaja masti u obroku. S obzirom na uobičajene razlike u sadržaju i sastavu obroka, uzimanje leka ZYTIGA uz obroke može da dovede do velikih varijacija u izloženosti leku. Prema tome, lek ZYTIGA se ne sme uzimati sa hranom. Tablete leka ZYTIGA se moraju uzeti kao pojedninačna doza jednom dnevno na prazan stomak. Lek ZYTIGA se mora uzimati najmanje dva sata nakon jela i hrana se ne sme konzumirati najmanje jedan sat nakon uzimanja leka ZYTIGA. Tablete se moraju progutati cele, sa vodom (videti odeljak 4.2).

Distribucija

Vezivanje ^{14}C -abiraterona za proteine plazme u humanoj plazmi iznosi 99,8%. Prividni volumen distribucije je procenjen na 5630 L, što ukazuje da se abirateron ekstenzivno distribuira u periferna tkiva.

Biotransformacija

Po oralnoj primeni ^{14}C -abirateron-acetata u obliku kapsula, abirateron-acetat se hidrolizuje u abirateron, koji se potom metaboliše uključujući sulfataciju, hidroksilaciju i oksidaciju, prvenstveno u jetri. Većina radioaktivnosti u cirkulaciji (približno 92%) nalazi se u obliku metabolita abiraterona. Od 15 metabolita koji se mogu detektovati, svaki od 2 glavna metabolita, abirateron-sulfat i N-oksidi abirateron-sulfat, čini približno 43% ukupne radioaktivnosti.

Eliminacija

Srednje poluvreme eliminacije abiraterona u plazmi iznosi približno 15 časova na osnovu podataka dobijenih na zdravim ispitanicima. Po oralnoj primeni 1000 mg ^{14}C -abirateron-acetata, približno 88%

radioaktivne doze izlučuje se fecesom, a 5% urinom. Glavna jedinjenja prisutna u fecesu su nepromenjen abirateron-acetat oko 55% i abirateron oko 22% primenjene doze.

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika abirateron-acetata poređena je kod ispitanika sa postojećim blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh klase A, odnosno B) i kod zdravih ispitanika u kontrolnoj grupi. Sistemska izloženost abirateronu posle jedne oralne doze od 1000 mg povećava se za oko 11% kod ispitanika sa već postojećim blagim oštećenjem funkcije jetre, a 260% kod onih koji čija je funkcija jetre već umereno oštećena. Srednje poluvreme eliminacije abiraterona produženo je na oko 18 časova kod ispitanika sa blagim oštećenjem funkcije jetre i na oko 19 časova kod ispitanika sa umerenim oštećenjem funkcije jetre.

U drugom ispitivanju, ispitivana je farmakokinetika abiraterona kod ispitanika sa već postojećim teškim (n=8) oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh Class C) i kod 8 kontrolnih zdravih ispitanika sa normalnom funkcijom jetre. Sistemska izloženost (PIK) abirateronu je bila povećana za 600% i frakcija slobodnog leka je bila povećana za 80%, kod ispitanika sa teškim oštećenjem funkcije jetre u odnosu na ispitanike sa normalnom funkcijom jetre.

Nije potrebno podešavanje doze kod pacijenata sa već postojećim blagim oštećenjem funkcije jetre. Upotrebu abirateron-acetata treba pažljivo proceniti kod pacijenata sa umerenim oštećenjem jetre kod kojih korist jasno prevazilazi mogući rizik (videti deo 4.2 i 4.4). Abirateron-acetat ne treba davati pacijentima sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti deo 4.2, 4.3, 4.4).

