

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Abiraterone Olainfarm 250 mg tablety
Abiraterone Olainfarm 500 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta obsahuje 250 mg abirateron-acetátu.

Pomocné látky so známym účinkom

Jedna tableta obsahuje 116,1 mg laktózy (vo forme monohydrátu) a 5,8 mg sodíka.

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 500 mg abirateron-acetátu.

Pomocné látky so známym účinkom

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 232,2 mg laktózy (vo forme monohydrátu) a 11,5 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Biele až sivobiele, oválne, bikonvexné, neobalené tablety (15 mm dlhé x 8 mm široké), s vyrazeným „250“ na jednej strane a hladké na druhej strane.

Filmom obalená tableta.

Fialové, oválne, bikonvexné, filmom obalené tablety (19 mm dlhé x 11 mm široké), s vyrazeným „500“ na jednej strane a hladké na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Abiraterone Olainfarm je indikovaný spolu s prednizónom alebo prednizolónom na:

- liečbu novodiagnostikovaného vysokorizikového metastatického karcinómu prostaty citlivého na hormóny (mHSPC) u dospelých mužov v kombinácii s androgén deprivačnou terapiou (ADT) (pozri časť 5.1).
- liečbu metastatického karcinómu prostaty rezistentného na kastráciu (mCRPC) u dospelých mužov, ktorí sú asymptomatickí alebo mierne symptomatickí po zlyhaní androgén deprivačnej terapie, u ktorých chemoterapia ešte nie je klinicky indikovaná (pozri časť 5.1).
- liečbu mCRPC u dospelých mužov, ktorých ochorenie progredovalo počas alebo po chemoterapii s obsahom docetaxelu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Tento liek má predpisovať lekár so špecializáciou v príslušnom odbore.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 1 000 mg ako jednorazová denná dávka, ktorá sa nesmie užívať s jedlom (pozri „Spôsob podávania“ nižšie). Užívanie tabliet s jedlom zvyšuje systémovú expozíciu abirateronu (pozri časti 4.5 a 5.2).

Dávkovanie prednizónu alebo prednizolónu

Pri mHSPC sa abirateron užíva s 5 mg prednizónu alebo prednizolónu denne. Pri mCRPC sa abirateron užíva s 10 mg prednizónu alebo prednizolónu denne.

Lieková kastrácia analógom hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón (LHRH) má počas liečby pokračovať u pacientov, ktorí nie sú chirurgicky kastrovaní.

Odporúčané sledovanie

Sérové transaminázy sa majú merať pred začiatkom liečby, každé dva týždne počas prvých troch mesiacov liečby a potom raz mesačne. Krvný tlak, draslík v sére a zadržiavanie tekutín sa majú kontrolovať mesačne. Pacienti s významným rizikom kongestívneho zlyhania srdca sa však majú počas prvých troch mesiacov liečby monitorovať každé 2 týždne a potom každý mesiac (pozri časť 4.4).

U pacientov s už existujúcou hypokaliémiou alebo u tých, u ktorých sa hypokaliémia rozvinula počas liečby abirateronom, zvažte udržiavanie hladiny draslíka u pacienta na $\geq 4,0$ mM.

U pacientov, u ktorých sa vyvinie toxicita ≥ 3 . stupňa vrátane hypertenzie, hypokaliémie, edému a iných nemineralkortikoidných toxicít, sa má liečba prerušiť a má sa začať vhodná liečba. Liečba abirateronom sa nemá znovu začať, kým symptómy toxicity neustúpia na 1. stupeň alebo východiskovú hodnotu.

V prípade vynechania dennej dávky abirateronu, prednizónu alebo prednizolónu sa má v liečbe pokračovať nasledujúci deň s obvyklou dennou dávkou.

Hepatotoxicita

U pacientov, u ktorých sa počas liečby rozvinie hepatotoxicita (zvýšenie alanínaminotransferázy [ALT] alebo aspartátaminotransferázy [AST] nad 5-násobok hornej hranice normy [HHN]), sa má liečba okamžite prerušiť (pozri časť 4.4). Liečbu je možné obnoviť po návrate funkčných pečeňových testov na východiskové hodnoty pacienta v zníženej dávke 500 mg raz denne. U pacientov, ktorí sú opätovne liečení, sa majú sérové transaminázy monitorovať minimálne každé dva týždne počas troch mesiacov a potom raz mesačne. Ak sa hepatotoxicita znovu objaví pri zníženej dávke 500 mg denne, liečba sa má ukončiť.

Ak sa u pacientov kedykoľvek počas liečby rozvinie ťažká hepatotoxicita (ALT alebo AST 20-násobok HHN), liečba sa má prerušiť a pacienti sa nemajú opätovne liečiť.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s už existujúcou ľahkou poruchou funkcie pečene, Child-Pugh trieda A, nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Preukázalo sa, že stredne ťažké poškodenie funkcie pečene (Child-Pugh trieda B) zvyšuje systémovú expozíciu abirateronu približne štvornásobne po jednorazových perorálnych dávkach 1 000 mg abirateron-acetátu (pozri časť 5.2). Neexistujú žiadne údaje o klinickej bezpečnosti a účinnosti viacnásobných dávok abirateron-acetátu podávaných pacientom so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh trieda B alebo C). Úprava dávky sa nedá predvídať. Použitie abirateronu sa má starostlivo posúdiť u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene, u ktorých by mal prínos liečby jednoznačne prevážiť nad možným rizikom (pozri časti 4.2 a 5.2). Abirateron sa nemá používať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2). Nie sú však žiadne klinické skúsenosti u pacientov s rakovinou prostaty a ťažkou poruchou funkcie obličiek. U týchto pacientov sa odporúča opatrnosť (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Neexistuje žiadne relevantné použitie abirateronu v pediatrickej populácii.

Spôsob podávania

Abirateron je určený na perorálne použitie.

Tablety sa majú užiť najmenej dve hodiny po jedle a najmenej jednu hodinu po užití tabliet sa nesmie jesť žiadne jedlo. Tablety sa majú prehltnúť celé a zapiť vodou.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Ženy, ktoré sú alebo môžu byť tehotné (pozri časť 4.6).
- Ťažká porucha funkcie pečene [Child-Pugh trieda C (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.2)].
- Abirateron s prednizónom alebo prednizolónom je kontraindikovaný v kombinácii s Ra-223.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hypertenzia, hypokaliémia, retencia tekutín a srdcové zlyhanie v dôsledku nadbytku mineralokortikoidov
Abirateron môže spôsobiť hypertenziu, hypokaliémiu a retenciu tekutín (pozri časť 4.8) ako dôsledok zvýšených hladín mineralokortikoidov v dôsledku inhibície CYP17 (pozri časť 5.1). Súbežné podávanie kortikosteroidu potláča aktivitu adrenokortikotropného hormónu (ACTH), čo vedie k zníženiu výskytu a závažnosti týchto nežiaducich reakcií. Opatrnosť je potrebná pri liečbe pacientov, u ktorých môže byť zdravotný stav ohrozený zvýšením krvného tlaku, hypokaliémiou (napr. pacienti užívajúci srdcové glykozidy) alebo zadržiavaním tekutín (napr. pacienti so srdcovým zlyhaním, ťažkou alebo nestabilnou angínou pectoris, nedávnym infarktom myokardu alebo ventrikulárnou arytmiou a pacienti s ťažkou poruchou funkcie obličiek).

Abirateron sa má používať s opatrnosťou u pacientov s kardiovaskulárnym ochorením v anamnéze. Zo štúdie III. fázy s abirateronom boli vylúčení pacienti s nekontrolovanou hypertenziou, klinicky významným srdcovým ochorením, ktoré sa prejavilo ako infarkt myokardu, alebo arteriálne trombotické príhody počas posledných 6 mesiacov, závažnou alebo nestabilnou angínou pectoris alebo srdcovým zlyhaním III. alebo IV. triedy podľa New York Heart Association (NYHA) (štúdia 301) alebo srdcovým zlyhaním II. až IV. triedy (štúdie 3011 a 302) alebo nameranou ejekčnou frakciou srdca < 50 %. Zo štúdií 3011 a 302 boli vylúčení pacienti s fibriláciou predsiení alebo inou srdcovou arytmiou vyžadujúcou medikamentóznou liečbu. Bezpečnosť u pacientov s ejekčnou frakciou ľavej komory (LVEF) < 50 % alebo srdcovým zlyhaním triedy III alebo IV podľa NYHA (v štúdiu 301) alebo triedy II až IV podľa NYHA (v štúdiách 3011 a 302) nebola stanovená (pozri časti 4.8 a 5.1).

Pred začatím liečby pacientov s významným rizikom kongestívneho zlyhania srdca (napr. srdcové zlyhanie v anamnéze, nekontrolovaná hypertenzia alebo srdcové príhody, ako je ischemická choroba srdca), zväzte vyšetrenie funkcie srdca (napr. echokardiogram). Pred liečbou abirateronom sa má nastaviť liečba srdcového zlyhávania a má sa optimalizovať funkcia srdca. Hypertenzia, hypokaliémia a retencia tekutín sa majú upraviť a kontrolovať. Počas liečby sa má každé 2 týždne počas 3 mesiacov a následne každý mesiac monitorovať krvný tlak, draslík v sére, zadržiavanie tekutín (prírastok hmotnosti, periférny edém) a ďalšie znaky a príznaky kongestívneho zlyhávania srdca a abnormality korigovať. Predĺženie QT intervalu sa pozorovalo u pacientov s hypokaliémiou v súvislosti s liečbou abirateronom. Vyhodnoťte funkciu srdca podľa klinickej indikácie, začnite vhodnú liečbu a zväzte prerušenie tejto liečby, ak dôjde ku klinicky významnému zhoršeniu funkcie srdca (pozri časť 4.2).

Hepatotoxicita a porucha funkcie pečene

V kontrolovaných klinických štúdiách sa vyskytlo výrazné zvýšenie hodnôt pečeneových enzýmov, ktoré viedlo k prerušeniu liečby alebo úprave dávky (pozri časť 4.8). Hladiny sérových transamináz sa majú merať pred začatím liečby, každé dva týždne počas prvých troch mesiacov liečby a potom každý mesiac. Ak sa vyvinú klinické príznaky alebo prejavy naznačujúce hepatotoxicitu, má sa okamžite zistiť hodnota sérových transamináz. Ak ALT alebo AST stúpne nad 5-násobok HHN, liečba sa má okamžite prerušiť a funkcia pečene sa má dôkladne sledovať. Opätovná liečba sa môže uskutočniť až po návrate pečeneových funkčných testov na východiskovú hodnotu pacienta a pri zníženej dávke (pozri časť 4.2).

Ak sa u pacientov kedykoľvek počas liečby rozvinie závažná hepatotoxicita (ALT alebo AST 20-násobok HHN), liečba sa má prerušiť a pacienti sa nemajú opätovne liečiť.

Pacienti s aktívnou alebo symptomatickou vírusovou hepatítidou boli vylúčení z klinických štúdií; preto neexistujú žiadne údaje, ktoré by podporovali používanie abirateronu v tejto populácii.

Neexistujú žiadne údaje o klinickej bezpečnosti a účinnosti viacnásobných dávok abirateron-acetátu pri podávaní pacientom so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh trieda B alebo C). Použitie abirateronu sa má starostlivo posúdiť u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene, u ktorých by mal prínos jednoznačne prevážiť možné riziko (pozri časti 4.2 a 5.2). Abirateron sa nemá používať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2, 4.3 a 5.2). Po uvedení lieku na trh sa v zriedkavých prípadoch vyskytli hlásenia akútneho zlyhania pečene a fulminantnej hepatitídy, niektoré s fatálnym koncom (pozri časť 4.8).

Vysadenie kortikosteroidov a pokrytie stresových situácií

V prípade, že sa u pacientov ukončí liečba prednizónom alebo prednizolónom, odporúča sa opatrnosť a monitorovanie s ohľadom na adrenokortikálnu insuficienciu. Ak sa s liečbou abirateronom pokračuje aj po vysadení kortikosteroidov, pacienti majú byť sledovaní kvôli príznakom nadbytku mineralokortikoidov (pozri informácie vyššie).

U pacientov užívajúcich prednizón alebo prednizolón, ktorí sú vystavení neobvyklému stresu, môže byť indikovaná zvýšená dávka kortikosteroidov pred, počas a po stresovej situácii.

Kostná denzita

U mužov s pokročilým metastatickým karcinómom prostaty sa môže vyskytnúť zníženie kostnej denzity. Použitie abirateronu v kombinácii s glukokortikoidom by mohlo tento účinok zosilniť.

Predchádzajúce užívanie ketokonazolu

U pacientov, ktorí sa predtým liečili na karcinóm prostaty ketokonazolom, možno očakávať nižší podiel odpovedí.

Hyperglykémia

Užívanie glukokortikoidov môže zvýšiť hyperglykémiu, preto sa má u pacientov s diabetom často merať hladina cukru v krvi.

Hypoglykémia

U pacientov s už existujúcim diabetom užívajúcich pioglitazón alebo repaglinid boli pri užívaní abirateronu v kombinácii s prednizónom/prednizolónom hlásené prípady hypoglykémie (pozri časť 4.5); preto je u pacientov s diabetom potrebné sledovať hladinu cukru v krvi.

Použitie s chemoterapiou

Bezpečnosť a účinnosť súbežného užívania abirateronu s cytotoxickou chemoterapiou nebola stanovená (pozri časť 5.1).

Intolerancia pomocných látok

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek. Tento liek obsahuje 23,2 mg sodíka na dávku štyroch 250 mg tabliet a 23 mg sodíka na dávku dvoch 500 mg tabliet, čo zodpovedá 1,2 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelého.

Potenciálne riziká

Anémia a sexuálna dysfunkcia sa môžu vyskytnúť u mužov s metastatickým karcinómom prostaty, vrátane tých, ktorí dostávajú liečbu abirateronom.

Účinky na kostrové svalstvo

U pacientov liečených abirateronom boli hlásené prípady myopatie a rabdomyolýzy. Väčšina prípadov sa vyvinula počas prvých 6 mesiacov liečby a zlepšila sa po vysadení abirateronu.

Opatrnosť sa odporúča u pacientov, ktorí súbežne užívajú lieky, o ktorých je známe, že majú súvislosť s myopatiou/rabdomyolýzou.

Interakcie s inými liekmi

Z dôvodu rizika zníženej expozície abirateronu sa počas liečby treba vyhnúť používaniu silných induktorov CYP3A4 okrem prípadu, že by neexistovala žiadna alternatívna liečba (pozri časť 4.5).

Kombinácia abirateronu a prednizónu/prednizolónu s Ra-223

Liečba abirateronom a prednizónom/prednizolónom v kombinácii s Ra-223 je kontraindikovaná (pozri časť 4.3) z dôvodu zvýšeného rizika zlomenín a tendencie k zvýšenej úmrtnosti medzi asymptomatickými a mierne symptomatickými pacientmi s karcinómom prostaty na základe pozorovania v klinických štúdiách. Následnú liečbu s Ra-223 sa neodporúča začať najmenej 5 dní po poslednom podaní abirateronu v kombinácii s prednizónom/prednizolónom.

4.5 Liekové a iné interakcie

Vplyv jedla na abirateron-acetát

Podávanie spolu s jedlom významne zvyšuje vstrebávanie abirateron-acetátu. Účinnosť a bezpečnosť pri podávaní spolu s jedlom nebola stanovená, preto sa tento liek nesmie užívať s jedlom (pozri časti 4.2 a 5.2).

Interakcie s inými liekmi

Potenciál iných liekov ovplyvniť expozície abirateronu

V klinickej interakčnej štúdií farmakokinetiky u zdravých jedincov predliečených rifampicínom, silným induktorom CYP3A4, v dávke 600 mg denne počas 6 dní, po ktorej nasledovala jednorazová dávka abirateron-acetátu 1 000 mg, sa priemerná plazmatická AUC_{∞} abirateronu znížila o 55 %.

Používaniu silných induktorov CYP3A4 (napr. fenytoín, karbamazepín, rifampicín, rifabutín, rifapentín, fenobarbital, ľubovník bodkovaný [*Hypericum perforatum*]) sa počas liečby treba vyhnúť, okrem prípadu, že by neexistovala žiadna alternatívna liečba.

V samostatnej klinickej interakčnej štúdií farmakokinetiky u zdravých jedincov nemalo súbežné podávanie ketokonazolu, silného inhibítora CYP3A4, klinicky významný vplyv na farmakokinetiku abirateronu.

Potenciál ovplyvniť expozície iným liekom

Abirateron je inhibítor hepatálnych enzýmov CYP2D6 a CYP2C8 metabolizujúcich lieky. V klinickej štúdií na stanovenie účinkov abirateron-acetátu (spolu s prednizónom) na jednorazovú dávku dextrometorfánu, substrátu CYP2D6, sa systémová expozícia (AUC) dextrometorfánu zvýšila približne 2,9-násobne. AUC_{24} dextrometorfánu, aktívneho metabolitu dextrometorfánu, sa zvýšila približne o 33 %.

Odporúča sa opatrnosť v prípade, že podávanie spolu s liekmi aktivovanými alebo metabolizovanými prostredníctvom CYP2D6, najmä s liekmi, ktoré majú úzky terapeutický index. Je potrebné zvážiť zníženie dávky liekov s úzkym terapeutickým indexom, ktoré sú metabolizované prostredníctvom CYP2D6. Príklady liekov metabolizovaných prostredníctvom CYP2D6 zahŕňajú metoprolol, propranolol, dezipramín, venlafaxín, haloperidol, risperidón, propafenón, flekainid, kodeín, oxykodón a tramadol (posledné tri lieky potrebujú CYP2D6 na vytvorenie svojich aktívnych analgetických metabolitov).

V štúdií liekových interakcií s CYP2C8 u zdravých osôb sa AUC pioglitazónu zvýšila o 46 % a AUC M-III a M-IV, aktívnych metabolitov pioglitazónu, sa znížili o 10 %, keď sa pioglitazón podával spolu s jednorazovou dávkou 1000 mg abirateron-acetátu. U pacientov sa majú sledovať prejavy toxicity súvisiace so substrátom CYP2C8 s úzkym terapeutickým indexom, ak sa užívajú súbežne. Príklady liekov metabolizovaných prostredníctvom CYP2C8 zahŕňajú pioglitazón a repaglinid (pozri časť 4.4).

Ukázalo sa, že hlavné metabolity abirateron-sulfát a abirateron- N-oxid-sulfát inhibujú *in vitro* vychytávanie transportéra OATP1B1 hepatocytom, čo následne môže zvýšiť koncentráciu liekov

vylučovaných prostredníctvom OATP1B1. K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje, ktoré by potvrdili interakciu súvisiacu s transportérom.

Užívanie s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval

Vzhľadom na to, že androgén deprivačná liečba môže predlžovať QT interval, odporúča sa opatrnosť, keď sa abirateron podáva s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval alebo s liekmi, ktoré môžu vyvolať *torsades de pointes*, ako sú antiarytmiká triedy IA (napr. chinidín, dizopyramid) alebo triedy III (napr. amiodarón, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadón, moxifloxacín, antipsychotiká atď.

Užívanie so spironolaktómom

Spironolaktón sa viaže na androgénový receptor a môže zvýšiť hladiny prostatického špecifického antigénu (PSA). Užívanie s abirateronom sa neodporúča (pozri časť 5.1).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku

K dispozícii nie sú žiadne údaje o humánnom použití abirateronu v gravidite a tento liek nie je určený na užívanie u žien v reprodukčnom veku.

Antikoncepcia u mužov a žien

Nie je známe, či abirateron alebo jeho metabolity sú prítomné v sperme. Ak pacient sexuálne žije s gravidnou partnerkou, je potrebné používať kondóm. Ak pacient sexuálne žije so ženou v reprodukčnom veku, je potrebné používať kondóm spolu s ďalšou účinnou antikoncepciou metódou. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Gravidita

Abirateron nie je určený na užívanie u žien a je kontraindikovaný u žien, ktoré sú alebo potenciálne môžu byť gravidné (pozri časť 4.3 a 5.3).

Dojčenie

Abirateron nie je určený na užívanie u žien.

Fertilita

Abirateron ovplyvnil fertilitu u samcov a samíc potkanov, ale tieto účinky boli úplne reverzibilné (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Abirateron nemá žiadny alebo má len zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V analýze nežiaducich reakcií zlúčených štúdií fázy III s abirateronom boli nežiaduce reakcie, ktoré boli pozorované u $\geq 10\%$ pacientov periférny edém, hypokaliémia, hypertenzia, infekcia močových ciest a zvýšené hodnoty alanínaminotransferázy a/alebo zvýšené hodnoty aspartátaminotransferázy. Iné dôležité nežiaduce reakcie zahŕňajú poruchy srdca, hepatotoxicitu, zlomeniny a alergickú alveolitídu.

Abirateron môže vyvolávať hypertenziu, hypokaliémiu a retenciu tekutín ako farmakodynamický dôsledok svojho mechanizmu účinku. V štúdiách fázy III sa predpokladané mineralokortikoidné nežiaduce reakcie častejšie pozorovali u pacientov liečených abirateron-acetátom než u pacientov, ktorí dostávali placebo: hypokaliémia 18 % oproti 8 %, hypertenzia 22 % oproti 16 % a retencia tekutín (periférny edém) 23 % oproti 17 % (v poradí liek – placebo). U pacientov liečených abirateron-acetátom v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo, sa pozoroval: 3. a 4. stupeň CTCAE (verzia

4.0) hypokaliémie u 6 % v porovnaní s 1 %; 3. a 4. stupeň CTCAE (verzia 4.0) hypertenzie u 7 % v porovnaní s 5 % a retencia tekutín (periférny edém) 3. a 4. stupňa u 1 % v porovnaní s 1 % pacientov. Vo všeobecnosti sa mineralokortikoidné reakcie dali úspešne medicínsky zvládnuť. Súbežné podávanie kortikosteroidu znižuje incidenciu a zmiernuje závažnosť uvedených nežiaducich reakcií (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V klinických štúdiách u pacientov s metastázujúcim pokročilým karcinómom prostaty, ktorí užívali analóg LHRH alebo ktorí boli v minulosti liečení orchiektómiou, sa abirateron podával v dávke 1 000 mg denne v kombinácii s nízkou dávkou prednizónu alebo prednizolónu (5 mg alebo 10 mg denne v závislosti od indikácie).

Nežiaduce reakcie pozorované počas klinických štúdií a postmarketingových skúseností sú uvedené nižšie podľa kategórie frekvencie. Kategórie frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencie sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie zistené v klinických štúdiách a postmarketingovom používaní

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia a frekvencia
Infekcie a nákazy	veľmi časté: infekcia močových ciest časté: sepsa
Poruchy endokrinného systému	menej časté: adrenálna insuficiencia
Poruchy metabolizmu a výživy	veľmi časté: hypokaliémia časté: hypertriglyceridémia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	časté: srdcové zlyhanie*, angína pectoris, atriálna fibrilácia, tachykardia menej časté: iné arytmie neznáme: infarkt myokardu, predĺženie QT intervalu (pozri časti 4.4 a 4.5)
Poruchy ciev	veľmi časté: hypertenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	zriedkavé: alergická alveolitída ^a
Poruchy gastrointestinálneho traktu	veľmi časté: diarea časté: dyspepsia
Poruchy pečene a žlčových ciest	veľmi časté: zvýšené hodnoty alanínaminotransferázy a/alebo zvýšené hodnoty aspartátaminotransferázy ^b zriedkavé: fulminantná hepatitída, akútne zlyhanie pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva	časté: vyrážka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	menej časté: myopatia, rabdomyolýza
Poruchy obličiek a močových ciest	časté: hematuria
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	veľmi časté: periférny edém
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	časté: zlomeniny**
Poruchy imunitného systému	neznáme: anafylaktické reakcie

* Pod srdcové zlyhanie sa zaraďuje aj kongestívne srdcové zlyhanie, dysfunkcia ľavej komory a zníženie ejekčnej frakcie.