Kod pacijenata kod kojih se razvije hepatotoksičnost tokom terapije može biti potrebna obustava terapije ili prilagođavanje doze (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika abirateron-acetata upoređena je kod pacijenata sa terminalnom fazom bubrežne bolesti na redovnoj hemodijalizi i kod ispitanika sa normalnom bubrežnom funkcijom u kontrolnoj grupi. Sistemska izloženost abirateronu posle pojedinačne oralne doze od 1000 mg nije povećana kod ispitanika u terminalnoj fazi bubrežne bolesti koji su na dijalizi. Davanje ovog leka pacijentima sa oštećenjem funkcije bubrega, uključujući i teško oštećenje funkcije bubrega, ne iziskuje smanjenje doze (videti odeljak 4.2). Međutim, nema kliničkih iskustava kod pacijenata sa karcinomom prostate i teškim oštećenjem funkcije bubrega. Stoga se kod ovih pacijenata savetuje oprez.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

U studijama toksičnosti na životinjama, koncentracije testosterona u krvi su bile značajno smanjene. Kao rezultat toga, uočene su promene u vidu smanjene težine organa i morfoloških i/ili histopatoloških promena u reproduktivnim organima, kao i nadbubrežnim žlezdama, hipofizi i mlečnim žlezdama. Sve promene su bile potpuno ili delimično reverzibilne. Promene u reproduktivnim organima i androgen-senzitivnim organima su u skladu sa farmakologijom abiraterona. Sve hormonalne promene koje su bile povezane sa terapijom su bile reverzibilne ili je pokazana tendencija poboljšanja nakon 4- nedeljnog perioda oporavka.

U studijama ispitivanja plodnosti kod ženki i mužjaka pacova, abirateron-acetat uticao je na smanjenje plodnosti, što je bilo potpuno reverzibilno u toku 4 do 16 nedelja nakon prestanka primene abirateron-acetata.

U studijama razvojne toksičnosti kod pacova, abirateron-acetat je uticao na trudnoću uključujući smanjenje fetalne težine i preživljavanje. Uočeni su efekti na eksterne genitalije, iako abirateron-acetat nije bio teratogen.

U ovim studijama plodnosti i razvojne toksičnosti koje su rađene na pacovima, svi efekti su bili povezani sa farmakološkom aktivnosti abiraterona.

Izuzev promena na reproduktivnim organima koje su zabeležene u svim toksikološkim ispitivanjima na životinjama, pretklinički podaci ne ukazuju na posebne opasnosti za ljude na osnovu konvencionalnih ispitivanja farmakološke bezbednosti, toksičnosti ponavljanih doza, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala. Abirateron-acetat nije bio kancerogen u 6-mesečnim studijama na transgenskim (Tg.rasH2) miševima. U 24-mesečnim studijama kancerogenosti kod pacova, abirateron-acetat je povećao incidencu neoplazmi intersticijalnih ćelija u testisima. Ovaj slučaj se smatra povezanim sa farmakološkim dejstvom abiraterona i da je specifičan za pacove. Abirateron-acetat nije bio kancerogen kod ženki pacova.

Procena rizika po okolinu (engl. *Environmental risk assessment* - ERA)

Aktivna supstanca, abirateron, pokazuje ekološki rizik po vodu sredinu, naročito po ribu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Celuloza, mikrokristalna

Kroskarmeloza-natrijum

Laktoza, monohidrat

Magnezijum-stearat

Povidon (K29/K32)

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni

Natrijum-laurilsulfat

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Unutrašnje pakovanje je okrugla, bela boca od polietilena visoke gustine (HDPE) zatvorena folijom sa polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem koja sadrži 120 tableta.

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 boca sa 120 tableta i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Na osnovu mehanizma dejstva ovaj lek može da ošteti fetus u razvoju; stoga žene koje su trudne ili koje bi mogle da budu trudne njime trebaju da rukuju sa zaštitom, npr. sa rukavicama.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima. Ovaj lek može predstavljati rizik po vodu sredinu (videti deo 5.3).

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO JANSSEN-CILAG KFT BEOGRAD,

Omladinskih brigada 88B, Beograd – Novi Beograd

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-01507-22-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 24.08.2012.

Datum poslednje obnove dozvole: 21.03.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2023.