** Zlomeniny zahŕňajú osteoporózu a všetky zlomeniny okrem patologických zlomenín.

^a Spontánne hlásenia z postmarketingových skúseností.

^b Zvýšené hodnoty alanínaminotransferázy a/alebo zvýšené hodnoty aspartátaminotransferázy zahŕňajú zvýšenie

ALT, zvýšenie AST a abnormálnu funkciu pečene.

U pacientov liečených abirateron-acetátom sa vyskytli nasledujúce nežiaduce liekové reakcie 3. stupňa CTCAE (verzia 4.0): hypokaliémia 5 %; infekcia močových ciest 2 %; zvýšené hodnoty alanínaminotransferázy a/alebo zvýšené hodnoty aspartátaminotransferázy 4 %; hypertenzia 6 %; zlomeniny 2 %; periférny edém, srdcové zlyhávanie a atriálna fibrilácia – každá reakcia s frekvenciou 1 %. Hypertriglyceridémia a angina pectoris 3. stupňa CTCAE (verzia 4.0) sa vyskytli u < 1 % pacientov. Infekcia močových ciest, zvýšené hodnoty alanínaminotransferázy a/alebo zvýšené hodnoty aspartátaminotransferázy, hypokaliémia, srdcové zlyhávanie, atriálna fibrilácia a zlomeniny 4. stupňa CTCAE (verzia 4.0) sa vyskytli u < 1 % pacientov.

Vyššia incidencia hypertenzie a hypokaliémie bola pozorovaná v hormonálne citlivej populácii (štúdia 3011). Hypertenzia bola hlásená u 36,7 % pacientov v hormonálne citlivej populácii (štúdia 3011) v porovnaní s 11,8 % v štúdiu 301 a s 20,2 % v štúdiu 302. Hypokaliémia bola pozorovaná u 20,4 % pacientov v hormonálne citlivej populácii (štúdia 3011) v porovnaní s 19,2 % v štúdiu 301 a s 14,9 % v štúdiu 302.

Incidencia a závažnosť nežiaducich udalostí bola vyššia v podskupine pacientov s východiskovou hodnotou výkonnostného stavu ECOG 2 a tiež u starších pacientov (≥ 75 rokov).

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Kardiovaskulárne reakcie

Z troch štúdií III. fázy boli vylúčení pacienti s nekontrolovanou hypertenziou, s klinicky významným ochorením srdca preukázaným ako infarkt myokardu alebo arteriálne trombotické príhody za posledných 6 mesiacov, závažnou alebo nestabilnou angínou pectoris, zlyhaním srdca triedy III alebo IV (štúdia 301) alebo zlyhaním srdca triedy II až IV (štúdie 3011 a 302) podľa Newyorskej kardiologickej spoločnosti (NYHA, z angl. New York Heart Association) alebo nameranou ejekčnou frakciou srdca < 50 %. Všetci zaradení pacienti (aktívne liečení aj liečení placebom) súbežne dostávali androgén deprivačnú terapiu, prevažne s použitím analógov LHRH, čo bolo spojené s cukrovkou, infarktom myokardu, cerebrovaskulárnou príhodou a náhlou kardiálnou smrťou. Incidencie kardiovaskulárnych nežiaducich reakcií v štúdiu III. fázy u pacientov užívajúcich abirateron-acetát v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo, boli nasledovné: atriálna fibrilácia 2,6 % vs 2,0 %, tachykardia 1,9 % vs 1,0 %, angina pectoris 1,7 % vs 0,8 %, zlyhanie srdca 0,7 % vs 0,2 %, a arytmia 0,7 % vs 0,5 %.

Hepatotoxicita

U pacientov liečených abirateron-acetátom bola hlásená hepatotoxicita so zvýšenými hodnotami ALT, AST a celkového bilirubínu. V rámci klinických štúdií fázy III bola hepatotoxicita 3. a 4. stupňa (napr. zvýšenie ALT alebo AST na > 5-násobok hornej hranice normy (HHN) alebo zvýšenie bilirubínu na 1,5-násobok HHN) hlásená približne u 6 % pacientov, ktorí dostávali abirateron-acetát, zvyčajne počas prvých 3 mesiacov od začiatku liečby. V štúdiu 3011 bola hepatotoxicita 3. alebo 4. stupňa pozorovaná u 8,4 % pacientov liečených abirateronom. Desať pacientov dostávajúcich abirateron ukončilo liečbu z dôvodu hepatotoxicity; dvaja mali hepatotoxicitu 2. stupňa, šiesti mali hepatotoxicitu 3. stupňa a dvaja mali hepatotoxicitu 4. stupňa. V štúdiu 3011 nezomrel z dôvodu hepatotoxicity ani jeden pacient. V klinických štúdiách fázy III u pacientov, ktorí mali východiskové hodnoty ALT alebo AST zvýšené, bola väčšia pravdepodobnosť, že u nich dôjde k zvýšeným hodnotám hepatálnych testov v porovnaní s pacientmi, ktorí začínali s normálnymi hodnotami. Keď sa pozorovalo zvýšenie buď ALT alebo AST na > 5-násobok HHN, alebo zvýšenie bilirubínu na > 3-násobok HHN, podávanie abirateron-acetátu sa prerušilo alebo sa ukončilo. Vo dvoch prípadoch došlo k výraznému zvýšeniu hodnôt hepatálnych testov (pozri časť 4.4). Títo dvaja pacienti s normálnou východiskovou funkciou pečene mali zvýšené ALT alebo AST na 15- až 40-násobok HHN a bilirubín na 2- až 6-násobok HHN. Po ukončení liečby sa u oboch pacientov hodnoty hepatálnych testov normalizovali a u jedného pacienta sa liečba obnovila bez toho, že by sa uvedené zvýšené hodnoty zopakovali. V štúdiu 302 bolo pozorované zvýšenie hodnôt ALT alebo AST 3. alebo 4. stupňa u 35 (6,5 %) pacientov liečených abirateron-acetátom. Zvýšené hodnoty aminotransferázy ustúpili u všetkých pacientov okrem 3 (2 s novými mnohonásobnými metastázami v pečeni a 1 so zvýšenou hodnotou AST približne 3 týždne po poslednej dávke abirateron-acetátu). V klinických štúdiách fázy III bolo prerušenie liečby z dôvodu zvýšených hodnôt ALT a AST alebo

abnormálnej funkcie pečene hlásené u 1,1 % pacientov liečených abirateron-acetátom a u 0,6 % pacientov liečených placebo; žiadne úmrtie nebolo hlásené z dôvodu hepatotoxicity.

V klinických skúšaní sa riziko hepatotoxicity zmiernilo vylúčením pacientov s východiskovou hepatitídou alebo významnými abnormalitami pečeneých testov. Zo štúdie 3011 boli vylúčení pacienti s východiskovou hodnotou ALT a AST > 2,5 x HHN, bilirubínom > 1,5 x HHN alebo pacienti s aktívnou alebo symptomatickou vírusovou hepatitídou alebo chronickým ochorením pečene; ascitom alebo poruchami krvácania kvôli dysfunkcii pečene. Zo štúdie 301 boli vylúčení pacienti s východiskovými hodnotami ALT a AST \geq 2,5-násobok HHN bez prítomnosti metastáz v pečeni a 5-násobku HHN, v prítomnosti metastáz v pečeni. Pacienti s metastázami v pečeni neboli vhodní a pacienti s východiskovou hladinou ALT a AST \geq 2,5x HHN boli vylúčení zo štúdie 302. Abnormálne hodnoty hepatálnych testov, ku ktorým došlo u pacientov zúčastňujúcich sa na klinických skúšaní, boli rázne riešené požiadavkou na prerušenie liečby a povolením vrátiť sa k liečbe len po tom, ak sa hodnoty hepatálnych testov u daného pacienta dostali späť na východiskové hodnoty (pozri časť 4.2). Pacienti so zvýšením ALT alebo AST na > 20-násobok HHN sa k liečbe nevrátili. Bezpečnosť opakovanej liečby u týchto pacientov nie je známa. Mechanizmus hepatotoxicity nie je objasnený.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Skúsenosti s predávkovaním abirateronom u ľudí sú obmedzené.

Neexistuje žiadne špecifické antidotum. V prípade predávkovania je potrebné podávanie ukončiť a pristúpiť k všeobecným podporným opatreniam, vrátane monitorovania arytmií, hypokaliémie a prejavov a príznakov retencie tekutín. Zároveň je potrebné vyhodnocovať funkciu pečene.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: endokrinná liečba, iné antagonisty hormónov a príbuzné liečivá
ATC kód: L02BX03

Mechanizmus účinku

Abirateron-acetát sa konvertuje v podmienkach *in vivo* na abirateron, inhibítor biosyntézy androgénov. Konkrétne, abirateron selektívne inhibuje enzým 17 α -hydroxylázu/C17,20-lyázu (CYP17). Tento enzým sa nachádza a je potrebný na biosyntézu androgénu v tkanive semenníkov, nadobličiek a v nádorovom tkanive prostaty. CYP17 katalyzuje premenu pregnenolónu a progesterónu na prekurzory testosterónu, DHEA a androstendionu (v danom poradí) prostredníctvom 17 α -hydroxylácie a štiepenia väzby C17,20. Inhibícia CYP17 má za následok taktiež zvýšenú tvorbu mineralokortikoidov v nadobličkách (pozri časť 4.4).

Karcinóm prostaty citlivý na androgény odpovedá na liečbu, ktorá znižuje hladinu androgénov. Androgén deprivačná terapia, ako je liečba analógmi LHRH alebo orchiektómia, znižuje tvorbu androgénov v semenníkoch, avšak nemá vplyv na tvorbu androgénov v nadobličkách alebo v nádore. Terapia abirateronom znižuje sérový testosterón na nedetekovateľnú hladinu (pri použití komerčných testov) v prípade, že sa podáva spolu s analógmi LHRH (alebo orchiektómiou).

Farmakodynamické účinky

Abirateron znižuje hladinu sérového testosterónu a iných androgénov na úroveň nižšiu než je hladina, ktorá sa dosahuje použitím samotných analógov LHRH alebo orchiektómie. Je to dôsledok selektívnej inhibície enzýmu CYP17, ktorý je potrebný na biosyntézu androgénov. PSA slúži u pacientov s karcinómom prostaty ako biomarker. V klinickej štúdií III. fázy s účasťou pacientov, u ktorých zlyhala predchádzajúca chemoterapia s taxánmi, sa u 38 % pacientov liečených abirateron-acetátom, oproti 10 % pacientov, čo dostávali placebo, zaznamenal prinajmenšom 50 % pokles oproti východiskovej hladine PSA.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť bola stanovená v troch randomizovaných placebom kontrolovaných multicentrických klinických štúdiách III. fázy (štúdie 3011, 302 a 301) s pacientmi s mHSPC a mCRPC. Štúdia 3011 zahŕňala pacientov, u ktorých bol novodiagnostikovaný (do 3 mesiacov od randomizácie) mHSPC a ktorí mali vysoko rizikové prognostické faktory. Prognóza s vysokým rizikom bola definovaná ako výskyt najmenej 2 z nasledujúcich 3 rizikových faktorov: (1) Gleasonovo skóre ≥ 8 ; (2) prítomnosť 3 alebo viacerých lézií na skene kosti; (3) prítomnosť merateľnej viscerálnej (s výnimkou ochorenia lymfatických uzlín) metastázy. V skupine s aktívnou liečbou sa abirateron podával v dávke 1 000 mg denne v kombinácii s nízkou dávkou prednizónu 5 mg jedenkrát denne a okrem toho ADT (agonista LHRH alebo orchiektómia), čo predstavovalo štandardnú liečbu. Pacienti v kontrolnej skupine dostávali ADT a placebo abirateronu a prednizónu. Do štúdie 302 boli zaradení pacienti, ktorí predtým nedostávali docetaxel; zatiaľ čo do štúdie 301 boli zaradení pacienti, ktorí dostávali predtým docetaxel. Pacienti užívali analóg LHRH alebo boli predtým liečení orchiektómiou. V skupine s aktívnou liečbou sa abirateron podával v dávke 1 000 mg denne v kombinácii s nízkou dávkou prednizónu alebo prednizolónu 5 mg dvakrát denne. Pacienti v kontrolnej skupine dostávali placebo a nízkou dávkou prednizónu alebo prednizolónu 5 mg dvakrát denne.

Zmeny v sérovej koncentrácii PSA samy osebe nie vždy predpovedajú klinický prínos. Z tohto dôvodu sa vo všetkých štúdiách odporúčalo, aby pacienti zotrvali na liečbe v štúdií až do dosiahnutia kritéria pre prerušenie liečby, tak ako je to opísané nižšie pre každú štúdiu.

Vo všetkých štúdiách nebolo povolené užívanie spironolaktónu, pretože spironolaktón sa viaže na androgénový receptor a môže zvýšiť hladiny PSA.

Štúdia 3011 (pacienti s novodiagnostikovaným vysoko rizikovým mHSPC)

V štúdií 3011 (n = 1199) bol medián veku zaradených pacientov 67 rokov. Počet pacientov liečených abirateronom podľa rasy bol belosi 832 (69,4 %), aziati 246 (20,5 %), černosi alebo afroameričania 25 (2,1 %), iní 80 (6,7 %), neznáma/nehlásená rasa 13 (1,1 %) a americkí indiáni alebo pôvodní obyvatelia Aljašky 3 (0,3 %). Hodnota skóre výkonnostného stavu podľa ECOG bola 0 alebo 1 u 97 % pacientov. Pacienti so známou mozgovou metastázou, nekontrolovanou hypertenziou, významným ochorením srdca alebo zlyhaním srdca triedy II - IV podľa NYHA boli vylúčení. Pacienti, u ktorých bol metastázujúci karcinóm prostaty predtým liečený farmakoterapiou, rádioterapiou alebo chirurgicky, boli vylúčení, s výnimkou ADT do 3 mesiacov alebo 1 procedúry paliatívnej rádioterapie alebo chirurgického zákroku na liečbu príznakov následkom metastatického ochorenia. Spoločné primárne koncové ukazovatele účinnosti boli celkové prežívanie (OS, overall survival) a prežívanie bez rádiografickej progresie (rPFS, radiographic progression-free survival). Medián východiskového skóre bolesti podľa Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF) bol 2,0 v skupine s liekom aj v skupine s placebom. Okrem primárnych koncových ukazovateľov bol prínos tiež hodnotený podľa času do udalosti súvisiacej so skeletom (SRE, skeletal-related event), času do ďalšej liečby karcinómu prostaty, času do začatia chemoterapie, času do progresie bolesti a času do progresie PSA. Liečba pokračovala až do progresie ochorenia, odvolania súhlasu s liečbou, výskytu neprijateľnej toxicity alebo úmrtia.

Prežívanie bez rádiografickej progresie bolo definované ako čas od randomizácie do výskytu rádiografickej progresie alebo úmrtia z akéhokoľvek dôvodu. Rádiografická progresia zahŕňala progresiu podľa skenu kostí (podľa modifikovaných kritérií PCWG2) alebo progresiu lézií mäkkých tkanív podľa CT alebo MRI (podľa RECIST 1.1).

Medzi liečenými skupinami bol pozorovaný významný rozdiel v rPFS (pozri Tabuľku 2 a Obrázok 1).

Tabuľka 2: Prežívanie bez rádiografickej progresie – stratifikovaná analýza; populácia všetkých zaradených pacientov (Štúdia PCR3011)

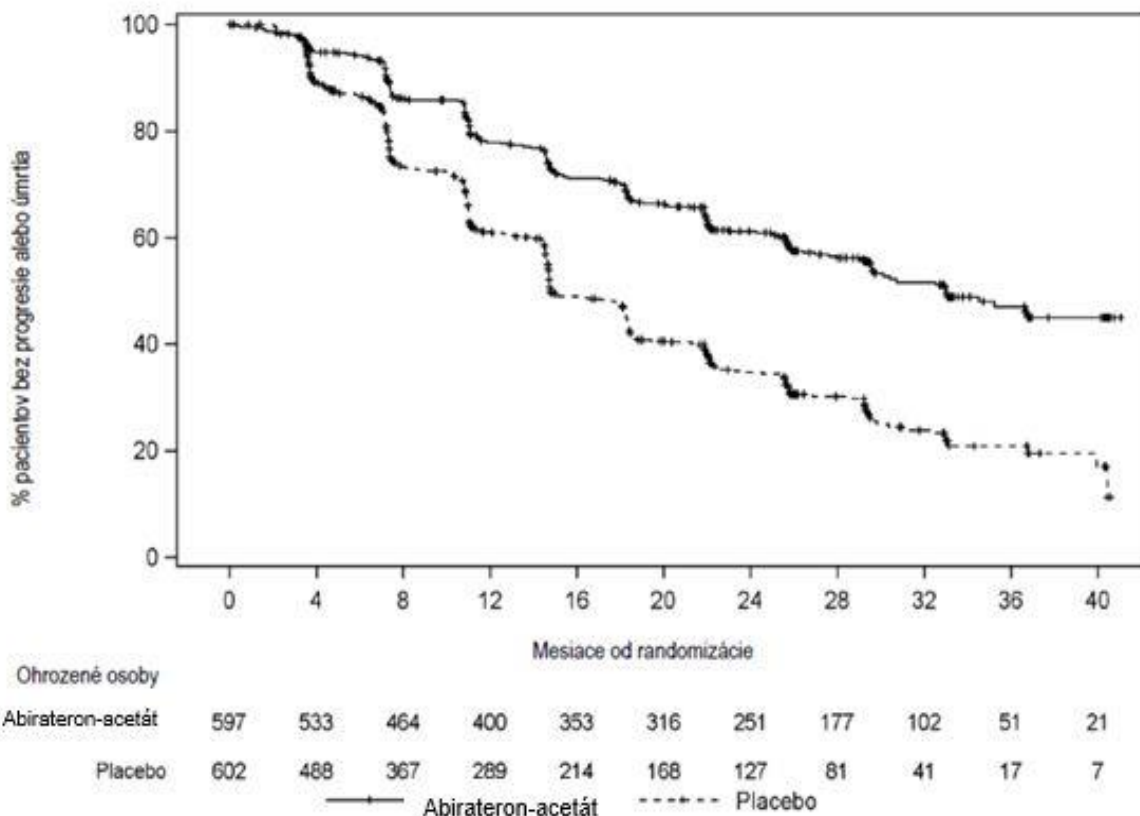
	AA-P	Placebo
Randomizovaní pacienti	597	602
Udalosť	239 (40.0%)	354 (58.8%)
Cenzurovaní	358 (60.0%)	248 (41.2%)
Čas do udalosti (mesiace)		
Medián (95% IS)	33.02 (29.57, NO)	14.78 (14.69, 18.27)
Rozsah	(0.0+, 41.0+)	(0.0+, 40.6+)
Hodnota p ^a	< 0.0001	
Pomer rizík (95% IS) ^b	0.466 (0.394, 0.550)	

Poznámka: + = cenzurované pozorovanie, NO = nemožno odhadnúť. Pri definovaní udalosti rPFS sa zvažuje rádiografická progresia a úmrtie. AA-P = osoby, ktoré dostali abirateron-acetát a prednizón.

^a Hodnota p je odvodená z log-rank testu stratifikovaného podľa skóre výkonnostného stavu ECOG (0/1 alebo 2) a viscerálnej lézie (nepítomná alebo prítomná).

^b Pomer rizík je odvodené zo stratifikovaného proporcionálneho modelu rizika. Pomer rizík < 1 v prospech AA-P.

Obrázok 1: Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez rádiografickej progresie; populácia všetkých zaradených pacientov (štúdia PCR3011)



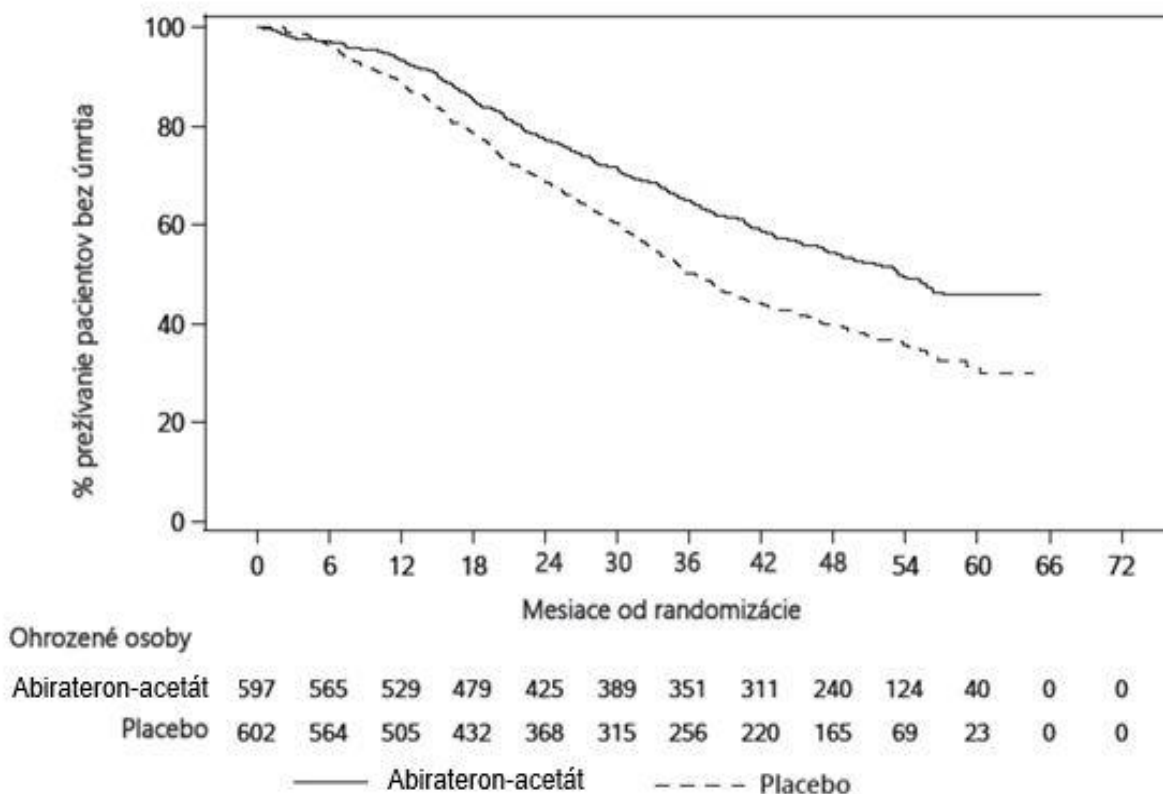
Štatisticky významné zlepšenie celkového prežívania v prospech AA-P plus ADT bolo pozorované s 34 % znížením rizika úmrtia v porovnaní s placebom plus ADT (PR = 0,66; 95 % IS: 0,56; 0,78; $p < 0,0001$) (pozri Tabuľku 3 a Obrázok 2).

Tabuľka 3: Celkové prežívanie pacientov liečených abirateronom alebo placebom v štúdiu PCR3011 (analýza všetkých zaradených pacientov)

Celkové prežívanie (mesiace)	AA-P (N=597)	Placebo (N=602)
Úmrtia (%)	275 (46%)	343 (57%)
Medián prežívania (mesiace) (95% CI)	53.3 (48.2, NO)	36.5 (33.5, 40.0)
Pomer rizík (95% IS) ¹	0.66 (0.56, 0.78)	

NO = nemožno odhadnúť. AA-P= pacienti, ktorí dostávali abirateron-acetát a prednizón.

¹ Pomer rizík je odvodené zo stratifikovaného proporcionálneho modelu rizika. Pomer rizík < 1 je v prospech abirateronu s prednizónom.

Obrázok 2: Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania; populácia všetkých zaradených pacientov v analýze štúdie PCR3011

Analýzy podskupín sú konzistentne v prospech liečby abirateronom. Účinok liečby AA-P na rPFS a OS vo vopred stanovených podskupinách bol priaznivý a zhodný s celkovou skúšanou populáciou, s výnimkou podskupiny s hodnotou skóre ECOG 2, kde sa nepozorovala žiadna tendencia k prínosu liečby; avšak malá veľkosť vzorky (n=40) obmedzuje prijatie akéhokoľvek významného záveru.

Okrem pozorovaných zlepšení celkového prežívania a rPFS, sa prínos liečby abirateronom v porovnaní s placebom preukázal vo všetkých výhľadovo definovaných meraniach sekundárnych koncových ukazovateľov.

Štúdia 302 (pacienti, ktorí predtým nedostávali chemoterapiu)

Do tejto štúdie boli zaradení pacienti, ktorí boli asymptomatickí alebo mierne symptomatickí a ktorým doposiaľ nebola klinicky indikovaná chemoterapia. Skóre 0-1 najhoršej intenzity bolesti (BPI-SF) počas posledných 24 hodín bolo považované za asymptomatické a skóre 2-3 bolo považované za mierne symptomatické.

V štúdiu 302 (n=1088) bol medián veku zaradených pacientov 71 rokov u pacientov liečených abirateronom plus prednizón alebo prednizolón a 70 rokov u pacientov liečených placebom plus prednizón alebo prednizolón. Počet pacientov liečených abirateronom podľa rasy bol kaukazská rasa 520 (95,4 %), čierna rasa 15 (2,8 %), ázijská rasa 4 (0,7 %) a iné 6 (1,1 %). Hodnota skóre výkonnostného stavu podľa Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) bola 0 u 76 % pacientov a 1 u 24 % pacientov v oboch ramenách. Päťdesiat percent pacientov malo len metastázy kostí, ďalších 31 % pacientov malo metastázy kostí a mäkkých tkanív alebo lymfatických uzlín a 19 % pacientov malo len metastázy mäkkých tkanív alebo lymfatických uzlín. Pacienti s viscerálnymi metastázami boli vylúčení. Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo celkové prežívanie a prežívanie bez rádiografickej progresie (rPFS). Okrem primárnych koncových ukazovateľov účinnosti bol prínos tiež hodnotený podľa času do použitia opiátov na nádorovú bolesť, času do začatia cytotoxickej chemoterapie, času do zhoršenia skóre výkonnostného stavu ECOG o ≥ 1 stupeň a času do progresie PSA na základe kritérií PCWG2 (Prostate Cancer Working Group-2). Liečba v štúdiu bola prerušená v čase jednoznačnej klinickej progresie. Liečba mohla byť tiež prerušená v čase potvrdenia rádiografickej progresie podľa uváženia skúšajúceho. Prežívanie bez rádiografickej progresie (rPFS) bolo posúdené použitím štúdií sekvenčného snímkovania, ako je to definované kritériami PCWG2 (pre lézie kostí) a modifikovanými kritériami RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) (pre lézie mäkkých tkanív). Analýza rPFS použila centrálné posúdenie vyhodnotenia rádiografickej progresie.

Pri plánovanej analýze rPFS bolo k dispozícii 401 prípadov, 150 (28 %) pacientov liečených abirateronom a 251 (46 %) pacientov liečených placebom malo rádiografický dôkaz progresie alebo zomrelo. Medzi liečenými skupinami bol pozorovaný výrazný rozdiel v rPFS (pozri Tabuľku 4 a Obrázok 3).

Tabuľka 4: Štúdia 302: Prežívanie bez rádiografickej progresie u pacientov liečených buď abirateronom alebo pacientov s placebom v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom s analógmi LHRH alebo predchádzajúcou orchiektómiou

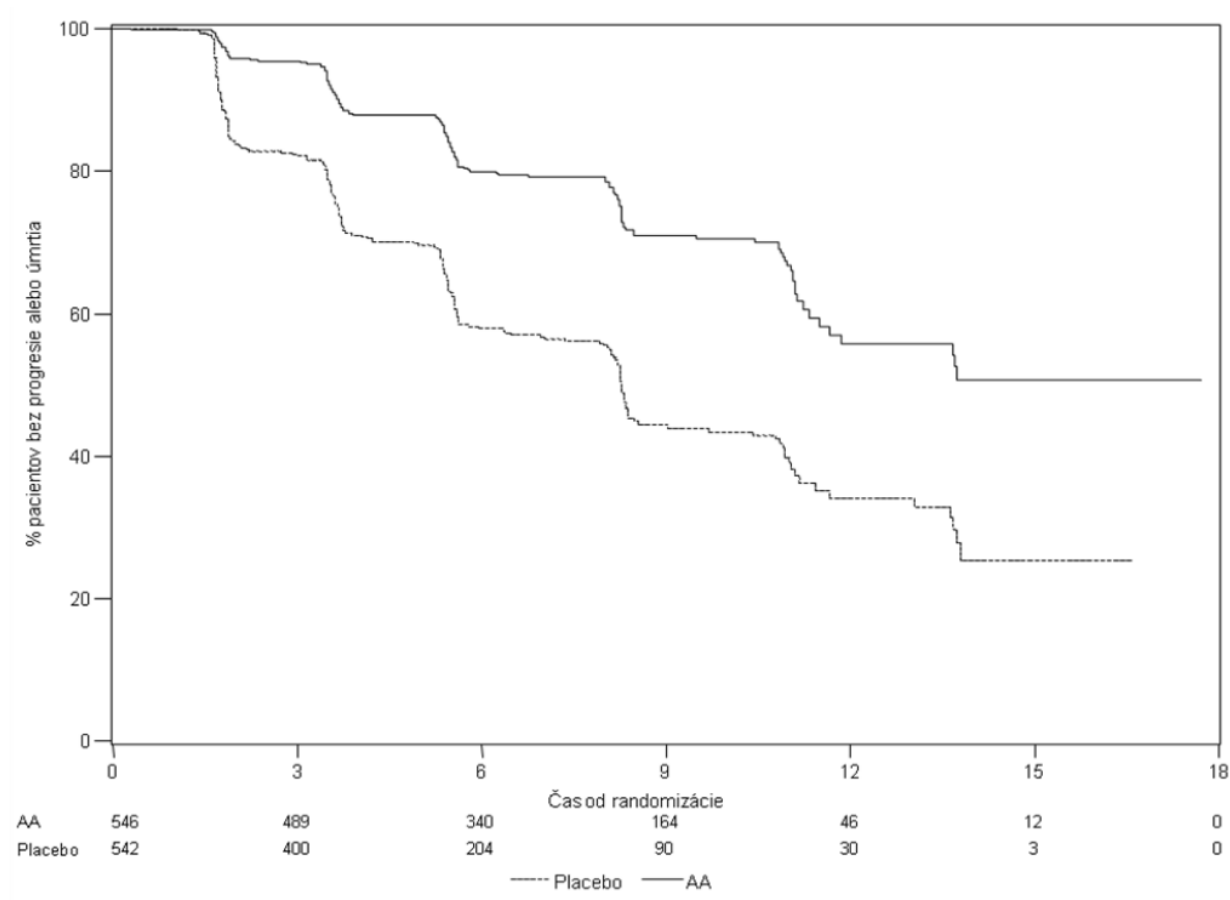
	Abirateron (N = 546)	Placebo (N = 542)
Prežívanie bez rádiografickej progresie (rPFS)		
Progresia alebo úmrtie	150 (28 %)	251 (46 %)
Medián rPFS v mesiacoch (95 % IS)	nebolo dosiahnuté (11,66; NO)	8,3 (8,12; 8,54)
hodnota p*	< 0,0001	
Pomer rizík** (95 % IS)	0,425 (0,347; 0,522)	

NO = nemožno odhadnúť

* Hodnota p je odvodená z log-rank testu stratifikovaného podľa východiskového skóre ECOG (0 alebo 1)

** Pomer rizík < 1 v prospech abirateronu

Obrázok 3: Kaplan Meierove krivky prežívania bez rádiografickej progresie u pacientov liečených buď abirateronom alebo placebom v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom plus analógmi LHRH alebo predchádzajúcou orchiektómiou



AA = abirateron

Údaje o pacientoch boli naďalej zbierané až do termínu druhej predbežnej analýzy celkového prežívania (OS, z angl. overall survival). Rádiografické posúdenie rPFS vykonané skúšajúcim následne po analýze citlivosti sa uvádza v Tabuľke 5 a na Obrázku 4.

Šesťstosedem (607) pacientov malo rádiografickú progresiu alebo zomrelo: 271 (50 %) v skupine s abirateron-acetátom a 336 (62 %) v skupine s placebom. Liečba abirateron-acetátom znížila riziko rádiografickej progresie alebo úmrtia o 47 % v porovnaní s placebom (PR = 0,530; 95 % IS: [0,451; 0,623], $p < 0,0001$). Medián rPFS bol 16,5 mesiacov v skupine s abirateron-acetátom a 8,3 mesiacov v skupine s placebom.

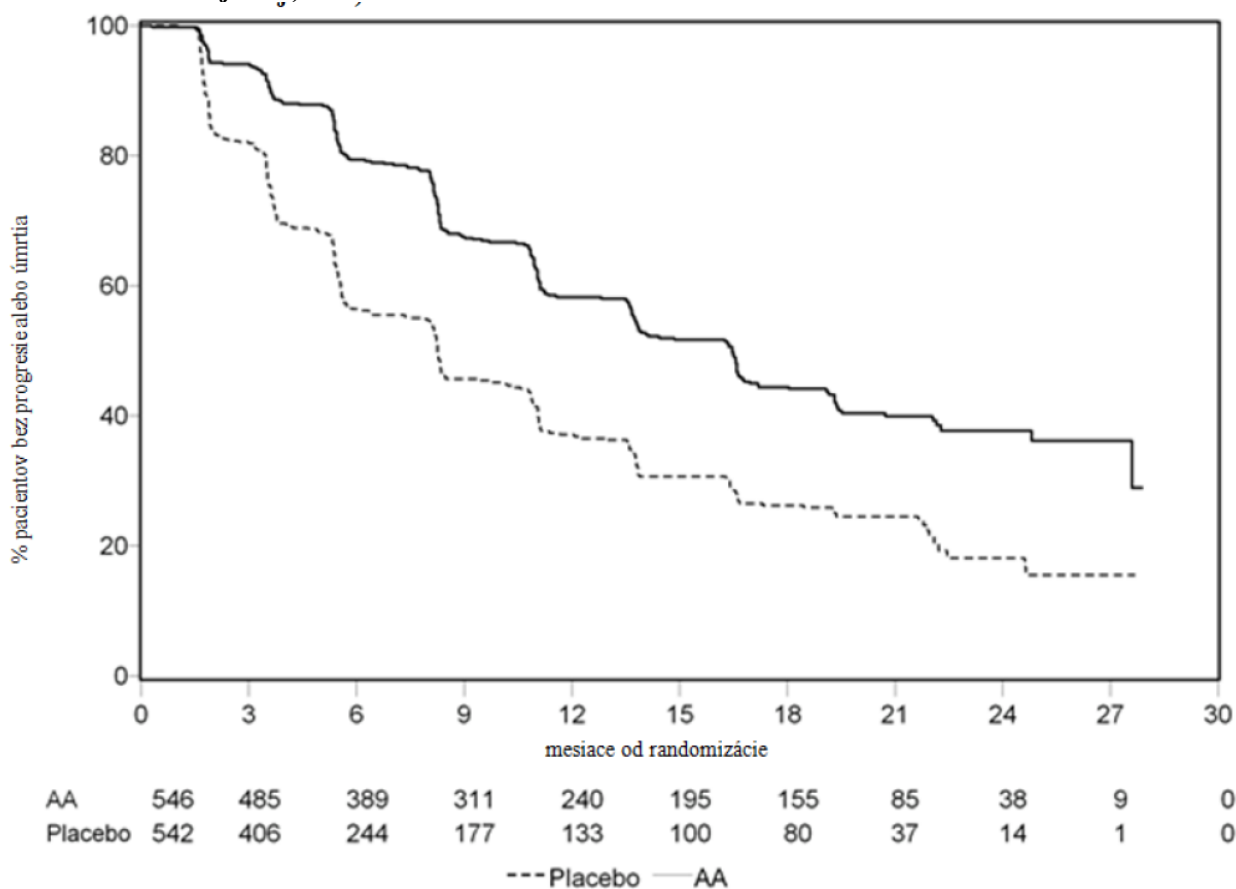
Tabuľka 5: Štúdia 302: Prežívanie bez rádiografickej odpovede u pacientov liečených buď abirateronom alebo pacientov s placebom v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom s analógmi LHRH alebo predchádzajúcou orchiektómiou (druhá predbežná analýza celkového prežívania podľa posúdenia skúšajúcim)

	Abirateron (N = 546)	Placebo (N = 542)
Prežívanie bez rádiografickej progresie (rPFS)		
Progresia alebo úmrtie	271 (50%)	336 (62%)
Medián rPFS v mesiacoch (95% IS)	16.5 (13.80; 16.79)	8.3 (8.05; 9.43)
p-hodnota*	< 0.0001	
Pomer rizík** (95% IS)	0.530 (0.451; 0.623)	

* Hodnota p je odvodená z log-rank testu stratifikovaného podľa východiskového skóre ECOG (0 alebo 1)

** Pomer rizík < 1 v prospech abirateronu

Obrázok 4: Kaplanove-Meierove krivky prežívania bez rádiografickej progresie u pacientov liečených buď abirateronom alebo pacientov s placebom v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom s analógom LHRH alebo predchádzajúcou orchiektómiou (druhá predbežná analýza celkového prežívania podľa posúdenia skúšajúcim)



AA = abirateron

Po zaznamenaní 333 úmrtí bola vykonaná plánovaná priebežná analýza OS. Štúdia bola odslepená na základe pozorovaného významného klinického prínosu a pacientom v skupine s placebom bola ponúknutá liečba abirateronom. Celkové prežívanie bolo dlhšie s abirateronom ako s placebom s 25 % znížením rizika úmrtia (PR = 0,752; 95 % IS: [0,606; 0,934], p = 0,0097), ale údaj o OS nebol zrelý a priebežné výsledky nedosiahli vopred stanovené hranice pre ukončenie pre štatistickú významnosť (pozri tabuľku 6). Prežívanie sa sledovalo aj po tejto priebežnej analýze.

Po zaznamenaní 741 úmrtí bola vykonaná plánovaná záverečná analýza OS (medián follow up 49 mesiacov). Zomrelo 65 % (354 z 546) pacientov liečených abirateronom, v porovnaní so 71 % (387 z 542) pacientov dostávajúcich placebo. Štatisticky významný prínos OS v prospech skupiny liečenej abirateronom sa preukázal 19,4 % znížením rizika úmrtia (PR = 0,806; 95 % IS: [0,697; 0,931], p = 0,0033) a zlepšením mediánu OS o 4,4 mesiaca (abirateron 34,7 mesiacov, placebo 30,3 mesiacov) (pozri tabuľku 6 a Obrázok 5). Toto zlepšenie sa ukázalo, aj keď 44 % pacientov v skupine s placebom dostávalo abirateron ako následnú liečbu.

Tabuľka 6: Štúdia 302: Celkové prežívanie u pacientov liečených buď abirateronom alebo pacientov s placebom v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom s analógmi LHRH alebo predchádzajúcou orchiektómiou

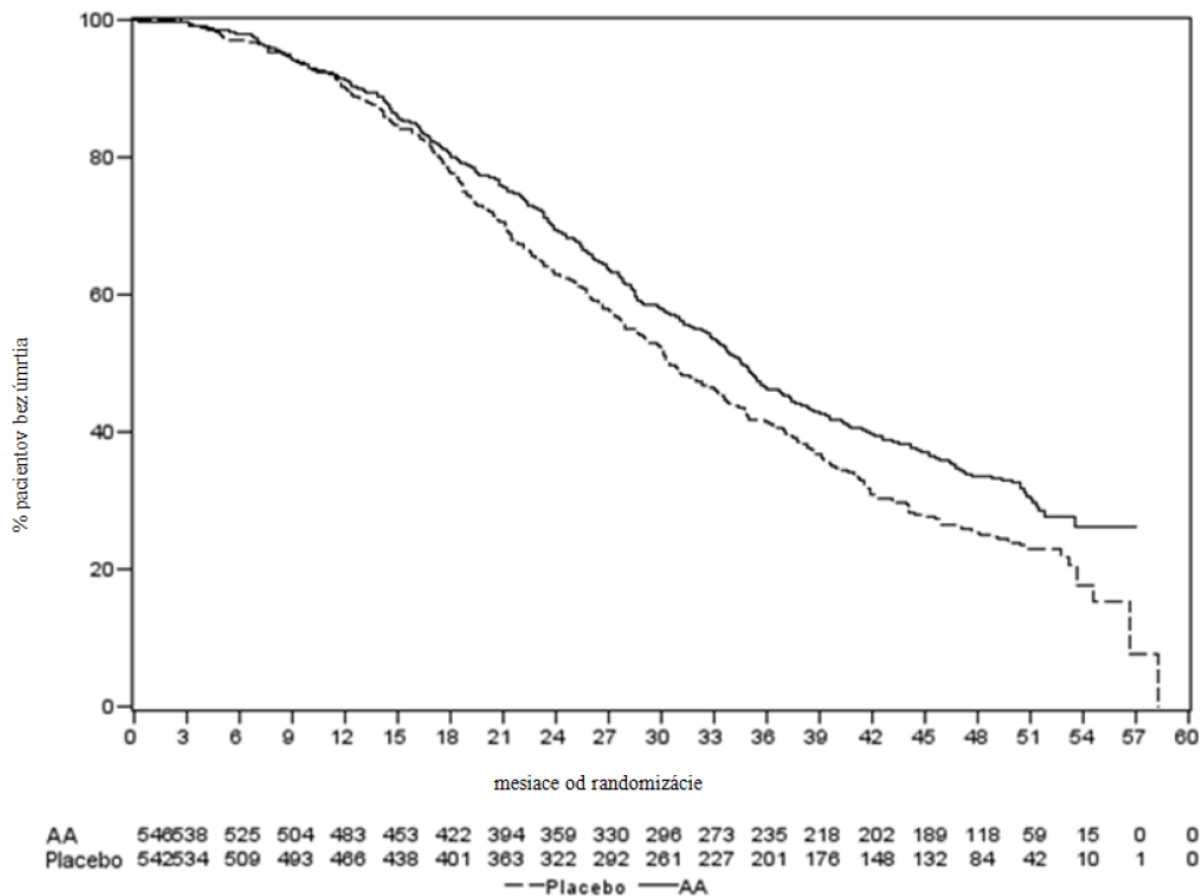
	Abirateron (N = 546)	Placebo (N = 542)
Priebežná analýza prežívania		
Úmrtia (%)	147 (27 %)	186 (34 %)
Medián prežívania (mesiace) (95 % IS)	nebolo dosiahnuté (NO; NO)	27,2 (25,95; NO)
Hodnota p*	0,0097	
Pomer rizík** (95 % IS)	0,752 (0,606; 0,934)	
Záverečná analýza prežívania		
Úmrtia	354 (65 %)	387 (71 %)
Medián celkového prežívania v mesiacoch (95 % IS)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
Hodnota p*	0,0033	
Pomer rizík** (95 % IS)	0,806 (0,697; 0,931)	

NO = nemožno odhadnúť

* Hodnota p je odvodená z log-rank testu stratifikovaného podľa východiskového skóre ECOG (0 alebo 1)

** Pomer rizík < 1 v prospech abirateronu

Obrázok 5: Kaplanove-Meierove krivky prežívania pacientov liečených buď abirateronom alebo pacientov s placebom v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom s analógmi LHRH predchádzajúcou orchiektómiou, záverečná analýza



AA = abirateron

Okrem pozorovaných zlepšení celkového prežívania a rPFS, sa prínos liečby abirateronom v porovnaní s placebom preukázal vo všetkých meraniach sekundárnych koncových ukazovateľov účinnosti nasledovne:

Čas do progresie PSA na základe kritérií PCWG2: Medián času do progresie PSA bol 11,1 mesiacov u pacientov dostávajúcich abirateron a 5,6 mesiacov u pacientov dostávajúcich placebo (PR = 0,488; 95 % IS: [0,420; 0,568], $p < 0,0001$). Čas do progresie PSA bol pri liečbe abirateronom približne dvojnásobný (PR = 0,488). Podiel pacientov s potvrdenou odpoveďou PSA bol vyšší v skupine s abirateronom ako v skupine s placebom (62 % oproti 24 %; $p < 0,0001$).

U pacientov s merateľným ochorením mäkkých tkanív boli v liečbe abirateronom pozorované výrazne vyššie množstvá úplných a čiastočných odpovedí nádorov.

Čas do použitia opiátov na rakovinovú bolesť: Medián času do použitia opiátov na bolesť súvisiacu s karcinómom prostaty bol v čase záverečnej analýzy 33,4 mesiacov u pacientov dostávajúcich abirateron a 23,4 mesiacov u pacientov dostávajúcich placebo (PR = 0,721; 95 % IS: [0,614; 0,846], $p < 0,0001$).

Čas do začatia cytotoxickej chemoterapie: Medián času do začatia cytotoxickej chemoterapie bol 25,2 mesiacov u pacientov dostávajúcich abirateron a 16,8 mesiacov u pacientov dostávajúcich placebo (PR = 0,580; 95 % IS: [0,487; 0,691], $p < 0,0001$).

Čas do zhoršenia skóre výkonnostného stavu ECOG ≥ 1 stupeň: Medián času do zhoršenia výkonnostného stavu ECOG ≥ 1 bol 12,3 mesiacov u pacientov dostávajúcich abirateron a 10,9 mesiacov u pacientov dostávajúcich placebo (PR = 0,821; 95 % IS: [0,714; 0,943], p = 0,0053).

Nasledujúce koncové ukazovatele štúdie preukázali štatisticky významnú výhodu v prospech liečby abirateronom:

Objektívna odpoveď: Objektívna odpoveď bola definovaná ako podiel pacientov s merateľným ochorením pri dosiahnutí úplnej alebo čiastočnej odpovede podľa kritérií RECIST (za cieľovú léziu sa považovala lymfatická uzlina s východiskovou veľkosťou ≥ 2 cm). Podiel pacientov s merateľným ochorením na začiatku liečby, ktorí dosiahli objektívnu odpoveď, bol 36 % v skupine s abirateronom a 16 % v skupine s placebom (p < 0,0001).

Bolest': Liečba abirateronom výrazne znížila riziko progresie priemernej intenzity bolesti o 18 % v porovnaní s placebom (p = 0,0490). Medián času do progresie bol 26,7 mesiacov v skupine s abirateronom a 18,4 mesiacov v skupine s placebom.

Čas do zhoršenia vo FACT-P (celkové skóre): Liečba abirateronom znížila riziko zhoršenia FACT-P (celkové skóre) o 22 % v porovnaní s placebom (p = 0,0028). Medián času do zhoršenia vo FACT-P (celkové skóre) bol 12,7 mesiacov v skupine s abirateronom a 8,3 mesiacov v skupine s placebom.

Štúdia 301 (pacienti, ktorí predtým dostávali chemoterapiu)

Do štúdie 301 boli zaradení pacienti, ktorí predtým dostávali docetaxel. U pacientov sa nevyžadovala progresia ochorenia na docetaxeli, pretože toxicita vyplývajúca z tejto chemoterapie mohla viesť k prerušeniu liečby. Pacienti zotrvali v štúdiu až do progresie PSA (potvrdená 25 % zvýšením nad pacientovu východiskovú/nadir hodnotu) spolu s rádiografickou progresiou definovanou v protokole a symptomatickou alebo klinickou progresiou. Pacienti, ktorí boli predtým liečení na karcinóm prostaty ketokonazolom, boli vylúčení z tejto štúdie. Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo celkové prežívanie.

Priemerný vek zaradených pacientov bol 69 rokov (rozsah 39-95). Počet pacientov liečených abirateronom podľa rasy bol kaukazská rasa 737 (93,2 %), čierna rasa 28 (3,5 %), ázijská rasa 11 (1,4 %) a iné 14 (1,8 %). Jedenásť percent zaradených pacientov malo hodnotu skóre výkonnostného stavu ECOG 2; 70 % malo rádiografický dôkaz progresie ochorenia s progresiou PSA alebo bez nej; 70 % v minulosti absolvovalo jednu cytotoxickú chemoterapiu a 30 % absolvovalo dve takéto chemoterapie. Metastázy v pečeni boli prítomné u 11 % pacientov liečených abirateronom.

V plánovanej analýze uskutočnenej po tom, ako sa zaznamenalo 552 úmrtí, sa zistilo, že zomrelo 42 % (333 zo 797) pacientov liečených abirateronom v porovnaní s 55 % (219 z 398) pacientov, ktorí dostávali placebo. Bolo pozorované štatisticky významné zlepšenie mediánu celkového prežívania u pacientov liečených abirateronom (pozri Tabuľku 7).

Tabuľka 7: Celkové prežívanie pacientov liečených buď abirateronom alebo pacientov s placebom v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom s analógmi LHRH alebo predchádzajúcou orchiektómiou

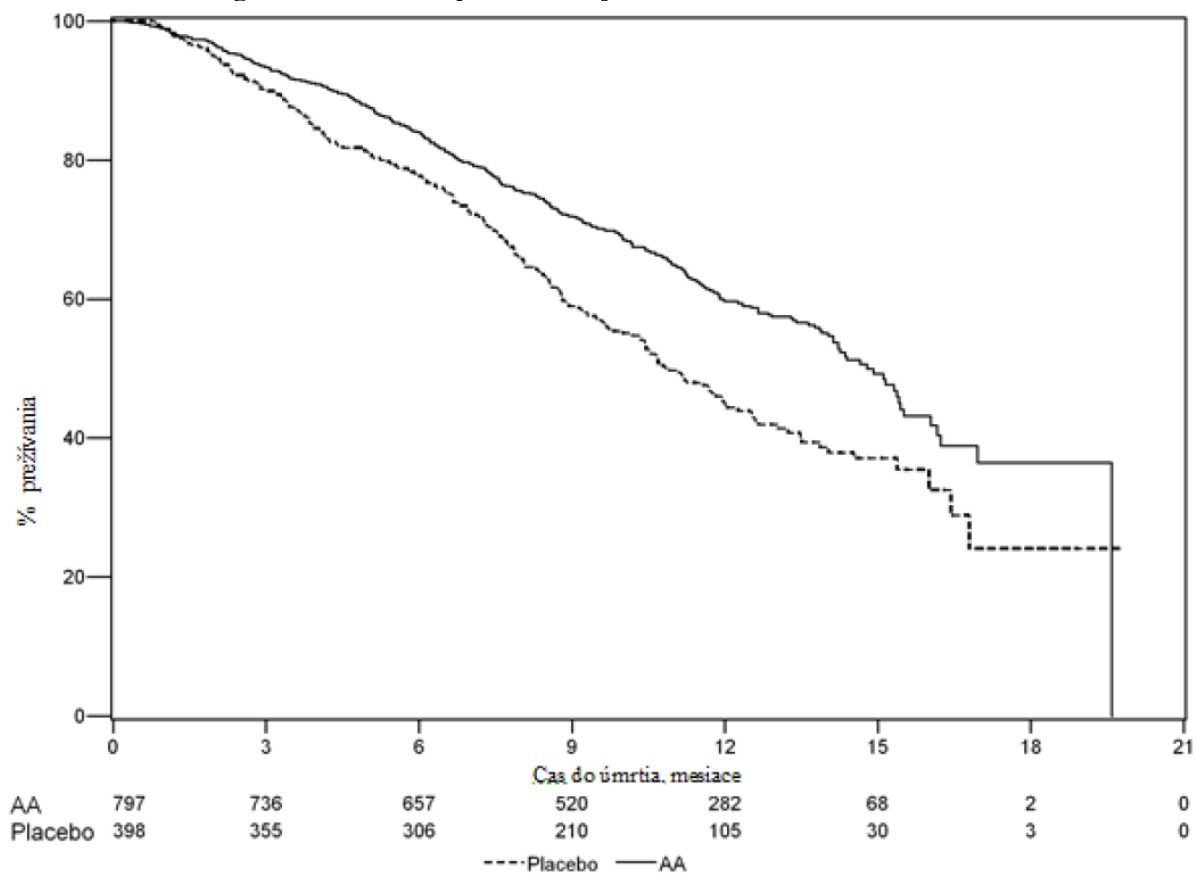
	Abirateron	Placebo
Primárna analýza prežívania	(N = 797)	(N = 398)
Úmrtia (%)	333 (42%)	219 (55%)
Medián prežívania (mesiace) (95% IS)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
hodnota p ^a	< 0.0001	
Pomer rizík (95% IS) ^b	0.646 (0.543; 0.768)	
Aktualizovaný analýza prežívania		
Úmrtia (%)	501 (63%)	274 (69%)
Medián prežívania (mesiace) (95% IS)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
Pomer rizík (95% CI) ^b	0,740 (0,638; 0,859)	

^a Hodnota p je odvodená z log-rank testu stratifikovaného podľa skóre výkonnostného stavu ECOG (0-1 vs. 2), skóre bolesti (absentujúca vs. prítomná), počtu predtým absolvovaných chemoterapií (1 vs. 2) a typu progresie ochorenia (iba PSA vs. rádiografická).

^b Pomer rizík je odvodené zo stratifikovaného proporcionálneho modelu rizika. Pomer rizík < 1 v prospech abirateronu.

Vo všetkých časových bodoch hodnotenia po niekoľkých úvodných mesiacoch liečby zostal nažive vyšší podiel pacientov liečených abirateronom v porovnaní s podielom pacientov liečených placebom (pozri obrázok 6).

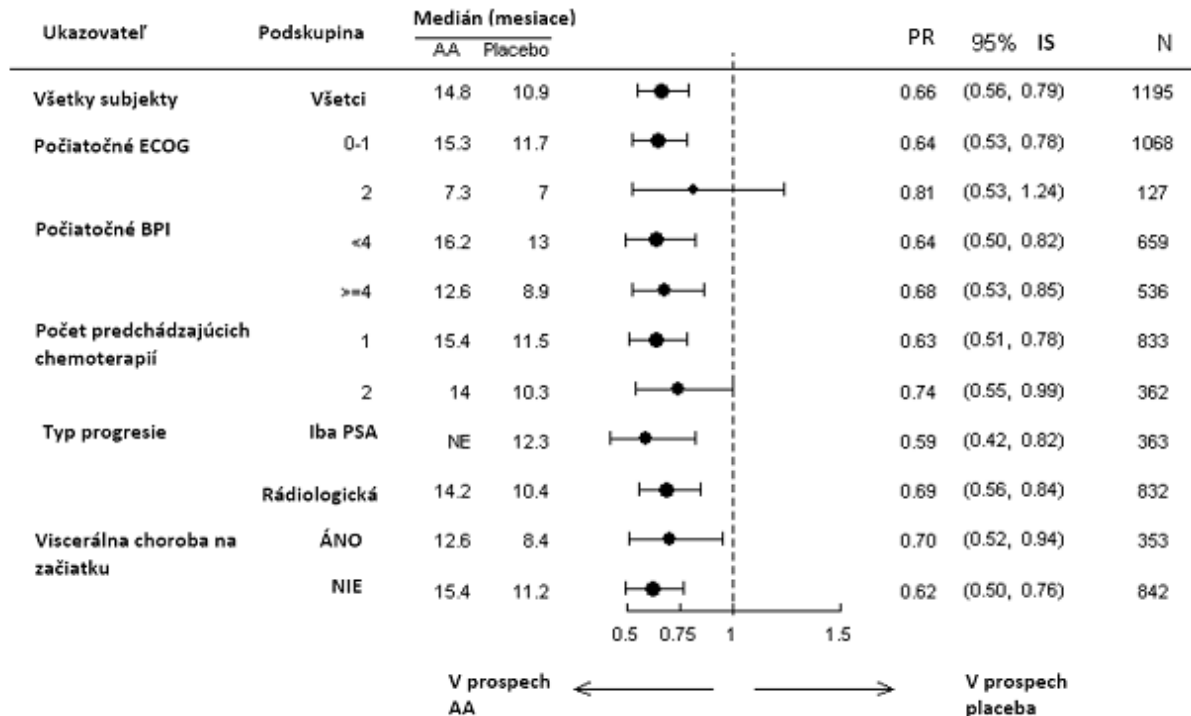
Obrázok 6: Kaplanove-Meierove krivky prežívania pacientov liečených buď abirateronom alebo pacientov s placebom v kombinácii s prednizónom alebo prednizolónom s analógmi LHRH alebo predchádzajúcou orchiektómiou



AA = abirateron

Analýza prežívania u podskupín poukázala na konzistentný prínos v prežívaní pri liečbe abirateronom (pozri Obrázok 7).

Obrázok 7: Celkové prežívanie podľa podskupín: pomer rizík a 95 % interval spoľahlivosti



AA = Abirateron; BPI = dotazníková metóda hodnotenia bolesti (z angl. Brief Pain Inventory); IS = interval spoľahlivosti; ECOG = skóre výkonnostného stavu Východnej spolupracujúcej onkologickej skupiny (z angl. Eastern Cooperative Oncology Group performance score); PR = pomer rizík (z angl. hazard ratio); NE = nehodnotiteľné (z angl. not evaluable)

Navyše k pozorovanému zlepšeniu v celkovom prežívaní všetky sekundárne koncové ukazovatele štúdie poukazovali v prospech abirateronu a boli štatisticky významné po upravení na viacnásobné testovanie, a to:

ásobné testovanie, a to:

U pacientov, liečených abirateronom sa potvrdila významne vyššia miera odpovede celkového PSA (definované ako $\geq 50\%$ pokles oproti východiskovému stavu) v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo, 38 % oproti 10 %, $p < 0,0001$.

Medián času do progresie PSA bol 10,2 mesiaca u pacientov liečených abirateronom a 6,6 mesiaca u pacientov, ktorí dostávali placebo (PR = 0,580; 95 % IS: [0,462; 0,728], $p < 0,0001$).

Medián prežívania bez rádiografickej progresie ochorenia bol 5,6 mesiaca u pacientov liečených abirateronom a 3,6 mesiacov u pacientov, ktorí dostávali placebo (PR = 0,673; 95 % IS: [0,585; 0,776], $p < 0,0001$).

Bolesť

Podiel pacientov s úľavou bolesti bol štatisticky významne vyšší v skupine s abirateronom než v skupine s placebom (44 % oproti 27 %, $p = 0,0002$). Pacient so zmiernením bolesti bol definovaný ako ten, ktorý pocítil najmenej 30 % pokles oproti východiskovému stavu v skóre najhoršej intenzity bolesti BPI-SF počas posledných 24 hodín bez akéhokoľvek zvýšenia skóre použitia analgetík pozorovaného pri dvoch po sebe idúcich hodnoteniach v intervale štyroch týždňov. Jedine pacienti s východiskovým skóre bolesti ≥ 4 a najmenej jedným skóre bolesti po vstupe do štúdie podliehali analýze (N = 512) z hľadiska úľavy bolesti.

úľavy bolesti.

Progresia bolesti sa zaznamenala u nižšieho podielu pacientov liečených abirateronom v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo, a to v 6. (22 % oproti 28 %), 12. (30 % oproti 38 %) a 18. mesiaci (35 % oproti 46 %). Progresia bolesti bola definovaná ako zvýšenie oproti východiskovému stavu ≥ 30 % v skóre najhoršej intenzity bolesti BPI-SF počas predchádzajúcich 24 hodín bez poklesu skóre použitia analgetík pozorovaného pri dvoch po sebe nasledujúcich návštevách, alebo ako ≥ 30 % zvýšenie skóre použitia analgetík pozorované pri dvoch po sebe nasledujúcich návštevách. Čas do progresie bolesti pri 25. percentile bol 7,4 mesiaca v skupine s abirateronom oproti 4,7 mesiaca v skupine s placebom.

Udalosti súvisiace so skeletom

Udalosti súvisiace so skeletom boli zaznamenané u nižšieho podielu pacientov v skupine s abirateronom v porovnaní so skupinou s placebom v 6. mesiaci (18 % oproti 28 %), 12. mesiaci (30 % oproti 40 %) a 18. mesiaci (35 % oproti 40 %). Čas do prvej udalosti súvisiacej so skeletom pri 25. percentile v skupine s abirateronom bol dvojnásobný oproti času v kontrolnej skupine – 9,9 mesiaca oproti 4,9 mesiaca. Udalosť súvisiaca so skeletom bola definovaná ako patologická zlomenina, kompresia miechy, paliatívna rádioterapia kosti alebo chirurgický zákrok na kosti.

Pediatrická populácia

Európska lieková agentúra udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre referenčný liek obsahujúci abirateron vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri pokročilej rakovine prostaty. Pre informácie o použití v pediatrickej populácii pozri časť 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po podaní abirateron-acetátu sa farmakokinetika abirateronu a abirateron-acetátu skúmala u zdravých jedincov, pacientov s metastázujúcim pokročilým karcinómom prostaty a u jedincov bez karcinómu s poruchou funkcie pečene alebo obličiek. Abirateron-acetát sa rýchlo konvertuje v podmienkach *in vivo* na abirateron, inhibítor biosyntézy androgénov (pozri časť 5.1).

Absorpcia

Po perorálnom podaní abirateron-acetátu nalačno čas na dosiahnutie maximálnej koncentrácie abirateronu v plazme je približne 2 hodiny.

Podanie abirateron-acetátu s jedlom, v porovnaní s podaním nalačno, vedie až k 10-násobnému (AUC) a až k 17-násobnému (C_{max}) zvýšeniu priemernej systémovej expozície abirateronu, v závislosti od obsahu tuku v jedle. Ak vezmeme do úvahy bežnú rozmanitosť obsahu a zloženia jedla, potom užívanie abirateronu spolu s jedlom má potenciál viesť v konečnom dôsledku k vysoko variabilným expozíciám. Z tohto dôvodu sa abirateron nesmie užívať spolu s jedlom. Nemá sa užívať skôr ako jednu hodinu pred alebo dve hodiny po jedle. Tablety treba prehltat' celé a zapíjať vodou (pozri časť 4.2).

Distribúcia

Väzba na plazmatické bielkoviny ^{14}C -abirateronu v ľudskej plazme je 99,8 %. Zdanlivý distribučný objem je približne 5 630 l, čo poukazuje na to, že abirateron sa extenzívne distribuuje do periférnych tkanív.

Biotransformácia

Po perorálnom podaní ^{14}C -abirateron-acetátu vo forme kapsúl sa abirateron-acetát hydrolyzuje na abirateron, ktorý sa následne metabolizuje sulfatáciou, hydroxyláciou a oxidáciou prevažne v pečeni. Väčšina cirkulujúcej rádioaktivity (približne 92 %) sa zisťuje vo forme metabolitov abirateronu. Spomedzi 15 detekovateľných metabolitov sú 2 hlavné metabolity – abirateron-sulfát a abirateron-N-oxid- sulfát; každý z nich predstavuje približne 43 % celkovej rádioaktivity.

Eliminácia

Priemerný biologický polčas abirateronu v plazme je približne 15 hodín podľa údajov získaných od zdravých jedincov. Po perorálnom podaní ^{14}C -abirateron-acetátu v dávke 1000 mg sa približne 88 %

rádioaktívnej dávky zisťuje v stolici a približne 5 % v moči. Hlavné zložky prítomné v stolici sú nezmenený abirateron-acetát a abirateron (približne 55 % a 22 % podanej dávky, v uvedenom poradí).

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetika abirateron-acetátu sa skúšala u jedincov s už existujúcou miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda A a B, v tomto poradí) ako aj u zdravých jedincov v kontrolnej skupine. Systémová expozícia abirateronu po jednorazovej perorálnej dávke 1 000 mg sa zvýšila približne o 11 % u jedincov s ľahkým o 260 % u jedincov so stredne ťažkou už existujúcou poruchou funkcie pečene. Priemerný biologický polčas abirateronu sa predlžuje na približne 18 hodín u jedincov s ľahkou poruchou funkcie pečene a na približne 19 hodín u jedincov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene.

V ďalšej štúdii sa farmakokinetika abirateronu skúmala u jedincov s už existujúcou ťažkou (n=8) poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C) a u 8 zdravých kontrolných jedincov s normálnou funkciou pečene. AUC abirateronu sa zvýšila o približne 600 % a frakcia voľného lieku sa zvýšila o 80 % u jedincov s ťažkou poruchou funkcie pečene v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou pečene.

Nie je potrebná úprava dávkovania u pacientov s už existujúcou miernou poruchou funkcie pečene. Použitie abirateron-acetátu sa má dôkladne posúdiť u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene, u ktorých by mal prínos prevážiť potenciálne riziko (pozri časti 4.2 a 4.4). Abirateron-acetát sa nemá používať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.4).

U pacientov, u ktorých sa rozvinie počas liečby hepatotoxicita, môže byť potrebné pozastaviť liečbu alebo upraviť dávkovanie (pozri časť 4.2 a 4.4).

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika abirateron-acetátu sa porovnávala u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek so stabilným rozvrhom hemodialýzy oproti zodpovedajúcej kontrolnej skupine jedincov s normálnou funkciou obličiek. Systémová expozícia abirateronu sa po jednorazovej perorálnej dávke 1000 mg u jedincov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek liečených dialýzou nezvýšila. Podávanie pacientom s poruchou funkcie obličiek, vrátane jej ťažkého poškodenia, si nevyžaduje zníženie dávkovania (pozri časť 4.2). Nie sú však klinické skúsenosti u pacientov s karcinómom prostaty sú však klinické skúsenosti u pacientov s karcinómom prostaty a ťažkou poruchou funkcie obličiek. U týchto pacientov sa odporúča opatrnosť.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Vo všetkých štúdiách toxicity na zvieratách boli výrazne znížené hladiny cirkulujúceho testosterónu. V dôsledku toho boli zaznamenané znížené hmotnosti orgánov a morfológické a/alebo histopatologické zmeny reprodukčných orgánov a adrenálnych, podmozgových a prsných žliaz. Všetky zmeny vykazovali úplnú alebo čiastočnú reverzibilitu. Zmeny reprodukčných orgánov a orgánov citlivých na androgén sú konzistentné s farmakológiou abirateronu. Všetky hormonálne zmeny súvisiace s liečbou zanikli alebo sa javili ako ustupujúce po 4-týždňovom období rekonvalescencie.

V štúdiách fertility u samcov i samíc potkanov abirateron-acetát znižoval fertilitu, ktorá bola úplne reverzibilná 4 až 16 týždňov po ukončení podávania abirateron-acetátu.

V štúdiu vývojovej toxicity u potkanov abirateron-acetát ovplyvňoval graviditu, vrátane zníženej fetálnej hmotnosti a prežívania. Boli pozorované vplyvy na vonkajšie pohlavné orgány, aj keď abirateron-acetát nebol teratogénny.

V týchto štúdiách fertility a vývojovej toxicity vykonaných na potkanoch súviseli všetky účinky s farmakologickou aktivitou abirateronu.

Okrem zmien na reprodukčných orgánoch, pozorovaných v štúdiách toxicity na zvieratách, predklinické údaje založené na konvenčných farmakologických štúdiách bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. V 6-mesačnej štúdií s transgénnyimi (Tg.rasH2) myšami nebol abirateron-acetát karcinogénny. V 24-mesačnej štúdií karcinogenity na potkanoch zvyšoval abirateron-acetát incidenciu novotvarov z intersticiálnych buniek semenníkov. Tento nález sa považuje za súvisiaci s farmakologickou aktivitou abirateronu a je špecifický pre potkany. Abirateron-acetát nebol karcinogénny u samíc potkanov.

Liečivo abirateron predstavuje environmentálne riziko pre vodné prostredie, a to najmä pre ryby.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Mikrokryštalická celulóza
Sodná soľ kroskarmelózy
Monohydrát laktózy
Stearát horečnatý
Hypromelóza (Typ 2910)
Koloidný bezvodý oxid kremičitý
Laurylsíran sodný

Abiraterone Olainfarm 500 mg filmom obalené tablety

Obal tablety

Čierny oxid železitý (E172)
Červený oxid železitý (E172)
Vrúbl'ovaný kopolymér makrogolu a polyvinylalkoholu
Mastenec (E 553b)
Oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Abiraterone Olainfarm 250 mg tablety

30 mesiacov.

Abiraterone Olainfarm 500 mg filmom obalené tablety

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Abiraterone Olainfarm 250 mg tablety

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Abiraterone Olainfarm 500 mg filmom obalené tablety

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Abiraterone Olainfarm 250 mg tablety

HDPE fľaštička s objemom 100 ml, s detským bezpečnostným polypropylénovým (PP) uzáverom a vloženým vysúšadlom. Jedna fľaštička obsahuje 120 tabliet. Každé balenie obsahuje jednu fľaštičku.

Abiraterone Olainfarm 500 mg filmom obalené tablety

PVC/PVdC-hliníkový blister balený v škatuľkách obsahujúcich 56 alebo 60 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Abiraterone Olainfarm 250 mg tablety

Na základe mechanizmu účinku môže tento liek poškodiť vyvíjajúci sa plod; preto by s ním ženy, ktoré sú tehotné alebo môžu byť tehotné, nemali manipulovať bez ochrany, napr. rukavíc.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami. Tento liek môže predstavovať riziko pre vodné prostredie (pozri časť 5.3).

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

AS Olainfarm,
Rupnicu iela 5,
LV-2114, Olaine,
Lotyšsko

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA

250 mg: 44/0030/24-S

500 mg: 44/0031/24-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2024